

Recomanacions d'ús de palivizumab per a la prevenció de les hospitalitzacions per infecció greu per virus sincític respiratori

CT12/2012

L'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut (AIAQS) és una empresa pública, sense ànim de lucre, del Departament de Salut i adscrita al CatSalut, que va ser creada el juny de 2010. La seva missió és generar coneixement rellevant per contribuir a la millora de la qualitat, seguretat i sostenibilitat del sistema de salut, facilitant la presa de decisions als ciutadans, professionals, gestors i planificadors, a través dels àmbits d'actuació i organització de la integració dels sistemes i tecnologies de la informació i les comunicacions, i l'avaluació de les tecnologies, la recerca i la qualitat en l'àmbit de la salut. L'AIAQS és membre fundador de la International Network of Agencies for Health Technology Assessment (INAHTA), membre corporatiu de la Health Technology Assessment International (HTAi), membre de la Guidelines International Network (G-I-N), membre del CIBER d'Epidemiologia i Salut Pública (CIBERESP) i grup de Recerca en Avaluació de Serveis i Resultats de Salut (RAR) reconegut per la Generalitat de Catalunya.

Els autors del present document han fet una declaració explícita segons la qual manifesten no tenir cap conflicte d'interès que pugui influir en les seves valoracions objectives del fàrmac avaluat.

Es recomana que aquest document sigui citat de la manera següent: Paladio N, Sunyer B, Catalán A. Recomanacions d'ús de palivizumab per a la prevenció de les hospitalitzacions per infecció greu per virus sincític respiratori. Barcelona: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Servei Català de la Salut. Departament de Salut. Generalitat de Catalunya; 2012.

Les persones interessades en aquest document poden adreçar-se a:
Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. Roc Boronat, 81-95 (segona planta). 08005 Barcelona
Tel.: 93 551 3888 | Fax: 93 551 7510 | direccio@aatrm.catsalut.cat | www.aatrm.net

Edita: Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut. 1a edició, novembre 2012, Barcelona
Correcció: Isabel Parada (AIAQS)
Disseny: Isabel Parada (AIAQS)
Dipòsit legal: B. 31433-2012

© Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

L'Agència té la propietat intel·lectual d'aquest document, el qual pot ser reproduït, distribuït i comunicat públicament, totalment o parcialment, per qualsevol mitjà, sempre que no se'n faci un ús comercial i se'n citi explícitament l'autoria i procedència.

Coordinació

Núria Paladío

Àmbit de Farmàcia. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

Berta Sunyer

Àmbit de Farmàcia. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

Arantxa Catalán

Responsable de l'Àmbit de Farmàcia. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

Col·laboradors

Albert Balaguer

Director del Servei de Pediatria. Hospital General de Catalunya

Joan Balcells

Cap de la Unitat de Cures Intensives Pediàtriques. Hospital de la Vall Hebron

Xavier Carbonell

Consultor sènior de la Unitat de Neonatologia. Hospital Clínic-Maternitat

Juan Manuel Carretero

Metge adjunt del Servei de Cardiologia Pediàtrica. Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona

Anna Colet

Programa de Salut Maternoinfantil. Direcció General de Salut Pública

Joan Escarrabill

Director de l'Àrea d'Avaluació. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

Anna García-Altés

Responsable de l'Observatori del Sistema de Salut de Catalunya. Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut

Mireia Jané

Programa de Salut Maternoinfantil. Direcció General de Salut Pública

Alba Prat

Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries. Servei Català de la Salut

Maria Pueyo

Direcció General de Regulació, Planificació i Recursos Sanitaris. Departament de Salut

Alba Torrent

Metge adjunt del Servei de Pneumologia Pediàtrica i Fibrosi Quística. Hospital de la Vall Hebron

Revisors externs

Vicent Modesto

Unitat de Cures Intensives Pediàtriques. Hospital Universitari i Politècnic La Fe de València

Marti Pons

Unitat de Cures Intensives Pediàtriques. Hospital Sant Joan de Déu de Barcelona

Carlos Rodrigo

Cap de Servei de Pediatria. Hospital Universitari Germans Trias i Pujol



Generalitat de Catalunya
Departament de Salut



Agència d'Informació,
Avaluació i Qualitat en Salut

ÍNDEX

Justificació.....	5
Antecedents	6
Evidència clínica.....	7
Eficàcia del palivizumab.....	7
Seguretat del palivizumab.....	8
Eficiència.....	10
Comentaris.....	12
Recomanacions d'ús de palivizumab per a la profilaxi de les hospitalitzacions per virus sincític respiratori	13
Criteris d'indicació.....	13
Contraindicacions	14
Prescripció i dispensació	14
Mesures preventives higienicoambientals per a professionals i familiars	14
Àmbit d'aplicació.....	15
Altres consideracions.....	15
Cost de l'administració de palivizumab a catalunya d'acord amb la proposta de recomanacions.....	16
Annex 1. Criteris per a la utilització del palivizumab de l'àrea sanitària del Servei Català de la Salut (març 2000)	18
Annex 2. Recomanacions d'administració de palivizumab de la SEN, AAP, CPS, JCVI, SECPCC, Grup ABREVIADO i Delphi multidisciplinari espanyol	19
Annex 3. Factors de risc en nadons prematurs de 32-35 SEG	24
Annex 4. Mesures generals per a la prevenció de les infeccions per virus sincític respiratori (SEN, AAP, CPS, JCVI, SECPCC, Grup ABREVIADO i Delphi multidisciplinari espanyol).....	25
Annex 5. Resultats principals de l'estudi de Wang et al. segons subgrups de risc.....	28
Bibliografia	29

JUSTIFICACIÓ

Aquest document s'ha elaborat a petició de la Gerència d'Atenció Farmacèutica i Prestacions Complementàries, Àrea de Serveis i Qualitat del CatSalut, que va sol·licitar a l'Agència d'Informació, Avaluació i Qualitat en Salut l'elaboració de recomanacions d'ús del palivizumab per tal d'harmonitzar-ne la prescripció i dispensació a Catalunya.

Per tal de donar resposta a la petició s'ha procedit, en primer lloc, a la revisió de l'evidència disponible sobre l'eficàcia i la seguretat del palivizumab així com de les avaluacions econòmiques enfocades a identificar grups de risc en els quals la seva administració sigui més cost-efectiva que la no profilaxi. En segon lloc, s'ha constituït un grup de persones expertes en el tractament amb palivizumab que han elaborat la proposta de recomanacions que es presenten més endavant. Les recomanacions s'han basat en el judici informat i s'han pres per consens. Aquestes es fan amb incerteses reconegudes sobre el cost-efectivitat de la intervenció, especialment en alguns dels subgrups de risc proposats, però alhora fent-hi un exercici per aproximar el benefici clínic percebut amb el cost-efectivitat i el cost final de la intervenció. El document final ha estat sotmès a revisió externa.

El present document recull la informació analitzada i la proposta de recomanacions elaborada pel grup de persones expertes.

ANTECEDENTS

El virus sincític respiratori (VSR) és la principal causa d'infeccions respiratòries de vies baixes (IRVB) en nens. Afecta aproximadament el 75% dels infants durant el primer any de vida i gairebé el 90% al final del segon^{1,2}.

Les IRVB per VSR són habitualment lleus i autolimitades però entre l'1% i el 3% de la població infantil ≤ 1 any dels països desenvolupats és hospitalitzada³⁻⁵, bé per rebre oxigen suplementari i/o alimentació enteral o parenteral, o bé per a l'aspiració de secrecions. Excepcionalment, alguns pacients poden presentar insuficiència respiratòria i requerir ingrés a les unitats de cures intensives. Els principals factors de risc coneguts d'infeccions greus per VSR són la prematuritat, la malaltia pulmonar crònica i la cardiopatia congènita.

El palivizumab és un anticòs monoclonal que impedeix la fusió dels virus amb les cèl·lules epitelials evitant així la propagació de la infecció per l'organisme. Va ser aprovat l'any 1999 per l'Agència Europea del Medicament (EMA) per a la prevenció de les IRVB greus causades per VSR que requereixen hospitalització en:

- Nadons prematurs de ≤ 35 setmanes d'edat gestacional (SEG) i < 6 mesos al començament de la temporada epidèmica.
- Nens < 2 anys en tractament per displàsia broncopulmonar^a en els últims 6 mesos.
- Nens < 2 anys amb cardiopatia congènita i alteració hemodinàmica significativa.

El palivizumab s'administra en dosis mensuals de 15 mg/kg. L'inici i la durada de la campanya profilàctica varia en funció de les característiques epidemiològiques locals. En el cas concret de Catalunya, la campanya comença a mitjan octubre i finalitza a mitjan febrer.

L'any 2000 l'Àrea Sanitària del CatSalut va protocol·litzar la utilització del palivizumab per a la prevenció de la infecció per VSR en nadons vulnerables a Catalunya, establint-ne l'ús sistemàtic com a prestació pública en nadons prematurs i/o amb malaltia pulmonar crònica i excloent-ne els nens amb cardiopatia congènita (vegeu l'Annex 1).

Des de l'any 2002, la Societat Espanyola de Neonatologia (SEN) i altres organismes internacionals de referència han elaborat, revisat i actualitzat periòdicament les respectives recomanacions d'ús de palivizumab amb l'objectiu de millorar l'eficiència dels sistemes sanitaris, especialment en el grup de nadons prematurs de 32-35 SEG⁶⁻¹⁴. En l'àmbit estatal, la Societat Espanyola de Cardiologia Pediàtrica i Cardiopatia Congènita (SECPCC) i grups multidisciplinaris d'investigadors han elaborat i publicat més recentment documents de consens sobre l'ús de palivizumab¹⁵⁻¹⁷. Tots ells han estat elaborats per consens a partir de l'evidència científica disponible. Les recomanacions del Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)¹⁴ del Regne Unit inclouen, a més a més, criteris explícits de disponibilitat a pagar (fins a £30.000 per any de vida ajustat per qualitat [AVAQ]). Les taules comparatives poden consultar-se en els annexos 2, 3 i 4.

^a La displàsia broncopulmonar és un trastorn pulmonar crònic que afecta recent nascuts que han requerit un respirador en néixer o que van néixer molt prematurs. La literatura més recent utilitza el terme "malaltia pulmonar crònica" per referir-se a aquest trastorn.

EVIDÈNCIA CLÍNICA

L'aprovació del palivizumab es basa en dos assaigs clínics aleatoritzats comparats amb placebo^{18,19}. La variable principal d'ambdós estudis va ser la taxa d'hospitalització per VSR, variable intermèdia clínicament rellevant però subjecta a la influència de diverses circumstàncies i paràmetres (per exemple, la definició de criteris d'hospitalització) que en dificulten la interpretació.

L'estudi IMpact-RSV¹⁸ va incloure 1.502 nadons prematurs amb o sense displàsia broncopulmonar aleatoritzats a palivizumab 15 mg/kg (n=1.002) i placebo (n=500) cada 30 dies durant un període epidèmic de VSR (5 dosis). L'estudi de Feltes¹⁹ va incloure 1.287 nens amb cardiopatia congènita aleatoritzats a palivizumab (n=639) i placebo (n=648) administrats a la mateixa dosi i freqüència que en l'estudi previ.

Un assaig clínic aleatoritzat de no inferioritat més recent ha comparat motavizumab^b enfront de palivizumab. L'estudi va incloure nadons prematurs ≤ 35 SEG i ≤ 6 mesos abans de l'inici de l'estació de VSR i nadons prematurs ≤ 24 SEG amb malaltia pulmonar crònica ≤ 6 mesos (n=6.635) abans de l'inici de l'estació de VSR²⁰.

Eficàcia del palivizumab

Els resultats principals de l'estudi IMpact-RSV¹⁸ mostren una reducció estadísticament significativa de la taxa global d'hospitalització del 55% en nadons prematurs amb o sense displàsia broncopulmonar (palivizumab 4,8% i placebo 10,6%, $p=0,0004$) amb un NNT de 17 (IC 95% 11 a 33)^c. En nens amb cardiopatia congènita hemodinàmicament significativa¹⁹ la reducció de la taxa d'hospitalització va ser del 45% (palivizumab 5,3% i placebo 9,7%, $p=0,003$) i l'NNT de 23 (IC 95% 14 a 65)^d.

Ambdós estudis descriuen també una disminució de la taxa d'hospitalització en funció de subpoblacions (Taula 1 i Taula 2).

^b El motavizumab és un anticòs monoclonal de major afinitat per la proteïna de fusió que el palivizumab i de la mateixa companyia farmacèutica. No està aprovat a Europa. Va ser presentat a registre als Estats Units però la sol·licitud ha estat retirada a petició del laboratori. S'ha incorporat la referència a l'estudi ja que aquest publica dades d'eficàcia del palivizumab.

^c Aquesta dada ha d'interpretar-se com que per cada 17 nadons prematurs amb o sense displàsia broncopulmonar amb profilaxi amb palivizumab, una mitjana d'1 d'ells no requerirà hospitalització (IC 95% entre 11 i 33).

^d Aquesta dada ha d'interpretar-se com que per cada 23 nens i nenes amb cardiopatia congènita hemodinàmicament significativa amb profilaxi amb palivizumab, una mitjana d'1 nen/a no requerirà hospitalització (IC 95% entre 14 i 65).

Taula 1. Síntesi dels resultats de l'estudi IMPact-RSV: resultats principals

	Placebo (n=500)	Palivizumab (n=1.002)	% reducció risc relatiu (IC 95%)	Reducció absoluta risc (IC 95%)	p	NNT (IC)
Hospitalització per VSR (tots)	53/500 (10,6%)	48/1.002 (4,8%)	55% (38% a 72%)	5,8% (3% a 9%)	<0,001	17 (11 a 33)
Segons subgrup de població						
Nadons prematurs (sense DBP)	19/234 (8,1%)	9/506 (1,8%)	78%	6,3%	<0,001	16
DBP	34/266 (12,8%)	39/496 (7,9%)	39% (20% a 58%)	5,1% (0,4% a 9,8%)	0,038	20 (10 a 250)

DBP: displàsia broncopulmonar; IC: interval de confiança; VSR: virus sincític respiratori

Taula 2. Síntesi dels resultats de l'estudi de Feltes: resultats principals

	Placebo (n=648)	Palivizumab (n=639)	% reducció risc relatiu (IC 95%)	Reducció absoluta risc (IC 95%)	p	NNT (IC)
Hospitalització per VRS (tots)	63 (9,7%)	34 (5,3%)	45% (23 a 67)	4,4% (1,5 a 7,2)	0,003	23 (14 a 65)
Segons subgrup de població						
Patologia cianòtica	27/343 (7,9%)	19/339 (5,6%)			0,285	
Patologia no cianòtica	36/305 (11,8%)	15/300 (5,0%)	58% (24 a 76%)	6,7% (2,4 a 11,9%)	0,003	15 (9 a 42)

IC: interval de confiança; VSR: virus sincític respiratori

En relació amb els resultats secundaris, ambdós estudis van descriure una reducció dels dies d'hospitalització. El risc d'admissió a UCI va disminuir en nadons prematurs i en nens amb displàsia broncopulmonar però no en nens amb cardiopatia congènita hemodinàmicament significativa. En l'estudi IMPact-RSV, els dies d'hospitalització i els dies d'hospitalització per VSR van disminuir però no els dies amb ventilació mecànica, els dies per hospitalització no relacionada amb VSR i la incidència d'otitis. En l'estudi de Feltes, els dies amb oxigenoteràpia durant una hospitalització per VSR van disminuir de manera significativa però no així les admissions a UCI i els dies a UCI, la taxa de pacients amb ventilació mecànica ni els dies amb ventilació mecànica.

En l'estudi amb motavizumab la taxa d'hospitalització va ser inferior en pacients tractats amb aquest comparats amb els tractats amb palivizumab (1,4% enfront d'1,9%) i dins del rang de no inferioritat definit per protocol.

Seguretat del palivizumab

El palivizumab té un perfil de seguretat acceptable. No es va associar a un augment d'esdeveniments adversos -inclosos els esdeveniments adversos greus- en els dos assaigs clínics principals^{18,19}. Els esdeveniments adversos més freqüents van ser les reaccions en el punt d'injecció, la febre i el nerviosisme. Els esdeveniments van ser generalment lleus i es van resoldre ràpidament. Es van detectar anticossos antipalivizumab en un 1% dels nens de l'estudi IMPact-RSV. No es van detectar diferències en les taxes de mortalitat però cap dels dos estudis tenia potència estadística suficient per detectar diferències entre grups.

Des de la seva aprovació inicial l'apartat de seguretat de la fitxa tècnica ha estat modificat en dues ocasions sobre la base de la informació recollida i analitzada en la pràctica clínica²¹. La primera modificació es refereix a la inclusió de la trombocitopènia i les convulsions com a possibles esdeveniments adversos. En cap dels dos casos no es pot establir una relació causal directa ni es pot excloure una possible relació temporal. La segona modificació es refereix a la inclusió d'informació sobre xoc anafilàctic i la remota possibilitat de mort. La modificació es basa en la descripció de casos d'anafilaxi, reaccions tipus anafilaxi i xoc sèptic coincidents amb l'administració de palivizumab.

EFICIÈNCIA

La literatura sobre l'eficiència de l'administració de palivizumab per a la prevenció de les hospitalitzacions per infeccions greus per VSR és extensa. Fins a 2008 es van publicar com a mínim vint-i-quatre estudis de qualitat molt variable, part dels quals van ser analitzats en quatre revisions sistemàtiques²²⁻²⁵.

La revisió sistemàtica més completa de les quatre mencionades²⁴ posa de manifest la gran variabilitat de resultats publicats amb ràtios de cost-efectivitat incremental (RCEI) molt amplis:

- £5.307 - £69.240 per hospitalització evitada.
- £5.288 - £1.104.351 per any de vida guanyat.
- £3.164 - £1.489.668 per AVAQ.

Com apunten els autors de la revisió, i en línia també amb el destacat pels autors de la resta de revisions sistemàtiques, la divergència de resultats podria explicar-se per les diferències metodològiques dels estudis originals, les assumpcions incorporades als models -especialment les relacionades amb la mortalitat però també les conseqüències respiratòries a llarg termini com les sibilàncies recurrents i l'aparició d'asma- i les subpoblacions analitzades.

Des de la publicació de l'esmentada revisió sistemàtica i fins al mes de juliol de 2012 s'han publicat setze nous estudis originals i dues noves revisions sistemàtiques^{26,27}. Novament, la revisió més completa²⁶, que inclou també estudis originals publicats entre 2008-2009, posa de manifest l'àmplia variabilitat de resultats inclosos tots ells dins el rang ja assenyalat per Wang et al.²⁴.

La comunitat científica ha reconegut reiteradament la necessitat d'identificar subpoblacions de nens en les quals l'administració de palivizumab sigui més cost-efectiva comparada amb la no profilaxi atès l'elevat impacte econòmic de la intervenció. En aquest sentit, destaca l'estudi publicat el 2011 per Wang et al.²⁸, l'objectiu del qual va ser estimar la RCEI del palivizumab per comparació a la no profilaxi en subgrups de població amb multitud de combinacions de factors de risc, en total 16.128 combinacions, per contribuir a la presa de decisions. A efectes de l'estudi es van considerar factors de risc l'edat cronològica, l'edat gestacional, el gènere, la cardiopatia congènita, la malaltia pulmonar crònica, el fet de tenir germans escolaritzats, el part múltiple, l'exposició passiva al fum del tabac i l'escolarització dels pares.

Es tracta d'una avaluació cost-utilitat realitzada des de la perspectiva del National Health Service del Regne Unit que estima el cost per AVAQ amb un horitzó temporal corresponent a l'esperança de vida. Es basa en un arbre de decisió similar a l'utilitzat per altres autors prèviament i en què s'aplica una taxa de descompte del 3,5%. Els costos es presenten en lliures esterlines del 2006 i inclouen els relacionats amb l'adquisició i l'administració de palivizumab (5 dosis amb aprofitament de vials) i d'hospitalització. Les taxes d'hospitalització

i d'ingrés a les unitats de cures intensives així com les utilitats per a cada un dels factors de risc es van basar en una revisió sistemàtica amb metanàlisi prèvia els resultats de la qual es descriuen amb detall.

Els resultats dels 16.128 subgrups analitzats es presenten tabulats i dividits en quatre categories. Els resultats principals mostren que la profilaxi amb palivizumab és cost-efectiva –assumint el llindar de £30.000/AVAQ– si es compara amb la no profilaxi en determinats subgrups de població. Concretament:

- En el grup de nadons **prematur sense malaltia pulmonar crònica/cardiopatia congènita** el cost-efectivitat és favorable al palivizumab en nadons <6 setmanes d'edat al començament de la temporada de VSR i dos factors de risc addicionals considerats en les anàlisis i nadons nascuts a les ≤ 24 SEG però no en nadons >9 mesos al començament de la temporada de VSR o nascuts a les >32 SEG.
- En nens amb **malaltia pulmonar crònica**, els subgrups on l'administració de palivizumab es considera cost-efectiva inclouen els nens <6 mesos al començament de la temporada de VSR nascuts a les ≤ 28 SEG, però no en nens >21 mesos al començament de la temporada de VSR.
- En nens amb **cardiopatia congènita no cianòtica**, els subgrups on l'administració de palivizumab es considera cost-efectiva inclouen els nens <6 mesos al començament de la temporada de VSR nascuts a les ≤ 24 SEG, però no en nens >21 mesos al començament de la temporada de VSR.
- En nens amb **cardiopatia congènita cianòtica**, els subgrups on l'administració de palivizumab es considera cost-efectiva inclouen els nens <6 setmanes al començament de la temporada de VSR nascuts a les ≤ 24 SEG, però no en nens >12 mesos al començament de la temporada de VSR.

En l'Annex 5 pot consultar-se una descripció més detallada dels resultats destacats pels autors de l'estudi que assenyalen com a limitacions principals del seu treball el fet que les estimacions de les hospitalitzacions en presència d'alguns factors de risc provenien únicament d'un estudi, les mostres reduïdes i la baixa qualitat d'alguns estudis, la possible variabilitat en la definició dels factors de risc i l'heterogeneïtat dels mètodes diagnòstics utilitzats en els diferents estudis, la consideració que la presència de cada factor de risc és additiva, la no inclusió de factors de risc com l'al·letament o la història d'atòpia per manca de dades i la valoració de la qualitat de vida feta pels pares.

No s'han localitzat avaluacions econòmiques en pacients amb síndrome de Down, nens amb immunosupressió o nens amb malaltia pulmonar no relacionada amb la prematuritat (alteracions neuromusculars, pneumònia per aspiració recurrent, malformacions pulmonars, afectació greu de les vies respiratòries superiors i altres alteracions que requereixin traqueostomia).

COMENTARIS

- El palivizumab ha demostrat que redueix la taxa d'hospitalització per infecció per VSR en dos assaigs clínics aleatoritzats de bona qualitat que van incloure nadons prematurs amb o sense displàsia broncopulmonar i cardiopatia congènita hemodinàmicament significativa.
- La reducció de la taxa d'hospitalització es considera una variable de resultat intermèdia i la manca d'estandardització o homogeneïtzació dels criteris d'hospitalització o d'admissió a les unitats de cures intensives en dificulta la interpretació. És coneguda la variabilitat (entre centres i professionals) en la incidència d'hospitalització per bronquiolitis o per bronquiolitis per VRS.
- El palivizumab no ha demostrat una reducció de la taxa de mortalitat o la reducció de la recurrència de sibilàncies en nens amb tractament profilàctic amb palivizumab.
- No es van registrar esdeveniments adversos rellevants en els dos únics assaigs clínics conduïts fins avui. Tanmateix, des de la comercialització del palivizumab, l'apartat de seguretat de la fitxa tècnica ha estat modificat en dues ocasions per incorporar la possible associació (no demostrada) del palivizumab amb l'aparició de trombocitopènia i convulsions i informació sobre la descripció de casos puntuals amb xoc anafilàctic.
- El nombre d'avaluacions econòmiques que estimen la ràtio cost-efectivitat del palivizumab enfront de la no profilaxi en nens amb risc alt d'infecció greu per VSR és extens. Es tracta d'estudis de qualitat metodològica molt variable i heterogenis, de vegades, amb les seves assumpcions. Els resultats dels estudis, recollits en revisions sistemàtiques, il·lustren l'amplitud dels rangs d'RCEI estimats que oscil·larien entre el valors favorables i desfavorables per a subgrups de població similars.
- La principal controvèrsia sobre l'eficiència del palivizumab és la que afecta el subgrup de nadons prematurs d'entre 32 setmanes 0 dies i 34 setmanes i 6 dies (32⁰-34⁶ SEG) en què el grau d'incertesa és més elevat. Aquest grup és considerat el menys vulnerable de tots i és, alhora, el més nombrós.
- La controvèrsia existent es veu reflectida en les diferents posicions adoptades per organismes i institucions nacionals i internacionals que han elaborat recomanacions d'ús de palivizumab. Aquestes posicions diferents responen a maneres també diferents de gestionar la incertesa clínica i/o econòmica amb grups d'experts i clínics que davant de la incertesa adopten una visió àmplia, grups que adopten una visió restrictiva i, finalment, grups que adopten una solució intermèdia a mig camí de tots dos extrems i proposen acotar les indicacions sobre la base d'estudis observacionals i la valoració del risc-benefici.
- Les recomanacions d'ús de palivizumab vigents a Catalunya no han estat actualitzades des de l'any 2000. Com a manca d'aquesta actualització, han coexistit i s'han aplicat amb diversitat de criteris les recomanacions emeses per tercers. Segons l'opinió expressada pel grup d'experts és necessari actualitzar i harmonitzar els criteris d'indicació del palivizumab a Catalunya per tal de minimitzar possibles inequitats d'accés i, també eventualment, millorar l'eficiència del sistema sanitari català.

RECOMANACIONS D'ÚS DE PALIVIZUMAB PER A LA PROFILAXI DE LES HOSPITALITZACIONS PER VIRUS SINCÍTIC RESPIRATORI

Críteris d'indicació

Es consideren pacients candidats a rebre tractament profilàctic amb palivizumab:

- Nadons prematurs amb malaltia pulmonar crònica <1 any que han requerit oxigenoteràpia de manera continuada fins a les 36 setmanes d'edat cronològica corregida.
- Nens amb malaltia pulmonar crònica >1 any i <2 anys que hagin requerit tractament mèdic (oxigenoteràpia, broncodilatadors, diürètics o corticosteroides) per a la malaltia pulmonar crònica en qualsevol moment durant el període comprès entre el primer i segon any de vida.
- Nens <2 anys amb cardiopatia congènita hemodinàmicament significativa. Es considera cardiopatia hemodinàmicament significativa la necessitat de tractament farmacològic per insuficiència cardíaca congestiva, la presència d'hipertensió pulmonar moderada o greu i les cardiopaties cianòtiques.
- Nadons prematurs $\leq 28^{\text{è}}$ SEG i ≤ 9 mesos al començament de l'estació de VSR (nascuts a partir del 15 de gener).
- Nadons prematurs $29^{\text{è}}$ - $31^{\text{è}}$ SEG i ≤ 6 mesos al començament de l'estació de VSR (nascuts a partir del 15 d'abril).
- Nadons prematurs $32^{\text{è}}$ - $34^{\text{è}}$ que a la vegada tinguin:
 - o ≤ 10 setmanes d'edat al començament de l'estació de VSR (nascuts a partir del 6 d'agost).
 - o Germans <5 anys escolaritzats i/o que assisteixin a la llar d'infants.

La dosi recomanada de palivizumab és de 15 mg/kg mensuals per via intramuscular.

El nombre òptim de dosis no s'ha establert. La fitxa tècnica en recull un màxim de cinc, fent referència a la pauta posològica dels dos assaigs clínics aleatoritzats que han comparat palivizumab amb placebo. En el subgrup de nadons prematurs $32^{\text{è}}$ - $34^{\text{è}}$ algunes de les recomanacions emeses més recentment advoquen per l'administració d'un màxim de tres dosis per tal de maximitzar el cost-efectivitat de la intervenció.

Es recomana l'administració del tractament profilàctic només durant la primera estació de VSR excepte en el subgrup de nens amb malaltia pulmonar crònica d'1 a 2 anys que hagin requerit tractament mèdic per a la malaltia pulmonar crònica en qualsevol moment durant el període de temps comprès entre el primer i el segon any de vida així com en el subgrup de nens amb cardiopatia congènita hemodinàmicament significativa entre 1 i 2 anys. En aquests subgrups de pacients es podrà considerar una segona tanda profilàctica.

Contraindicacions

El palivizumab està contraindicat en pacients amb hipersensibilitat coneguda a aquest o a alguns dels excipients de la presentació farmacèutica (histidina, glicina, manitol), o a altres anticossos monoclonals humanitzats.

Prescripció i dispensació

La prescripció i dispensació es restringirà a l'àmbit de l'atenció especialitzada.

La dispensació es realitzarà exclusivament en els serveis de farmàcia hospitalària.

Mesures preventives higienicoambientals per a professionals i familiars

Es recomana que la prevenció de les infeccions per VSR es complementi amb programes d'educació familiar sobre els factors de risc així com d'altres adreçats a personal sanitari per evitar les infeccions nosocomials.

Els programes d'educació familiar es dirigiran a la prevenció de les infeccions per VSR en nens amb risc elevat d'infecció i a la població pediàtrica general <2 anys i es faran abans de l'alta hospitalària i a cada visita de seguiment.

Les mesures higienicoambientals generals hauran d'indicar-se de forma explícita en l'informe d'alta. Aquestes hi inclouen:

- Evitar entorns contagiosos (com assistir a llars d'infants i qualsevol aglomeració pública, incloses les sales d'espera de centres sanitaris).
- Evitar l'exposició del nadó o nen al fum del tabac.
- Rentar-se les mans abans de tocar els nadons o nens de risc durant l'estació epidèmica.
- Netejar les joguines del nadó o nen amb aigua i sabó.
- Mantenir-los allunyats de persones refredades o amb febre (si això no és possible, cal utilitzar una mascareta). Atès que el contagi és per contacte respiratori, una distància superior a dos metres pot considerar-se protectora.
- Recomana l'ús de mocadors d'un sol ús i llençar-los després d'haver-los utilitzat.
- Limitar l'accés a les unitats d'hospitalització en temporada epidèmica de VSR dels nens i adults amb simptomatologia respiratòria.
- Evitar o retardar, sempre que sigui possible, habitacions compartides del nadó o nen amb els seus germans.

En la prevenció de les infeccions nosocomials es recomana als professional sanitaris les mesures higièniques generals següents:

- Rentar-se les mans abans i després d'explorar qualsevol nadó o nen.
- Rentar-se les mans abans i després de qualsevol manipulació amb nadons o nens amb risc o infectats per VSR.

- Utilitzar sistemàticament bates, guants i mascaretes en l'atenció a nadons o nens infectats per VSR.
- Reagrupar els pacients afectats i cuidadors en unitats o zones especials ben delimitades per limitar el contagi de nous casos.
- Limitar les visites externes i els ingressos programats en cas de brot epidèmic.
- Ingressar els pacients en zones d'aïllament.

Àmbit d'aplicació

Les recomanacions d'ús de palivizumab són d'aplicació a tots els centres de la xarxa de centres d'internament d'aguts del sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT).

Altres consideracions

En cas d'infecció aguda moderada o greu o de malaltia febril pot retardar-se l'administració de palivizumab, llevat que, segons l'opinió del metge, suposi un risc major.

Les malalties intercurrents no contraindiquen l'administració de palivizumab.

En cas d'infecció per VSR en un nen amb profilaxi, aquesta no s'interromprà atès que les reinfeccions són possibles.

L'administració de palivizumab no altera el programa de vacunació sistemàtica.

COST DE L'ADMINISTRACIÓ DE PALIVIZUMAB A CATALUNYA D'ACORD AMB LA PROPOSTA DE RECOMANACIONS

En la Taula 3 es presenta el cost estimat del tractament profilàctic amb palivizumab d'acord amb una mostra estimada de nens en cada un dels subgrups de risc en què es proposa l'administració de palivizumab.

En l'estimació dels costos s'han tingut en compte les consideracions següents:

- Naixements vius a Catalunya: 84.015 (IDESCAT, 2010).
- Nombre de nadons prematurs ≤ 28 SEG: 238 (Direcció General de Salut Pública, 2010).
- Percentatge de nadons prematurs ≤ 28 SEG de fins a 9 mesos al començament de l'estació de VSR: 92%.
- Nombre de nadons prematurs 29^0 - 31^6 SEG: 453 (Direcció General de Salut Pública, 2010).
- Percentatge de nadons prematurs 29^0 - 31^6 SEG de fins a 6 mesos al començament de l'estació de VSR: 66%.
- Nombre de nadons prematurs de 32^0 - 34^6 SEG: 2.898 (Direcció General de Salut Pública, 2010).
- Percentatge de nadons prematurs de 32^0 - 34^6 SEG que tenen un germà: 35,3% (Direcció General de Salut Pública, 2010)
- Percentatge de nadons prematurs de 32^0 - 34^6 SEG amb un germà < 5 anys escolaritzats i/o que assisteixin a la llar d'infants: 80%.
- Tots els nens amb malaltia pulmonar crònica van néixer prematurs.
- Incidència de cardiopatia congènita: 8/1.000 naixements vius²⁹.
- Percentatge de pacients amb cardiopatia congènita hemodinàmicament significativa: 50%²⁹.
- Dispensacions de palivizumab:
 - o Prematurs 32^0 - 34^6 SEG: tres dosis¹².
 - o Prematurs < 32 SEG: quatre dosis³⁰.
 - o Cardiopatia congènita: cinc dosis¹⁹.
- El no aprofitament de dosis.
- Distribució de vials de palivizumab: 75% de 100 mg i 25% de 50 mg³⁰.
- Cost dels vials (PVL) (Consejo General de Colegios Oficiales de Farmacéuticos, 2012):
 - o 100 mg: 885,86 euros.
 - o 50 mg: 590,37 euros.

Taula 3. Impacte pressupostari del tractament profilàctic amb palivizumab a Catalunya

Recomanació	Nombre de nens	Cost del tractament profilàctic
Nadons prematurs amb malaltia pulmonar crònica <1 any que han requerit oxigenoteràpia de manera continuada fins a les 36 setmanes d'edat cronològica corregida.	N.A.*	N.A.*
Nadons prematurs amb malaltia pulmonar crònica >1 any i <2 anys que hagin requerit tractament mèdic per malaltia pulmonar crònica en qualsevol moment durant el període comprès entre el primer i el segon any de vida.	N.A.*	N.A.*
Nens <2 anys amb cardiopatia congènita hemodinàmicament significativa cianòtica i no cianòtica (nens amb tractament farmacològic per insuficiència cardíaca congestiva, o nens amb hipertensió pulmonar de moderada a greu o nens amb cardiopatia cianòtica).	336	1.364.382,60 €
Nadons prematurs ≤286 SEG i ≤9 mesos al començament de l'estació de VSR (nascuts a partir del 15 de gener de 2012).	218	708.594,43 €
Nadons prematurs 290-316 SEG i ≤6 mesos al començament de l'estació de VSR (nascuts a partir del 15 d'abril de 2012).	302	980.880,90 €
Nadons prematurs 320-346 SEG que tinguin alhora: - ≤10 setmanes d'edat al començament de l'estació de VSR (nascuts a partir del 6 d'agost) - germans <5 anys escolaritzats i/o que assisteixin a la llar d'infants	341	830.658,34 €
TOTAL	1.197	3.884.516 €

N.A.*: no aplica ja que es considera que els prematurs amb malaltia pulmonar crònica estan inclosos a la resta dels grups;
VSR: virus sincític respiratori

Annex 1. Criteris per a la utilització del palivizumab de l'àrea sanitària del Servei Català de la Salut (març 2000)³¹

Criteris d'indicació de tractament profilàctic

- Nens <2 anys amb malaltia pulmonar crònica (prematurats que abans de les 36 setmanes postconcepció corregides encara rebien tractament amb oxigen) i que hagin requerit tractament mèdic en els 6 mesos anteriors a l'estació de VSR.
- Nens ≤ 28 SEG sense malaltia pulmonar crònica i ≤ 12 mesos d'edat al començament de l'estació de VSR.
- Nadons prematurats de 29-32 SEG sense malaltia pulmonar crònica i ≤ 6 mesos al començament de l'estació de VSR.
- Nadons prematurats de 32-35 SEG i ≤ 6 mesos al començament de la temporada epidèmica de VSR. La indicació en aquest grup serà fruit d'una valoració individual tenint en compte els factors de risc addicionals (ventilació assistida en el període neonatal, germans en edat escolar en habitatges molt petits, història d'atòpia familiar rellevant, tabaquisme intens).
- Els nadons prematurats de ≤ 32 SEG o amb malaltia pulmonar crònica durant la temporada epidèmica de VSR es tractaran immediatament (5 dies) abans de l'alta hospitalària i el que resta de l'estació.

Criteris d'exclusió de tractament profilàctic

- Tractament de la malaltia per VSR un cop establerta.
- Brots nosocomials excepte si existeixen 3 o més nens afectes de VSR en un col·lectiu de risc tributari de prevenció del VSR en ésser donats d'alta.
- Prevenció de les infeccions per VSR en nens immunodeprimits o cardiòpates.

ANNEX 2. RECOMANACIONS D'ADMINISTRACIÓ DE PALIVIZUMAB DE LA SEN, AAP, CPS, JCVI, SECPCC, GRUP ABREVIADO I DELPHI MULTIDISCIPLINARI ESPANYOL

A continuació es recullen les diferents recomanacions emeses per grups de treball nacionals i internacionals. En la primera taula es presenten les recomanacions de la Societat Espanyola de Neonatologia (SEN)⁹, l'American Academy of Pediatrics (AAP)¹², la Canadian Pediatric Society (CPS)¹³, el Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)¹⁴ i la Societat Espanyola de Cardiologia Pediàtrica i Cardiopatia Congènita (SECPCC)¹⁵. En segon lloc es presenten les recomanacions del Grup ABREVIADO³² i del Delphi multidisciplinari espanyol¹⁷.

Recomanacions de la SEN, AAP, CPS, JCVI, SECPCC

	SEN (2009)	AAP (2009)	CPS (2011)	JCVI (2011)	SECPCC (2010)
Base de les recomanacions	Consens	Consens	Consens	Cost-efectivitat	Consens
Nens <2 anys en tractament per DBP en els últims 6 mesos	✓	✓	✓	Només recomana administració en:	X
Nens <2 anys amb cardiopatia congènita i alteració hemodinàmica significativa	✓	✓ *	✓	≤34 SEG amb malaltia pulmonar crònica (definida com a dependència d'oxigen durant un mínim de 28 dies des del naixement) i fins a un màxim de 9 mesos d'edat al començament de l'estació de VSR en funció de l'edat gestacional.	Vegeu més avall
Nadons prematurs ≤28 SEG i <1 any al començament de l'estació de VSR	✓	✓	✓	≤32 SEG amb cardiopatia congènita amb alteració hemodinàmica significativa acianòtica fins un màxim de 9 mesos d'edat al començament de l'estació de VSR en funció de l'edat gestacional.	X
Nadons prematurs <32 SEG i <6 mesos al començament de l'estació de VSR	✓	✓	✓		X

	SEN (2009)	AAP (2009)	CPS (2011)	JCVI (2011)	SECPCC (2010)
Base de les recomanacions	Consens	Consens	Consens	Cost-efectivitat	Consens
Nadons prematurs de 32-35 SEG	<p>≤6 mesos d'edat al començament de l'estació de VSR o que hagin rebut l'alta durant aquesta que presentin <u>2 factors majors de risc o 1 factor major de risc i 2 factors menors de risc.</u></p> <p>Factors majors de risc:</p> <ul style="list-style-type: none"> - edat cronològica <10 setmanes al començament de la temporada de VSR o haver nascut en les 10 primeres setmanes de la temporada de VSR - tenir un germà en edat escolar (fins a 14 anys) o que assisteix a l'escola bressol - assistència a llar d'infants <p>Factors menors de risc:</p> <ul style="list-style-type: none"> - antecedents de tabaquisme matern durant la gestació - nens de sexe masculí 	<p>Sense malaltia pulmonar crònica, <3 mesos al començament de l'estació de VSR i que compleixin un dels factors de risc següents:</p> <ul style="list-style-type: none"> - assistència a llar d'infants - convivència de manera permanent amb 1 o més nens <5 anys. <p>El nombre màxim de dosis de palivizumab serà de 3.</p> <p>En les recomanacions, aquest grup defineix com a: 32 SEG 0 dies a 34 SEG i 6 dies (32⁰-34⁶).</p>	<p>La política d'administració del palivizumab ha d'establir-se a cada província.</p> <p>Recomana l'ús de les recomanacions de l'AAP o l'instrument de puntuació de risc validat al Canadà.</p>	<p>La JCVI no dedica cap apartat a aquest grup d'edat gestacional però descriu que l'administració de palivizumab en nadons prematurs 32-34 SEG amb malaltia pulmonar crònica i d'1,0 a <1,5 mesos al començament de la temporada epidèmica de VSR és cost-efectiva.</p>	X

	SEN (2009)	AAP (2009)	CPS (2011)	JCVI (2011)	SECPCC (2010)
Base de les recomanacions	Consens	Consens	Consens	Cost-efectivitat	Consens
No en recomanen	--	Nens amb cardiopatia congènita hemodinàmicament no significativa (comunicació interauricular tipus <i>ostium secundum</i> , defecte petit del septe ventricular, estenosi pulmonar, estenosi aòrtica no complicada, coartació moderada de l'aorta i <i>ductus</i> arteriós persistent). Nens amb lesions corregides amb cirurgia , excepte en el cas que requereixin tractament per la insuficiència cardíaca. Nens amb cardiomiopatia lleu que no requereixin tractament. Nens immunodeprimits. Nens amb fibrosi quística.	Nens immunodeprimits. Nens amb síndrome de Down. Nens amb fibrosi quística. Nens s amb obstrucció de les vies respiratòries. Nens amb malaltia pulmonar crònica diferent a la del prematur.	--	--

AAP: American Academy of Pediatrics; CPS: Canadian Pediatric Society; DBP: displàsia broncopulmonar; JCVI el Joint Committee on Vaccination and Immunisation; SEN: Societat Espanyola de Neonatologia (SEN); SECPCC: Societat Espanyola de Cardiologia Pediàtrica i Cardiopatia Congènita; VSR: virus sincític respiratori

* En el cas de nens amb cardiopatia congènita amb alteració hemodinàmica cianòtica o no cianòtica, l'AAP considera que la decisió d'administració de palivizumab ha de basar-se en el grau d'afectació cardiovascular. L'AAP considera que aquells que se'n poden beneficiar en major grau són:

- nens amb tractament farmacològic per insuficiència cardíaca congestiva
- nens amb hipertensió pulmonar de moderada a greu
- nens amb cardiopatia cianòtica.

Recomanacions de la SECPCC

Nens amb cardiopatia congènita (cianòtica o no cianòtica) no corregida, o cardiopatia congènita complexa parcialment corregida que presenten repercussió hemodinàmica (hipertensió pulmonar moderada-greu, insuficiència cardíaca, hipoxèmia).

Nens amb cardiopatia congènita corregides quirúrgicament que presenten lesions residuals amb repercussió hemodinàmica.

Nens amb cardiopatia congènita corregida quirúrgicament amb antecedents de complicacions pulmonars greus que han requerit ventilació mecànica prolongada.

Nens amb postoperatori immediat amb repercussió hemodinàmica.

Nens >2 anys amb hipertensió pulmonar primària o secundària amb factors de risc (sibilàncies, germans, desnutrició, etc.).

Nens >2 anys amb hipertensió pulmonar primària o secundària sense factors de risc (sibilàncies, germans, desnutrició, etc.).

Nens amb tractament mèdic per miocardiopatia (fins a 12 mesos i 12-24 mesos).

Nens amb miocardiopatia lleu que no requereixin medicació en casos seleccionats individualment segons criteri clínic (fins a 12 mesos).

Nens amb cardiopatia amb ingrés programat per un procés diagnòstic o terapèutic durant la temporada de VSR (fins a 12 mesos, 12-24 mesos i en nens amb cardiopatia congènita i immunodeficiència congènita o adquirida).

Nens amb cardiopatia congènita amb repercussió hemodinàmica i síndrome de Down (fins a 12 mesos i 12-24 mesos).

Nens amb cardiopatia congènita sense repercussió hemodinàmica i síndrome de Down (fins a 12 mesos i 12-24 mesos).

Nens amb síndrome de Down sense cardiopatia congènita (fins a 12 mesos).

Nens amb cardiopatia congènita amb repercussió hemodinàmica i cromosomopatia per deleció 22q11 (fins a 12 mesos i 12-24 mesos).

Nens amb cardiopatia congènita amb repercussió hemodinàmica i cromosomopatia per deleció 22q11 (fins a 12 mesos).

Nens amb arítmies recurrents en els quals la infecció respiratòria podria empitjorar el trastorn fins a 12 mesos i 12-24 mesos).

Nens amb transplantament cardíac durant la primera estació epidèmica després del transplantament (menors de 24 mesos i majors de 24 mesos).

Nens en llista d'espera per transplantament cardíac (menors de 24 mesos i majors de 24 mesos).

Nens s amb cardiopatia sense repercussió hemodinàmica i sibilàncies (entre els 12-24 mesos).

Germà bessó de nen amb cardiopatia congènita durant la temporada epidèmica (entre els 12-24 mesos).

Altres consideracions de la SECPCC

La profilaxi amb palivizumab en pacients cardiòpates en què s'indiqui ha de començar el mes previ al començament de la temporada epidèmica i ha de mantenir-se mensualment fins a completar la campanya estacional.

Els pacients cardiòpates que rebin profilaxi amb palivizumab i tinguin una intervenció quirúrgica amb circulació extracorpòria han de rebre una dosi addicional després de la intervenció tant aviat com estiguin clínicament estables.

Recomanacions del Grup ABREVIADO (BRonquiolitis-Estudio de Variabilidad, Idoneidad y ADecuación)* i el Delphi multidisciplinari espanyol**

* Grup multidisciplinari de professionals espanyols que l'any 2010 van elaborar recomanacions d'ús de palivizumab prèvia revisió de l'evidència científica.

** Consens multiprofessional que inclou representants de la Societat Espanyola de Neonatologia (SEN), Societat Espanyola de Pneumologia Pediàtrica (SEPP), Societat Espanyola de Cardiologia Pediàtrica i Cardiopatia Congènita (SECPCC) i Societat Espanyola d'Hematologia i Oncologia Pediàtrica (SEHOP).

	ABREVIADO (2010)	DELPHI (2008)
Malaltia pulmonar crònica	El panel d'experts no arriba al consens sobre els grups de risc en què el palivizumab podria ser cost-efectiu. L'única referència a nens amb MPC és l'OPCIÓ 1 indicada en l'apartat de nadons prematurs.	Nens <2 anys amb displàsia broncopulmonar que han requerit tractament (suplements d'oxigen, broncodilatadors, diürètics o corticoides) en els 6 mesos anteriors al començament de l'estació de VSR o que són donats d'alta durant aquesta.
Cardiopatia congènita	El panel d'experts no arriba al consens sobre els grups de risc en què el palivizumab podria ser cost-efectiu. No obstant això, considera que el seu ús podria ser eficient en nens <2 anys amb cardiopatia congènita (no corregida o amb intenció pal·liativa) hemodinàmicament significativa, amb tractament amb insuficiència cardíaca, hipertensió pulmonar moderada o cardiopatia cianòtica.	Nens <2 anys amb cardiopatia congènita amb alteració hemodinàmica significativa (no corregida o pal·liada), en tractament per insuficiència cardíaca, hipertensió pulmonar moderada o greu o cardiopaties cianòtiques.
Prematurs	El panel d'experts no arriba al consens sobre els grups de risc en què el palivizumab podria ser cost-efectiu. Proposen dues opcions: <u>OPCIÓ 1</u> (restrictiva): prematurs de 23-32 SEG amb MPC, prematurs 23-32 SEG sense MPC amb múltiples factors de risc. <u>OPCIÓ 2</u> (menys restrictiva): prematurs (32 SEG i <6 mesos d'edat o 28 SEG i <12 mesos d'edat) o amb MPC activa (fins a 2anys) i prematurs 32-35 SEG (i <6 mesos) amb 2 factors de risc: edat <3 mesos en l'estació i germans i/o llar d'infants)	≤28 ⁶ SEG <1any al començament de l'estació de VSR o que són donats d'alta durant aquesta. 29 ⁰ -32 ⁰ SEG <6 mesos al començament de l'estació de VSR o que són donats d'alta durant aquesta. 32 ¹ -35 ⁰ SEG <6 mesos al començament de l'estació de VSR o que són donats d'alta durant aquesta que presentin dos o més factors de risc d'hospitalització per infecció per VSR. Són factors de risc consensuats: - Edat cronològica <10 setmanes al començament de l'estació de VSR - Tenir com a mínim un germà en edat escolar - Néixer en las primeres 10 setmanes de l'estació del VSR - Assistir a la llar d'infants - Fumar a casa - Tenir malformacions de vies respiratòries superiors o malaltia neuromuscular - Antecedents de mare fumadora durant la gestació
Altres	No aplica	Pacients trasplantats durant la primera estació de VSR posterior al trasplantament Pacients amb immunodeficiència primària o secundària durant l'estació de VSR

MPC: malaltia pulmonar crònica; SEG: setmana d'edat gestacional; VSR: virus sincític respiratori.

ANNEX 3. FACTORS DE RISC EN NADONS PREMATURS DE 32-35 SEG

Factor de risc	PICNIC	FLIP 1 (2004)	FLIP 2 (2008)	Figueras Aloy (2009)
Edat gestacional	32-35 SEG	33 ^u -35 ^b SEG	32 ^b -35 ^u SEG	32-35 SEG
Edat cronològica	Naixement durant la primera meitat de la temporada epidèmica (novembre-gener)	Edat al començament de la temporada (nascuts entre 15 juliol-15 desembre)	≤10 setmanes al començament de l'estació de VSR (OR=2,99, IC 95% 2,23-4,01)	≤10 setmanes al començament de l'estació de VSR o naixement en les 10 primeres setmanes de l'estació (OR=2,95, IC 95% 2,19-3,97)
Sexe masculí	Sí	No factor de risc	No s'hi analitza	Sí (OR=1,36, IC 95% 1,01-1,83)
Pes	Pes en néixer <P ₁₀ considerant igual sexe i edat gestacional	--	No s'hi analitza	Pes en néixer <P ₁₀ no factor de risc
Germans	En edat escolar (<6 anys)	En edat escolar (>3 anys)	En edat escolar (3-14 anys) o assistència a llar d'infants (<3 anys)* (OR=2,04; IC 95% 1,53-2,74) * Variables analitzades conjuntament	En edat escolar (3-14 anys) o assistència a llar d'infants (<3 anys)* (OR=2,06; IC95% 1,53-2,78) * Variables analitzades conjuntament
Assistència a llar d'infants	Sí	No s'hi va poder analitzar		
Nombre de persones a casa	>5 (incloent-hi l'infant)	≥4 (excloent-ne l'infant i germans en edat escolar)	≥4 adults no és factor de risc	≥4 adults no és factor de risc
Exposició al tabac	>2 fumadors a casa	No factor de risc	Mare fumadora durant l'embaràs (OR=1,61; IC 95% 1,16-2,25)	Mare fumadora durant l'embaràs (OR=1,49; IC 95% 1,06-2,11) ≥2 fumadors a casa no és factor de risc
Nutrició	--	Alletament <2 mesos	Alletament ≤2 mesos no és factor protector	Alletament ≤2 mesos no és factor protector
Al·lèrgies	Història familiar d'eczema és un factor protector	Història familiar de sibilàncies	Història familiar de sibilàncies (pares o germans) no és factor de risc	Història familiar de sibilàncies (pares o germans) no és factor de risc

OR: odds ràtio; SEG: setmana d'edat gestacional; VSR: virus sincític respiratori.

ANNEX 4. MESURES GENERALS PER A LA PREVENCIÓ DE LES INFECCIONS PER VIRUS SINCÍTIC RESPIRATORIS (SEN, AAP, CPS, JCVI, SECPCC, GRUP ABREVIADO I DELPHI MULTIDISCIPLINARI ESPANYOL)

Societat/grup	Recomanacions
SEN	<p>Establir programes educatius i de divulgació sobre el VSR i les barreres higièniques, destinats als pares i al personal sanitari, sobretot durant l'estació de VSR i durant les visites de seguiment.</p> <p><i>Enfocades a les famílies</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - No exposar el nadó al fum del tabac ni a entorns contagiosos (p. ex., llar d'infants, grans magatzems, sales d'espera, festes infantils, habitació compartida amb un germà gran). - Rentar-se les mans, especialment durant els períodes en què els familiars dels nens d'alt risc presenten infeccions respiratòries o quan aquests estan exposats a adquirir infeccions respiratòries per contagi de germans que vagin a la llar d'infants o a l'escola. - Evitar el contacte amb persones refredades. - Utilitzar mocadors d'un sol ús. - Les mesures higièniques han d'indicar-se de forma explícita en l'informe d'alta hospitalària dels nens amb alt risc. <p><i>Enfocades a la profilaxi i control d'infeccions nosocomials</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rentar-se les mans. - Utilitzar mascaretes i bates. - Reagrupament dels malalts. - Limitació de visites externes. - Limitació d'activitats programades (cirurgia, ingressos per a estudis, etc.) en cas d'existir un brot per VSR.
AAP	No proposa mesures generals
JCVI	No proposa mesures generals

Societat/grup	Recomanacions
SECPCC	<p><i>Enfocades a les famílies</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evitar entorns contagiosos (com assistir a llars d'infants i qualsevol aglomeració pública, incloses les sales d'espera dels centres sanitaris). - Evitar l'exposició del nen al fum del tabac. - Rentar-se les mans abans de tocar nens de risc durant l'època epidèmica. - Netejar a fons les joguines del nen. - Mantenir-se allunyat del nen en cas que es tingui un refredat o febre (si això no és possible, cal utilitzar una mascareta). Atès que el contagi és per contacte respiratori, una distància superior a 2 m pot considerar-se protectora. - Recomanar l'ús de mocadors d'un sol ús i llençar-los després d'haver-los utilitzat. - Limitar l'accés a les unitats d'hospitalització en temporada epidèmica de VSR de nens i adults amb simptomatologia respiratòria. <p><i>Enfocades als professionals sanitaris (per evitar infeccions nosocomials)</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Rentar-se les mans abans i després d'explorar qualsevol nen. - Rentar-se les mans abans i després de qualsevol manipulació a nens amb risc i infectats per VSR. - Utilitzar sistemàticament bates, guants i mascaretes en l'atenció a nens infectats per VSR. - Reagrupar els pacients afectats i cuidadors en unitats o zones especials ben delimitades per limitar el contagi de nous casos. - Limitar les visites externes i els ingressos programats en cas de brot epidèmic. - Ingressar els pacients en zones d'aïllament. <p><i>Mesures educatives</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Efectuar accions educatives adreçades als pares sobre els factors de risc i les mesures higièniques generals abans de l'alta hospitalària i en cada visita de seguiment durant l'època d'epidèmia de VSR. - Incloure de manera explícita les mesures higièniques a l'informe d'alta. - Efectuar accions educatives adreçades al personal d'infermeria sobre els factors de risc i les mesures higièniques generals.
Grup ABREVIADO	No proposa mesures generals.

Societat/grup	Recomanacions
Delphi grup multidisciplinari espanyol (2008)	<p><i>Enfocades a les famílies</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Evitar entorns contagiosos (com l'assistència a llar d'infants i a qualsevol aglomeració pública, incloses sales d'espera dels centres sanitaris). - Evitar tota exposició del nen al fum del tabac. - Efectuar un rentat de mans en períodes epidèmics abans de tocar el nen amb risc. - Rentar a fons les joguines del nadó. - Mantenir-se allunyat del nadó si es té un refredat o febre (o utilitzar mascareta en cas contrari). Atès que el contagi és més per contacte que respiratori, una distància superior a 2 m pot ser protectora. - Evitar el contacte amb germans grans en risc d'infecció per VSR (si tenen un refredat o febre). - Recomanar l'ús de mocadors d'un sol ús i llençar-los immediatament després d'haver-los utilitzat. - L'educació familiar sobre els factors de risc ha de fer-se abans de l'alta hospitalària i a cada visita de seguiment durant l'estació del VSR. - Les mesures higièniques han d'indicar-se de forma explícita en l'informe d'alta hospitalària dels nens amb risc elevat. - Limitar l'accés –a les unitats d'hospitalització– en època epidèmica de nens o adults amb simptomatologia respiratòria. <p><i>Enfocades als professionals sanitaris</i></p> <ul style="list-style-type: none"> - Fer un diagnòstic precoç dels possibles casos en professionals i pacients. - Rentar-se les mans abans i després de l'exploració de qualsevol nen. - Rentar-se les mans abans i després de l'exploració de qualsevol nen de risc i infectats per VSR. - Utilitzar sistemàticament bates, guants i mascareta en l'atenció a nens infectats per VSR. - Reagrupar els pacients afectats i els seus cuidadors en unitats o zones especials ben delimitades per limitar el contagi de nous casos. - Limitar les visites externes i els ingressos programats en cas de brot epidèmic. - Ingressar aquests pacients en zones d'aïllament. - S'haurien de fer accions educatives i de divulgació sobre la infecció per VSR i les seves barreres higièniques de protecció destinades a tots els pares de lactants. - Els programes educatius i de divulgació sobre el VSR destinats als pares de nens d'alt risc haurien d'incloure, a més, informació sobre el benefici-risc de la immunoprofilaxi amb palivizumab. - S'haurien de portar a terme accions educatives i de divulgació sobre la infecció per VSR i les seves barreres higièniques de protecció destinades a tot el personal sanitari en contacte amb la població pediàtrica.

ANNEX 5. RESULTATS PRINCIPALS DE L'ESTUDI DE WANG ET AL. SEGONS SUBGRUPS DE RISC

Nens sense malaltia pulmonar crònica/cardiopatia congènita

Comparada amb la no profilaxi, l'administració de palivizumab:

- No es cost-efectiva a cap edat cronològica i amb independència de l'edat gestacional si no hi ha més d'un factor de risc dels considerats.
- És cost-efectiva en nens <6 setmanes al començament de la temporada de VSR en presència de com a mínim 2 dels factors de risc addicionals considerats i nascuts a les ≤ 24 SEG.
- És cost-efectiva en nens <6 setmanes al començament de la temporada de VSR en presència de com a mínim 3 dels factors de risc addicionals considerats i nascuts a les ≤ 26 SEG.
- És cost-efectiva en nens <3 mesos al començament de la temporada de VSR en presència de com a mínim 4 dels factors de risc addicionals considerats i nascuts a les ≤ 28 SEG.
- És cost-efectiva en nens <6 mesos al començament de la temporada de VSR en presència de com a mínim 5 dels factors de risc addicionals considerats i nascuts a les ≤ 26 SEG.

Nadons prematurs amb malaltia pulmonar crònica

Comparada amb la no profilaxi, l'administració de palivizumab:

- És cost-efectiva en nens <9 mesos al començament de la temporada de VSR sense factors de risc addicionals i nascuts a les ≤ 26 SEG; en nens <6 mesos al començament de la temporada de VSR sense factors de risc addicionals i nascuts a les ≤ 28 SEG; en nens <3 mesos al començament de la temporada de VSR sense factors de risc addicionals i nascuts a les ≤ 32 SEG; i en nens <6 setmanes al començament de la temporada de VSR sense factors de risc addicionals i nascuts a les ≤ 34 SEG.
- És cost-efectiva en nens <9 mesos al començament de la temporada de VSR en presència de com a mínim 1 factor de risc addicional considerat i nascuts a les ≤ 26 SEG.
- És cost-efectiva en nens <9 mesos al començament de la temporada de VSR en presència de com a mínim 2 factors de risc addicionals considerats i nascuts a les ≤ 28 SEG.
- És cost-efectiva en nens <12 mesos al començament de la temporada de VSR en presència de com a mínim 3 factors de risc addicionals considerats i nascuts a les ≤ 26 SEG.
- És cost-efectiva en nens <15 mesos al començament de la temporada de VSR en presència de com a mínim 4 factors de risc addicionals considerats i nascuts a les ≤ 24 SEG.
- És cost-efectiva en nens <18 mesos al començament de la temporada de VSR en presència de com a mínim 5 factors de risc addicionals considerats i nascuts a les ≤ 24 SEG.

Nens amb cardiopatia congènita no cianòtica

Comparada amb la no profilaxi, l'administració de palivizumab:

- És cost-efectiva en nens <6 mesos al començament de la temporada de VSR sense factors de risc addicionals i nascuts a les ≤ 24 SEG; en nens <3 mesos al començament de la temporada de VSR sense factors de risc addicionals i nascuts a les ≤ 28 SEG; i en nens <6 setmanes al començament de la temporada de VSR sense factors de risc addicionals i nascuts a les ≤ 30 SEG.
- És cost-efectiva en nens <6 mesos al començament de la temporada de VSR en presència de com a mínim 1 factor de risc addicional considerat i nascuts a les ≤ 26 SEG.
- És cost-efectiva en nens <9 mesos al començament de la temporada de VSR en presència de com a mínim 2 factors de risc addicionals considerats i nascuts a les ≤ 24 SEG.
- És cost-efectiva en nens <12 mesos al començament de la temporada de VSR en presència de com a mínim 3 factors de risc addicionals considerats i nascuts a les ≤ 24 SEG.
- És cost-efectiva en nens <9 mesos al començament de la temporada de VSR en presència de com a mínim 4 factors de risc addicionals considerats i nascuts a les ≤ 30 SEG.
- És cost-efectiva en nens <15 mesos al començament de la temporada de VSR en presència de com a mínim 5 factors de risc addicionals considerats i nascuts a les ≤ 24 SEG.

Nens amb cardiopatia congènita cianòtica

- És cost-efectiva en nens <6 setmanes al començament de la temporada de VSR sense factors de risc addicionals i nascuts a les ≤ 24 SEG.
- És cost-efectiva en nens <3 mesos al començament de la temporada de VSR en presència de com a mínim 1 factor de risc addicional considerat i nascuts a les ≤ 24 SEG.
- És cost-efectiva en nens <6 mesos al començament de la temporada de VSR en presència de com a mínim 2 factors de risc addicionals considerats i nascuts a les ≤ 24 SEG.
- És cost-efectiva en nens <9 mesos al començament de la temporada de VSR en presència de com a mínim 4 factors de risc addicionals considerats i nascuts a les ≤ 24 SEG.
- És cost-efectiva en nens <12 mesos al començament de la temporada de VSR en presència de com a mínim 5 factors de risc addicionals considerats i nascuts a les ≤ 24 SEG.

Nota: es van considerar factors de risc l'edat cronològica, l'edat gestacional, el gènere, la cardiopatia congènita, la malaltia pulmonar crònica, tenir germans escolaritzats, part múltiple, exposició passiva al fum del tabac i l'escolarització dels pares.

BIBLIOGRAFIA

1. González Caballero D, González Pérez-Yarza E. Bronquiolitis aguda: bases para un protocolo racional. *An Esp Pediatr.* 2001;55(4):355-64.
2. Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet.* 1999;354(9181):847-52.
3. Neves Barreira JL, Fonseca C, Cardoso MJ, Azevedo A, Bonito Vítor A. Relación entre el subtipo del virus respiratorio sincitial y la gravedad clínica en la bronquiolitis. *An Esp Pediatr.* 2001;54(6):559-66.
4. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet.* 2006;368(9532):312-22.
5. Simoes EA, Carbonell-Estrany X. Impact of severe disease caused by respiratory syncytial virus in children living in developed countries. *Pediatr Infect Dis J.* 2003;22(2 Suppl):S13-8.
6. Carbonell-Estrany X, Quero Jiménez J. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Esp Pediatr.* 2000;52(4):372-4.
7. Carbonell-Estrany X, Quero J, Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial: revisión. *An Esp Pediatr.* 2002;56(4):334-6.
8. Figueras-Aloy J, Quero J. Recomendaciones para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc).* 2005;63(4):357-62.
9. Figueras Aloy J, Carbonell Estrany X, Comité de Estándares de la Sociedad Española de Neonatología. Recomendaciones de uso de palivizumab para la prevención de la infección por virus respiratorio sincitial en prematuros de 32 a 35 semanas de gestación. *An Pediatr (Barc).* 2010;73(2):98.e1-4.
10. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee of Fetus and Newborn. *Pediatrics.* 1998;102(5):1211-6.
11. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics.* 2003;112(6 Pt 1):1442-6.
12. Committee on Infectious Diseases. From the American Academy of Pediatrics: Policy statements--Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics.* 2009;124(6):1694-701.
13. Robinson J. Preventing respiratory syncytial virus infections. *Paediatr Child Health.* 2011;16(8):487-90.
14. Joint Committee on Vaccination and Immunisation Statement of immunisations for Respiratory Syncytial Virus [monografía a Internet]. London (United Kingdom): Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Department of Health; 2010 [citado octubre 2012]. Disponible a: http://www.dh.gov.uk/prod_consum_dh/groups/dh_digitalassets/@dh/@ab/documents/digitalasset/dh_120395.pdf

15. Medrano-López C, García-Guereta L, Fernández-Pineda L, Malo-Concepción P, Maroto-Álvaro E, Santos de Soto J, et al. Consenso clínico sobre la profilaxis de la infección por virus respiratorio sincitial y el uso del palivizumab en cardiología pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(6):432.e1-13.
16. González de Dios J, Ochoa Sangrador C. Conferencia de consenso sobre bronquiolitis aguda (I): metodología y recomendaciones. *An Pediatr (Barc)*. 2010;72(3):221.e1-33.
17. Figueras Aloy J, López Sastre J, Medrano López C, Bermúdez-Cañete Fernández R, Fernández Pineda L, Bonillo Perales A, et al. Consenso multidisciplinar español sobre la profilaxis de la infección respiratoria pediátrica por virus respiratorio sincitial. *An Pediatr (Barc)*. 2008;69(1):63-71.
18. 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(3 Pt 1):531-7.
19. 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(4):532-40.
20. Carbonell-Estrany X, Simoes EA, Dagan R, Hall CB, Harris B, Hultquist M, et al. Motavizumab for prophylaxis of respiratory syncytial virus in high-risk children: a noninferiority trial. *Pediatrics*. 2010;125(1):e35-e51.
21. Synagis: EPAR - Procedural steps taken and scientific information after the authorisation. Changes made after 1 October 2004. London (United Kingdom): European Medicines Agency (EMA); 2009 [última actualización 2012].
22. Kamal-Bahl S, Doshi J, Campbell J. Economic analyses of respiratory syncytial virus immunoprophylaxis in high-risk infants: a systematic review. *Arch Pediatr Adolesc Med*. 2002;156(10):1034-41.
23. Embleton ND, Harkensee C, Mckean MC. Palivizumab for preterm infants. Is it worth it? *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed*. 2005;90(4):F286-9.
24. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess*. 2008;12(36):1-86.
25. Dunfield L, Mierzwinski-Urban M. Palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus. Ottawa (Canada): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health (CADTH); 2007. Technology report No 80.
26. Smart KA, Lanctot KL, Paes BA. The cost effectiveness of palivizumab: a systematic review of the evidence. *J Med Econ*. 2010;13(3):453-63.
27. Prescott WA Jr, Doloresco F, Brown J, Paladino JA. Cost effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis: a critical and systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(4):279-93.
28. Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technol Assess*. 2011;15(5):iii-iv, 1-124.
29. García-Guereta Silva L. Bronquiolitis en el lactante con cardiopatía congénita. *Epidemiología y prevención. Revista de la OFIL. Organización de Farmacéuticos Ibero-Latinoamericanos*. 2005;15(1):35-47.

30. Nuijten MJ, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data. *Eur J Health Econ.* 2010;11(1):105-15.
31. Criteris per la utilització del Palivizumab [document d'ús intern]. Barcelona: Servei Català de la Salut. Generalitat de Catalunya; 2000.
32. González de Dios J, Ochoa Sangrador C. Conferencia de consenso sobre bronquiolitis aguda(IV): tratamiento de la bronquiolitis aguda. Revisión de la evidencia científica. *An Pediatr (Barc).* 2010;72(4):285.e1-42.



INAHTA

Membre fundador



Membre corporatiu



Membre corporatiu

ciberesp

Membre corporatiu