

Anàlisi cost-efectivitat de l'administració del palivizumab en la profilaxi de les bronquiolitis greus per virus respiratori sincicial

Anna García-Altés^{1,2,3}, Núria Paladio^{3,4}, Cristian Tebé^{3,4}, Joan M.V. Pons^{3,4}

¹ Fundación Instituto de Investigación en Servicios de Salud. ² Agència de Salut Pública de Barcelona. ³ CIBER Epidemiología y Salud Pública (CIBERESP). ⁴ Agència d'Avaluació Tecnologia i Recerca Mèdiques. Barcelona

RESUM

Fonament. Existeixen diversos assaigs clínics sobre el palivizumab que mostren una reducció de les hospitalitzacions en infants amb risc d'infecció greu per virus respiratori sincicial. Tanmateix, el seu alt preu de venda al públic en fa necessària l'avaluació.

Objectiu. L'objectiu d'aquest estudi és analitzar l'eficiència de l'administració del palivizumab en la profilaxi de les bronquiolitis greus per virus respiratori sincicial.

Mètode. S'ha fet una anàlisi cost-efectivitat de l'administració del palivizumab mitjançant un model d'anàlisi de decisions. La perspectiva d'anàlisi utilitzada és la del finançador, l'horitzó temporal d'1 any i de tota l'esperança de vida dels infants, i la taxa de descompte del 3%. S'han inclòs els costos directes (fàrmac, administració i ingress hospitalari) i s'han fet diverses anàlisis de sensibilitat.

Resultats. Les ràtios cost-efectivitat incrementals obtingudes estan entre 17.337,10 i 68.380,77 €/ingrés evitat, i entre 166.721,18 i 1.476.568,81 €/any de vida guanyat. Per als prematurs menors o iguals a 32 setmanes d'edat gestacional, el preu d'un tractament de tres dosis hauria de ser de 400 € (133,33 € per dosi) per obtenir una ràtio inferior a 30.000 €/any de vida guanyat; el preu d'un tractament de tres dosis hauria de ser de 140,08 € (46,69 € per dosi) perquè la ràtio sigui menor que el cost de cinc dies d'ingrés hospitalari.

Conclusions. Fins i tot en el cas més favorable, el cost del tractament amb palivizumab és molt superior al de tot l'ingrés hospitalari i el cost incremental per any de vida guanyat és molt superior als llindars acceptats comunament.

Paraules clau: Bronquiolitis. Palivizumab. Administració profilàctica. Anàlisi cost-efectivitat.

ANÁLISIS COSTE-EFECTIVIDAD DE LA ADMINISTRACIÓN DEL PALIVIZUMAB EN LA PROFILAXIS DE LAS BRONQUIOLITIS GRAVES POR VIRUS RESPIRATORIO SINCICIAL

Fundamento. Existen diversos ensayos clínicos sobre el palivizumab que muestran una reducción de las hospitalizaciones en niños a

riesgo de infección grave por virus respiratorio sincicial. Sin embargo, su alto precio de venta al público hace que sea necesaria su evaluación.

Objetivo. El objetivo de este estudio es analizar la eficiencia de la administración del palivizumab en la profilaxis de las bronquiolitis graves por virus respiratorio sincicial.

Método. Se ha realizado un análisis coste-efectividad de la administración del palivizumab mediante un modelo de análisis de decisiones. La perspectiva de análisis utilizada es la del financiador, el horizonte temporal de 1 año y de toda la esperanza de vida de los niños, y la tasa de descuento del 3%. Se han incluido los costes directos (fármaco, administración e ingreso hospitalario) y se han realizado diversos análisis de sensibilidad.

Resultados. Las ratios coste-efectividad incrementales obtenidos están entre 17.337,10 y 68.380,77 €/ingreso evitado, y entre 166.721,18 y 1.476.568,81 €/año de vida ganado. Para los prematuros menores o iguales a 32 semanas de edad gestacional, el precio de un tratamiento de tres dosis tendría que ser de 400 € (133,33 € por dosis) para obtener una ratio inferior a 30.000 €/año de vida ganado; el precio de un tratamiento de tres dosis tendría que ser de 140,08 € (46,69 € por dosis) para que la ratio sea menor que el coste de 5 días de ingreso hospitalario.

Conclusiones. Incluso en el caso más favorable, el coste del tratamiento con palivizumab es muy superior al de todo el ingreso hospitalario y el coste incremental por año de vida ganado es muy superior a los umbrales comúnmente aceptados.

Palabras clave: Bronquiolitis. Palivizumab. Administración profiláctica. Análisis coste-efectividad.

COST-EFFECTIVENESS ANALYSIS OF THE ADMINISTRATION OF PALIVIZUMAB AS PROPHYLAXIS OF SEVERE BRONCHIOLITIS DUE TO RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS

Background. Several clinical trials of palivizumab have shown a decrease of hospitalizations for severe respiratory syncytial virus infection. However, its high price makes it necessary for an evaluation to be done.

Objective. The objective of this study was to assess the efficacy of the administration of palivizumab on the prophylaxis of severe bronchiolitis related to respiratory syncytial virus.

Aquest estudi ha estat parcialment finançat pel Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud en un marc de col·laboració i acord entre l'Institut Carlos III i l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques. Ha estat presentat prèviament a: 11th Annual European Congress of the International Society for Pharmacoeconomics and Outcomes Research (ISPOR). Atenes, 8-11 de novembre de 2008).

Correspondència: Anna García-Altés
Agència de Salut Pública de Barcelona. Pl. Lesseps, 1. 08023. Barcelona
agarcia@aspb.cat

Treball rebut: 31.08.2009
Treball acceptat: 11.01.2010

García-Altés A, Paladio N, Tebé C, Pons JMV.

Anàlisi cost-efectivitat de l'administració del palivizumab en la profilaxi de les bronquiolitis greus per virus respiratori sincicial. *Pediatr Catalana* 2010; 70: 57-64.

Method. A cost-effectiveness analysis was performed by means of a decision analysis model. We used a payer perspective, a one-year and life expectancy time horizon, and a 3% discount rate. Direct costs were included (drug, administration, and hospital admission), and several sensitivity analyses were performed.

Results. Incremental cost-effectiveness ratios obtained were between 17,337.10 and 68,380.77 € per avoided hospitalization, and between 166,721.18 and 1,476,568.81 € per life year gained. For premature infants younger than 32 weeks of gestational age, the price of a 3-dose treatment should be 400 € (133.33 € per dose) to obtain a ratio lower than 30,000 € per life year gained; the price of a 3-dose treatment should be 140.08 € (46.69 € per dose) to obtain a ratio cheaper than the cost of a 5 in-hospital days.

Conclusions. Even in the most favorable scenario, the cost of the treatment with palivizumab is much higher than the cost of a complete hospitalization episode, and the incremental cost per life year gained is much higher than commonly accepted thresholds.

Key words: Bronchiolitis. Palivizumab. Prophylactic administration. Cost-effectiveness analysis.

Introducció

La bronquiolitis és una infecció aguda de les vies respiratòries baixes caracteritzada per inflamació aguda, edema i necrosi de les cèl·lules epitelials que recobreixen les vies aèries petites, cosa que augmenta la producció de moc i broncospasme. Els signes i símptomes inclouen rinitis, taquipnea, sibilàncies, tos, crepitacions, ús de músculs accessoris i/o aleteig¹. El virus respiratori sincicial (VRS) n'és l'agent etiològic principal: s'estima que entre el 50% i el 80% de les bronquiolitis anuals són causades per VRS, i entre el 80% i el 100% durant els mesos d'hivern, i que un percentatge similar de les hospitalitzacions per bronquiolitis són VRS positives².

La incidència real de bronquiolitis en la població pediàtrica general és difícil d'establir a causa de la manca d'un criteri únic de definició de la malaltia i de la dificultat de fer un seguiment exhaustiu de tots els casos, tant en l'àmbit hospitalari com en l'àmbit ambulatori, i de la població susceptible (tots els nens i nenes de menys de 2 anys). S'ha descrit una incidència anual de bronquiolitis del 7% en la població general i una taxa d'hospitalització situada entre l'1 i el 3,5%³.

La mortalitat per bronquiolitis és de 2,2 i 0,57 casos per cada 100.000 nascuts vius en la població d'1 i 5 anys, respectivament⁴. En infants hospitalitzats per bronquiolitis per VRS la taxa de mortalitat és del 0,5-3% i de l'1,5% en infants amb factors de risc⁵. Entre els factors de risc mèdics destaquen la prematuritat (amb o sense història prèvia de displàsia broncopulmonar i especialment en nens menors de 32 setmanes d'edat gestacional, cardiopatia congènita, fibrosi quística o altres malalties pulmonars cròniques, immuno-deficiències (adquirides o congènites) i la història familiar d'atòpia^{3,6}.

No hi ha cap tractament efectiu contra les infeccions per VRS, i per aquest motiu el tractament actual és essencialment de suport, mitjançant hidratació, oxigenació i nutrició, tot i que en casos d'insuficiència res-

piratòria pot ser necessari l'ingrés hospitalari o a intensius pediàtrics amb la instauració de ventilació mecànica. Donada la falta de tractament etiològic, la mesura més efectiva per disminuir la taxa d'hospitalitzacions és la prevenció de les infeccions greus mitjançant l'aplicació de mesures profilàctiques. En l'actualitat hi ha dues vacunes en estudi i dos fàrmacs profilàctics: la immunoglobulina policlonal hiperimmune d'administració intravenosa contra VRS (RSV-IGIV de les sigles en anglès) i el palivizumab. El palivizumab és un anticòs monoclonal quimèric dirigit contra l'epítot A de la proteïna de fusió F del VRS obtingut per tecnologia del DNA recombinant que impedeix la fusió dels virus amb les cèl·lules epitelials i, en conseqüència, la propagació de la infecció, i confereix immunitat passiva contra la infecció per VRS. La RSV-IGIV no ha estat comercialitzada a Europa, i als Estats Units va ser retirada del mercat, la qual cosa converteix el palivizumab en el fàrmac d'elecció en la profilaxi de les infeccions greus per VRS en infants amb risc elevat.

S'han fet diversos assaigs clínics sobre el palivizumab que mostren una reducció de les hospitalitzacions en infants amb risc d'infecció greu per VRS. El palivizumab està indicat en la prevenció de les infeccions greus per VRS que requereix hospitalització en infants amb edat gestacional inferior o igual a 35 setmanes i menors de 6 mesos a l'inici de la temporada epidèmica de VRS, infants menors de 2 anys que hagin requerit tractament per displàsia broncopulmonar els últims 6 mesos abans de l'inici de la temporada epidèmica de VRS, i infants menors de 2 anys amb cardiopatia congènita i alteració hemodinàmica significativa.

Tanmateix, el seu alt preu de venda al públic fa que –tal com ha succeït en altres països– es plantegi la necessitat d'estudiar l'eficiència de l'administració d'aquest fàrmac o, fins i tot, determinar en quines poblacions és més eficient la seva administració. De fet, d'acord amb les dades de facturació del CatSalut i les dades de consums de vials dels hospitals de l'Institut Català de la Salut (ICS), la despesa en palivizumab a Catalunya entre els anys 2003 i 2005 va ascendir fins a prop dels 7.600.000 €. L'objectiu d'aquest estudi és dur a terme una anàlisi cost-efectivitat sobre l'administració del palivizumab en la profilaxi de les bronquiolitis greus per VRS.

Material i mètodes

S'ha fet una anàlisi cost-efectivitat de l'administració del palivizumab en la profilaxi de les bronquiolitis greus per VRS que requereixen hospitalització.

La població d'estudi són els infants prematurs menors de 2 anys amb o sense displàsia broncopulmonar, infants menors de 2 anys amb displàsia broncopulmonar i menors de 5 anys amb cardiopatia congènita. S'han fet anàlisis separades per a cada població diana, definida segons els grups de risc:

- Prematurs menors o iguals a 32 setmanes d'edat gestacional (SEG) amb/sense displàsia broncopulmonar.
- Prematurs menors o iguals a 35 SEG amb/sense displàsia broncopulmonar.
- Prematurs menors o iguals a 35 SEG sense displàsia broncopulmonar.
- Prematurs entre 32 i 35 SEG sense displàsia broncopulmonar.
- Infants menors de 2 anys amb displàsia broncopulmonar.
- Infants menors de 5 anys amb cardiopatia congènita.

Les alternatives comparades han estat l'administració de palivizumab i la no-administració de profilaxi per a les bronquiolitis greus per VRS que requereix hospitalització, en cada població diana definida.

La perspectiva d'anàlisi utilitzada és la del finançador del sistema sanitari, en aquest cas, el CatSalut. L'anàlisi s'ha fet utilitzant un horitzó temporal d'1 any, i també s'ha considerat l'horitzó temporal alternatiu de tota l'esperança de vida dels infants. Quan l'horitzó temporal utilitzat ha estat d'1 any, no ha estat necessari aplicar cap taxa de descompte; quan l'horitzó temporal considerat ha estat tota l'esperança de vida dels infants, l'anàlisi del cas base s'ha fet tenint en compte una taxa de descompte del 3%, i en les anàlisis de sensibilitat s'han tingut en compte taxes de descompte del 5% i del 0%. Ja que tots els costos considerats ocorrien dins d'un any, només s'han descomptat els anys de vida guanyats (AVG).

Els resultats s'han mesurat en termes de ràtio cost-efectivitat incremental (ICER) d'administrar palivizumab respecte de la no-administració de profilaxi. Quan l'horitzó temporal considerat ha estat d'1 any, la mesura de resultat ha estat el cost per ingrés hospitalari evitat; quan l'horitzó temporal considerat ha estat de tota l'esperança de vida dels infants, la mesura de resultat ha estat el cost per AVG.

L'anàlisi cost-efectivitat s'ha fet mitjançant un arbre de decisions que comparava els costos i les conseqüències de la profilaxi amb palivizumab davant la no-profilaxi, el disseny del qual s'ha basat en l'evidència científica disponible (Fig. 1). L'anàlisi parteix de cada població diana definida. El primer node –de decisió– queda definit per l'administració o no-administració profilàctica del palivizumab. El node següent –d'atzar– queda definit pel consegüent ingrés hospitalari fet o evitat. Quan aquesta era la mesura de resultat escollida, l'arbre acabava aquí; quan s'ha considerat com a mesura de resultat els AVG, s'ha afegit un nus d'atzar més a l'arbre, representat per la mort o no-mort després de l'ingrés hospitalari.

Les dades d'efectivitat utilitzades (probabilitat d'ingrés hospitalari i probabilitat de mort) per a cadascun dels grups de risc analitzats provenen d'una revisió bibliogràfica prèvia. Les dades utilitzades, els valors extrems considerats en les anàlisis de sensibilitat fetes

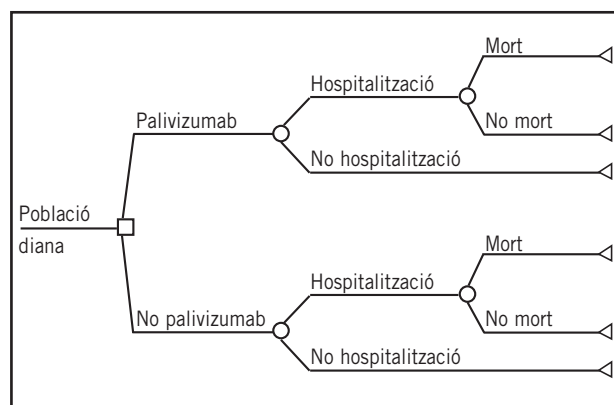


Fig. 1. Model d'anàlisi de decisions utilitzat.

i les respectives fonts d'informació es mostren a la Taula I. Per al càlcul dels AVG s'ha tingut en compte l'esperança de vida en néixer a l'Estat espanyol i la probabilitat de mort en cada població diana escollida i cada alternativa analitzada⁷.

D'acord amb la perspectiva d'anàlisi utilitzada, l'estudi només ha considerat els costos directes. Les variables utilitzades associades a costos han estat el cost del fàrmac, el cost de la seva administració i l'ingrés hospitalari i en una unitat de cures intensives (UCI).

- **Cost del fàrmac.** El cost del fàrmac s'ha calculat tenint en compte el preu del fàrmac i el nombre de vials administrats. Quan la població diana incloïa infants menors o iguals a 32 SEG, s'ha estimat l'administració de tres dosis de 50 mg⁸, d'acord amb la mitjana de dosis administrades a Catalunya entre els anys 2003 i 2005 (comunicació personal), amb un preu de venda al laboratori de 511,66 € més el 4% d'impost del valor afegit (IVA). Quan la població diana incloïa nens i nenes de 32 i 35 SEG, s'ha estimat l'administració de tres dosis de 100 mg⁹⁻¹⁰, amb un preu de venda al laboratori de 849,64 €, més el 4% d'IVA. En l'anàlisi de sensibilitat s'ha tingut en compte el cost d'administració de quatre i cinc dosis del fàrmac⁹⁻¹³.
- **Administració del fàrmac.** Seguint l'estudi de Lázaro, s'ha assumit que el cost de l'administració de cada dosi del fàrmac equival a 20 minuts del temps d'una infermera (5,33 €)⁹. En l'anàlisi de sensibilitat s'ha tingut en compte el cost d'administració de quatre i cinc dosis del fàrmac⁹⁻¹³.
- **Ingrés hospitalari i UCI per VRS.** El cost de les hospitalitzacions s'ha calculat tenint en compte una mitjana de cinc dies d'ingrés hospitalari i un cost de 293 €/dia, (cost mitjà dels pacients ingressats per VRS –CIM9: 466.11– a l'Hospital del Mar, hospital universitari de referència). Aquest cost inclou el cost de tractaments associats com hidratació, nutrició, oxigen, broncodilatadors o corticoides. En l'anàlisi de sensibilitat, s'han tingut en compte costos d'hospitalització de 253 €/dia i de 558 €/dia, segons els estudis de Raya¹⁴ i Lázaro⁹. També s'ha inclòs el cost

TAULA I

Dades i fonts emprades en el cas base i en l'anàlisi de sensibilitat

Variable	Palivizumab	No profilaxi	Referències bibliogràfiques
Prematurs 32 SEG amb/sense DBP			
Taxa d'hospitalització VRS	3,95% (1,6%)	13,25% (4,5%)	25, 26 27, 28
Taxa de mortalitat	0,4%	1,0%	13
Pes mitjà	3,5 kg	3,5 kg	8
Prematurs ≤35 SEG amb/sense DBP			
Taxa d'hospitalització VRS	4,8%	10,6% (5,2%-20,2%)	13 29
Taxa de mortalitat	0,4%	1,0%	13
Pes mitjà	4,3 kg	4,3 kg	9
Prematurs ≤35 SEG no DBP			
Taxa d'hospitalització VRS	1,8%	8,1% (5,0%-11,2%)	13 30, 8
Taxa de mortalitat	0,4%	1,0%	13
Pes mitjà	4,3 kg	4,3 kg	
Prematurs 32-35 SEG no DBP			
Taxa d'hospitalització VRS	2,7%	6,6% (3,6%)	12 31
Taxa de mortalitat	0,4%	1,0%	13
Pes mitjà	4,3 kg	4,3 kg	9
DBP			
Taxa d'hospitalització VRS	7,9%	12,8% (12,0%-23,1%)	13 30, 32
Taxa de mortalitat	0,4%	1,0%	13
Pes mitjà	6,0 kg	6,0 kg	10*
Infants CC			
Taxa d'hospitalització VRS	5,3%	9,7% (15,0%)	10
Taxa de mortalitat	0,33%	0,42%	
Pes mitjà	6,0 kg	6,0 kg	
Costos			
Dosi per infant i temporada	3 (4-5)	-	** 11,9 12,13 10
Cost 50 mg palivizumab	532,13 €	-	Abbott Laboratories S.A.**
Cost 100 mg palivizumab	883,62 €	-	Abbott Laboratories S.A.**
Cost administració	5,33 €	-	9
Cost hospitalització	293 €/dia (270,20-595,9 €/dia)	293 €/dia (270,20-595,9 €/dia)	Hospital del Mar** 14, 9

SEG: setmanes d'edat gestacional; DBP: displàsia broncopulmonar; VRS: virus respiratori sincial; CC: cardiopatia congènita. *S'assumeix el mateix pes que en pacients amb cardiopatia congènita. **Comunicació personal. S'indiquen entre parèntesis els valors utilitzats en les anàlisis de sensibilitat.

d'ingrés en UCI: seguint l'estudi de Lázaro, s'ha tingut en compte un cost de 871 €/dia, una estada mitjana d'1,48 dies, i una probabilitat d'ingrés en UCI d'1,3% en tots els infants menors o iguals a 35 SEG amb o sense displàsia broncopulmonar amb profilaxi i de 3% sense profilaxi, i de 2% i 3,7%, amb i sense profilaxi, respectivament, en el cas dels infants amb cardiopatia congènita.

No s'han considerat els costos derivats del tractament de possibles esdeveniments adversos, ja que l'estudi IMPact-RSV no va trobar diferències estadísticament significatives entre els infants que van rebre palivizumab i els que van rebre placebo¹³.

Tots els costos han estat referits a l'any 2008, i s'ha utilitzat una taxa d'inflació del 3% per actualitzar els costos. Seguint les recomanacions metodològiques acceptades comunament, es presenten els resultats del cas base, incloent-hi els valors més freqüents de les variables considerades (Taula I), la perspectiva del finançador del sistema sanitari i una taxa de descompte del 3%, per a les dues mesures de resultat considerades i cadascuna de les poblacions diana¹⁵. Addicionalment, s'han fet diverses anàlisis de sensibilitat determinístiques per a les variables d'efectivitat i de costos de les quals es disposava d'informació alternativa, tal com s'ha comentat anteriorment. Els valors de les variables

i les seves respectives fonts d'informació es poden veure a la Taula I.

Com a valors de referència amb els quals comparar els resultats obtinguts i avaluar l'eficiència de l'administració del palivizumab, s'ha tingut en compte el cost d'un ingrés hospitalari de cinc dies d'estada (1.515,94 €) i el valor de 30.000/AVG.

Els càlculs s'han fet mitjançant el full de càlcul Microsoft Office Excel 2003.

Resultats

Els resultats de l'anàlisi mostren una ICER d'entre 17.337,10 i 68.380,77 €/ingrés evitat, i d'entre 166.721,18 i 1.476.568,81 €/AVG (Taula II). La ICER més baixa es dona en el cas dels infants prematurs menors o iguals a 32 SEG: la ICER d'evitar un ingrés hospitalari és de 17.337,10 € en el cas d'administrar palivizumab, comparat amb la no-administració profilàctica del fàrmac. Per a aquesta mateixa població diana, la ICER d'un AVG és de 166.721,18 €.

En el cas dels infants prematurs menors o iguals a 35 SEG amb o sense displàsia broncopulmonar, la ICER és de 45.980,17 €/ingrés evitat, i de 392.521,01 €/AVG. Per als que no tenen displàsia broncopulmonar, la ICER és de 42.330,95 €/ingrés evitat, i de 460.463,54 €/AVG. Per als que tenen entre 32 i 35 SEG sense displàsia broncopulmonar, la ICER és de 68.380,77 €/ingrés evitat i de 624.130,93 €/AVG.

Per als infants amb displàsia broncopulmonar, la ICER és de 54.425,51 €/ingrés evitat, i de 355.164,99 €/AVG. Finalment, per als infants amb cardiopatia congènita, la ICER és de 60.610,23 €/ingrés evitat i d'1.476.568,81 €/AVG.

A la Taula II es mostren els resultats de les anàlisis de sensibilitat dutes a terme. Per exemple, en el cas dels infants prematurs menors o iguals a 32 SEG, l'administració de cinc dosis fa variar la ICER a 28.895,16 €/ingrés evitat, i a 310.743,34 €/AVG. Una taxa d'hospitalització més baixa com a conseqüència de l'administració de palivizumab (1,6% en lloc de 3,95%) fa variar la ICER a 13.839,91 €/ingrés evitat i a 150.672,96 €/AVG. En canvi, una taxa d'hospitalització més baixa en el cas de la no-administració profilàctica del fàrmac (4,5% en lloc de 13,25%) fa variar la ICER a 293.154,55 €/ingrés evitat, i a 725.344,20 €/AVG. Quan es tenen en compte cinc dosis del fàrmac, les ICER prenen valors d'entre 28.895,16 i 113.967,95 €/ingrés evitat, i d'entre 310.743,34 i 1.073.111,85 €/AVG.

En variar l'efectivitat del fàrmac, quan les taxes d'hospitalització són del 0% (efectivitat del fàrmac del 100%), les ICER tenen valors d'entre 12.168,68 €/ingrés evitat, en el cas dels prematurs menors o iguals a 32 SEG, i 32.924,07 €/ingrés evitat, en el cas dels pre-

maturs menors o iguals a 35 SEG sense displàsia broncopulmonar.

A la Figura 2 es poden veure gràficament els resultats de l'anàlisi de sensibilitat variant el preu del fàrmac per als prematurs menors o iguals a 32 SEG (la població diana amb proporcions cost-efectivitat menors): per obtenir una ICER inferior a 30.000 €/AVG el preu d'un tractament de tres dosis hauria de ser de 400 €, és a dir, de 133,33 € per dosi. De manera equivalent, per als prematurs menors o iguals a 32 SEG, el preu d'un tractament de tres dosis hauria de ser de 140,08 € (46,69 € per dosi) perquè la ICER sigui menor que el cost de cinc dies d'ingrés hospitalari.

Discussió

Els resultats de l'anàlisi feta mostren una ICER d'entre 17.337,10 i 68.380,77 €/ingrés evitat, i d'entre 166.721,18 i 1.476.568,81 €/AVG (Taula II). En altres paraules, fins i tot en el cas més favorable –tres dosis del fàrmac, un cost d'hospitalització de 293 €/dia i cinc dies d'estada hospitalària (incloent-hi UCI)– el cost incremental d'evitar un ingrés quan s'administra el fàrmac és de 17.337,10 €; és a dir, el valor de l'administració de palivizumab és molt superior al de tot l'ingrés hospitalari si no s'administra palivizumab.

Tal com es mostra a la Taula II, en totes les poblacions diana estudiades, el cost per AVG és molt superior als 30.000 €/AVG, valor que s'utilitza com a referència per establir l'indici d'eficiència en el nostre entorn¹⁶. L'única excepció es dona en una de les anàlisis de sensibilitat, quan no es descompten els resultats en salut en el cas dels infants prematurs menors o iguals a 32 SEG; en aquest cas i per a aquesta població, la ICER és de 15.668,27 €/AVG.

Tenint en compte la limitada efectivitat del fàrmac, ni en el cas més favorable –aquell en el qual les taxes d'hospitalització són del 0%– les ICER tenen valors inferiors al valor de tot l'ingrés hospitalari si no s'administra palivizumab. Tenint en compte el preu del fàrmac, gràficament i per als infants prematurs menors o iguals a 32 SEG, a la Figura 2 es pot veure que només s'obtindrien valors per sota dels 30.000 €/AVG si el preu del tractament fos igual o inferior als 400 € (133,33 € per dosi). Quan es tenen en compte cinc dosis del fàrmac –que és la dosi que inclouen diversos estudis⁹⁻¹²–, les ICER prenen valors d'entre 28.895,16 i 113.967,95 €/ingrés evitat, i d'entre 310.743,34 i 2.569.745,12 €/AVG, encara més elevats i, per tant, es desafavoreix encara més l'alternativa d'administració profilàctica del palivizumab.

L'anàlisi feta és una anàlisi de decisions representada mitjançant un model senzill basat en l'evidència científica disponible. Tots els estudis d'avaluació econòmica de l'administració de palivizumab inclouen arbres de decisions molt semblants per descriure el tractament

TAULA II

Resultats de l'anàlisi de decisions

Escenari	ICER ?/ingrés evitat	ICER ?/AVG
Prematurs ≤ 32 SEG amb/sense DBP		
Resultat del cas base	17.337,10	166.721,18
Resultats de les anàlisis de sensibilitat:		
- TH amb palivizumab = 1,6%	13.839,91	150.672,96
- TH sense profilaxi = 4,5%	293.154,55	725.344,20
- CH = 253 ?/dia	17.337,10	168.090,16
- CH = 558 ?/dia	17.337,10	151.159,53
- 4 dosis	23.116,13	249.915,45
- 5 dosis	28.895,16	310.743,34
- TD = 5%	-	779.061,33
- TD = 0%	-	15.668,27
Prematurs ≤ 35 SEG amb/sense DBP		
Resultat del cas base	45.980,17	392.521,01
Resultats de les anàlisis de sensibilitat:		
- TH sense profilaxi = 5,2%	666.712,50	1071.176,39
- TH sense profilaxi = 20,2%	17.317,21	176.037,69
- CH = 253 ?/dia	45.980,17	393.512,22
- CH = 558 ?/dia	45.980,17	379.350,86
- 4 dosis	61.306,90	551.840,54
- 5 dosis	76.633,62	687.103,33
- TD = 5%	-	1834.187,66
- TD = 0%	-	36.888,69
Prematurs ≤ 35 SEG sense DBP		
Resultat del cas base	42.330,95	460.463,54
Resultats de les anàlisis de sensibilitat:		
- TH sense profilaxi = 5,0%	83.339,06	808.245,03
- TH sense profilaxi = 11,2%	28.370,74	318.430,64
- CH = 253 ?/dia	42.330,95	461.734,04
- CH = 558 ?/dia	42.330,95	443.582,56
- 4 dosis	56.441,27	641.193,38
- 5 dosis	70.551,59	800.302,04
- TD = 5%	-	215.672,20
- TD = 0%	-	43.273,85
Prematurs 32-35 SEG sense DBP		
Resultat del cas base	68.380,77	624.130,93
Resultats de les anàlisis de sensibilitat:		
- TH sense profilaxi = 3,6%	296.316,67	1.390.595,50
- CH = 253 ?/dia	68.380,77	625.179,86
- CH = 558 ?/dia	68.380,77	610.194,06
- 4 Dosis	91.174,36	860.398,15
- 5 Dosis	113.967,95	1.073.111,85
- TD = 5%	-	2.916.463,68
- TD = 0%	-	58.655,14
DBP		
Resultat del cas base	54.425,51	355.164,99
Resultats de les anàlisis de sensibilitat:		
- TH sense profilaxi = 12,0%	65.045,12	389.089,36
- TH sense profilaxi = 23,1%	17.545,07	146.114,16
- CH = 253 ?/dia	54.425,51	355.915,40
- CH = 558 ?/dia	54.425,51	345.194,41
- 4 dosis	72.567,35	503.099,27
- 5 dosis	90.709,18	624.876,80
- TD = 5%	-	1.659.629,02
- TD = 0%	-	58.725,23
Nens CC		
Resultat del cas base	60.610,23	1.476.568,81
Resultats de les anàlisis de sensibilitat:		
- TH sense profilaxi = 15,0%	27.493,30	731.121,17
- CH = 253 ?/dia	60.610,23	1.479.403,71
- CH = 558 ?/dia	60.610,23	1.438.901,95
- 4 dosis	80.813,64	2.064.755,41
- 5 dosis	101.017,05	2.569.745,12
- TD = 5%	-	6.899.769,09
- TD = 0%	-	241.501,81

AVG: anys de vida guanyats; ICER: proporció cost-efectivitat incremental; SEG: setmanes d'edat gestacional; DBP: displàsia broncopulmonar; TH: taxa d'hospitalització; CH: cost d'hospitalització; TD: taxa de descompte; CC: cardiopatia congènita.

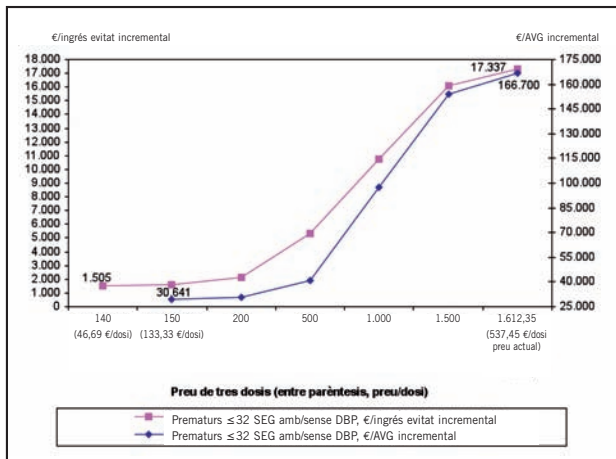


Fig. 2. Resultats de l'anàlisi de sensibilitat en els prematurs menors o iguals a 32 setmanes d'edat gestacional amb o sense displàsia broncopulmonar, variant el preu de tres dosis de fàrmac.

AVG: anys de vida guanyats; DBP: displàsia broncopulmonar.

de la malaltia. Els resultats trobats estan en la línia de la majoria d'aquests estudis, que troben que l'administració del palivizumab no és eficient per a la prevenció d'hospitalitzacions per bronquiolitis greus per VRS^{14, 17-22}. A diferència d'aquest estudi, altres estudis que tenen en compte els AVG com a mesura de resultat final sí que troben que l'administració de palivizumab és eficient, bàsicament perquè també inclouen els costos estalviats en el tractament de malalties futures evitades, com l'asma²³⁻²⁴, o la pèrdua de productivitat futura evitada⁹. Tal com s'ha esmentat, en aquest estudi no s'han inclòs costos relacionats amb malalties futures evitades, ja que no hi ha evidència científica que ho sustenti. Tampoc no s'han considerat els costos derivats del tractament de possibles esdeveniments adversos, ja que l'estudi IMPact-RSV no va trobar diferències estadísticament significatives entre els infants que van rebre palivizumab i els que van rebre placebo.

Comparant els resultats d'aquest estudi amb els de l'estudi de Lázaro publicat amb dades de l'Estat espanyol, es poden trobar similituds i diferències⁹. En tots dos estudis, el cost del fàrmac és molt semblant i el cost d'administració del fàrmac i d'ingrés en UCI és el mateix. En aquest estudi s'ha considerat menys dosi del fàrmac (si bé les mateixes en l'anàlisi de sensibilitat), menys dies d'estada hospitalària (d'acord amb les dades del registre d'altres hospitalàries CMBD-AH de Catalunya), i un menor cost d'hospitalització (d'acord amb les dades de costos de l'Hospital del Mar). Aquestes dues diferències fan que les dades de costos d'aquest estudi siguin més conservadores (més baixes). Addicionalment, a més del cost per AVG, en aquest estudi s'han mesurat els resultats com a cost per ingrés evitat. Finalment, en aquest estudi no s'ha tingut en compte la pèrdua de productivitat futura evitada, ja que aquest concepte ja queda inclòs en la mesura d'efectivitat (AVG o AVAC). La inclusió d'aquest cost suposaria el que en l'argot d'avaluació econòmica es diu double counting¹⁵.

Potser la limitació principal és que no s'ha pogut fer una anàlisi cost-utilitat. La raó és que no es disposa de dades sobre qualitat de vida de cap de les poblacions diana abans i després del tractament; les dades existents utilitzades es refereixen a mesures de resultat intermèdies (per exemple, ingressos evitats). Els estudis que fan l'anàlisi cost-utilitat utilitzen dades de qualitat de vida extrapolades de poblacions diferents de les estudiades^{9, 20, 23}.

Tal com s'ha comentat, la perspectiva d'anàlisi utilitzada és la del finançador del sistema sanitari, en aquest cas, el CatSalut, ja que és el decisor que s'està plantejant la inclusió en la cartera de serveis del palivizumab per al tractament dels infants entre 32 i 35 SEG (actualment, ja està inclosa l'administració a infants menors de 32 SEG amb i sense displàsia broncopulmonar). Això fa que no s'hagi tingut en compte el cost indirecte de les cures familiars. Encara tenint en compte aquests costos, la diferència de costos entre totes dues alternatives combinada amb l'efectivitat del fàrmac molt probablement faria que l'administració del fàrmac no compensés els costos familiars evitats.

Referent als costos i els resultats en salut, en el cas base s'ha utilitzat una taxa de descompte del 3%, i s'han utilitzat alternativament taxes del 5% i del 0% en l'anàlisi de sensibilitat. Cap dels costos inclosos en el model no s'estenia més enllà de l'any; només els AVG ho feien quan l'horitzó temporal utilitzat era el de tota l'esperança de vida dels infants. En aquest últim cas, els AVG descomptats fan augmentar molt els valors de les ICER; quan no s'han descomptat (taxa de descompte del 0%), d'acord amb postures metodològiques recents, els valors de les ICER han estat molt més baixos, tot i continuar sent desfavorables a l'administració de palivizumab, tal com ja s'ha comentat.

Pel que fa als costos d'administració del fàrmac, no s'han tingut en compte les pràctiques d'optimització de l'administració del fàrmac que es fan en molts hospitals. De fet, la perspectiva utilitzada és la del finançador, i sota aquesta perspectiva és coherent la inclusió de totes les dosis necessàries que finalment són les que es facturen al sistema sanitari, sense tenir en compte utilitzacions de restes de mitjos vials, etc.

La font utilitzada per calcular el cost d'hospitalització ha estat la comptabilitat analítica de l'Hospital del Mar, hospital universitari de referència. De l'anàlisi del CMBD-AH es coneix que els infants amb bronquiolitis ingressen majoritàriament en hospitals molt semblants, com l'Hospital Universitari Vall d'Hebron (alta tecnologia) i l'Hospital de Sant Joan de Déu (hospital de referència). A més, aquest cost incloïa el cost de tractaments associats com la hidratació, la nutrició, l'oxigen, els broncodilatadors o els corticoides, malgrat que aquests representen un cost molt baix en relació amb el cost de l'ingrés hospitalari i en UCI.

En conclusió, l'administració del palivizumab en la profilaxi de les bronquiolitis greus per VRS no és eficient

en cap de les poblacions estudiades, ni en termes d'ingressos hospitalaris evitats ni en termes d'AVG. Esperem que els resultats d'aquest estudi ajudin en la presa de decisions respecte l'administració del fàrmac en infants amb risc d'infecció greu per virus respiratori sincicial, de manera semblant a com la col·laboració entre clínics, acadèmics i l'administració pública ho ha estat en altres contextos.

Agraïment

Aquest estudi ha estat finançat parcialment pel Plan de Calidad para el Sistema Nacional de Salud en un marc de col·laboració i acord entre l'Institut Carlos III i l'Agència d'Avaluació de Tecnologia i Recerca Mèdiques.

Bibliografia

1. American Academy of Pediatrics Subcommittee on Diagnosis and Management of Bronchiolitis. Diagnosis and management of bronchiolitis. *Pediatrics* 2006; 118: 1.774-1.793.
2. Simoes EA. Environmental and demographic risk factors for respiratory syncytial virus lower respiratory tract disease. *J Pediatr* 2003; 143: 118-126.
3. Welliver RC. Review of epidemiology and clinical risk factors for severe respiratory syncytial virus (RSV) infection. *J Pediatr* 2003; 143: 112-117.
4. Shay DK, Holman RC, Roosevelt GE, Clarke MJ, Anderson LJ. Bronchiolitis-associated mortality and estimates of respiratory syncytial virus-associated deaths among US children, 1979-1997. *J Infect Dis* 2001; 183: 16-22.
5. Meissner HC, Long SS. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. Technical Report. *Pediatrics* 2003; 112: 1.447-1.452.
6. Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Law BJ. Identifying risk factors for severe respiratory syncytial virus among infants born after 33 through 35 completed weeks of gestation: different methodologies yield consistent findings. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 193-201.
7. Esperanza de vida al nacimiento. Indicadores demográficos básicos. Mortalidad 2005 [página a Internet]. Madrid: Instituto Nacional de Estadística. Disponible a: <http://www.ine.es>.
8. Stevens TP, Sinkin RA, Hall CB, Maniscalco WM, McConnochie KM. Respiratory syncytial virus and premature infants born at 32 weeks' gestation or earlier: hospitalization and economic implications of prophylaxis. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2000; 154: 55-61.
9. Lázaro y de Mercado P, Figueras Aloy J, Doménech Martínez E, Echániz Urcelay I, Closa Monasterolo R, Wood Wood M, et al. La eficiencia (coste-efectividad) de palivizumab como profilaxis para la infección por virus respiratorio sincicial en prematuros de 32-35 semanas en España. *An Pediatr (Barc)* 2006; 65: 316-324.
10. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH Jr, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003; 143: 532-540.
11. Joffe S, Ray GT, Escobar GJ, Black SB, Lieu TA. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants. *Pediatrics* 1999; 104: 419-427.
12. Wegner S, Vann JJ, Liu G, Byrns P, Cypa C, Campbell W, et al. Direct cost analyses of palivizumab treatment in a cohort of at-risk children: evidence from the North Carolina Medicaid Program. *Pediatrics* 2004; 114: 1.612-1.619.
13. 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* 1998; 102: 531-537.
14. Coste-efectividad de palivizumab en la prevención de la hospitalización por virus respiratorio sincicial en prematuros de 32 a 35 semanas de gestación. Sevilla: Agencia de Evaluación de Tecnologías Sanitarias de Andalucía. Consejería de Salud; 2006. Informe 5/2006.
15. Drummond MF, O'Brien B, Stoddart G, Torrance GW. Methods for the economic evaluation of health care programmes (2a ed.). Oxford: Oxford University Press, 1997.
16. Sacristan JA, Oliva J, Del LJ, Prieto L, Pinto JL. What is an efficient health technology in Spain? *Gac Sanit* 2002; 16: 334-343.
17. Simpson S, Burls A. A systematic review of the effectiveness and cost-effectiveness of palivizumab (Synagis R) in the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infection in infants at high risk of infection. A West Midlands Development and Evaluation Service Report. Birmingham (United Kingdom): Department of Public Health and Epidemiology. University of Birmingham, 2001.
18. Fariña D, Rodríguez SP, Bauer G, Novali L, Bouzas L, González H, et al. Respiratory syncytial virus prophylaxis: cost-effective analysis in Argentina. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21: 287-291.
19. Lapeña S, Robles MB, Martínez JP, Castañón L, Mallo J, Herrero B, et al. Impacto potencial y análisis coste-eficacia de la profilaxis con palivizumab, en la prevención de bronquiolitis, en prematuros menores de 33 semanas de gestación. *An Pediatr (Barc)* 2003; 59: 328-333.
20. Yount LE, Mahle WT. Economic analysis of palivizumab in infants with congenital heart disease. *Pediatrics* 2004; 114: 1.606-1.111.
21. Reeve CA, Whitehall JS, Buettner PG, Norton R, Reeve DM, Francis F. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis with palivizumab. *J Paediatr Child Health* 2006; 42: 253-258.
22. Meberg A, Bruu AL. Respiratory syncytial virus infections in congenital heart defects-hospitalizations and costs. *Acta Paediatr* 2006; 95: 404-406.
23. Elhassan NO, Sorbero ME, Hall CB, Stevens TP, Dick AW. Cost-effectiveness analysis of palivizumab in premature infants without chronic lung disease. *Arch Pediatr Adolesc Med* 2006; 160: 1.070-1.076.
24. Nuijten MJ, Wittenberg W, Lebmeier M. Cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis. *Pharmacoeconomics* 2007; 25: 55-71.
25. Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J. Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22: 823-827.
26. Carbonell-Estrany X. Palivizumab outcomes registry data from Spain: Infección Respiratoria Infantil por Virus Respiratorio Sincicial (IRIS) Study Group. *Pediatr Infect Dis J* 2003; 22(2 Suppl): 55-57.
27. Schrand LM, Elliott JM, Ross MB, Bell EF, Mutnick AH. A cost-benefit analysis of RSV prophylaxis in high-risk infants. *Ann Pharmacother* 2001; 35: 1.186-1.193.
28. Resch B, Gusenleitner W, Muller WD, Haas J. Observational study of respiratory syncytial virus-associated hospitalizations and use of palivizumab in premature infants aged 29-32 weeks. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25: 120-122.
29. Roeckl-Wiedmann I, Liese JG, Grill E, Fischer B, Carr D, Belohradsky BH. Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr* 2003; 162: 237-244.
30. Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen L, Vainionpää R, Ruuskanen O. Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: implications for palivizumab prophylaxis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90: 64-68.
31. Law BJ, Carbonell-Estrany X, Simoes EA. An update on respiratory syncytial virus epidemiology: a developed country perspective. *Respir Med* 2002; 96 Suppl B: S1-S7.
32. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF Jr, Wright PF, Griffin MR. Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in Medicaid. *J Pediatr* 2000; 137: 865-870.