

# Análisis farmacoterapéutico-económico de una alternativa posológica de Palivizumab

CRESPO GONZÁLEZ Á, ESQUIVEL NEGRÍN J, TÉVAR ALFONSO E, MESA MEDINA O, ROMERO RAMÍREZ DS, MERINO ALONSO FJ  
Hospital Universitario Nuestra Señora de Candelaria. Servicios de Farmacia y de Pediatría.

Fecha de recepción: 22/02/2024 - Fecha de aceptación: 20/03/2024

FIRST ONLINE

## RESUMEN

**Objetivos.** Evaluar la eficacia, seguridad e impacto farmacoeconómico de palivizumab empleando una pauta de dosificación alternativa a la dosificación clásica recogida en la ficha técnica, que persigue asegurar unos niveles plasmáticos más estables del anticuerpo en pacientes de alto riesgo de enfermedad grave por virus respiratorio sincitial (VRS). **Métodos.** Se clasificaron los pacientes según su edad gestacional y edad postnatal (PAGE), y se comparó la dosis total recibida por niño con el nuevo protocolo basado en el estudio farmacocinético realizado por Reuter E.<sup>1</sup> frente a la dosis teórica que hubieran recibido en el caso de haber utilizado la dosificación recogida en ficha técnica<sup>2</sup>. Se valoró la eficacia del nuevo protocolo revisando las historias clínicas y contabilizando las infecciones por VRS documentadas que precisaron ingreso hospitalario o visita al servicio de urgencias. Se valoró el perfil de seguridad del nuevo régimen de dosificación mediante la realización de encuestas telefónicas

en las que se registró la aparición de cualquier efecto adverso relacionado con la infusión del fármaco.

Se analizó el gasto total en palivizumab durante la temporada 2022-2023 y el gasto según PAGE, comparándolo con el gasto teórico si se hubiera utilizado la dosificación según ficha técnica.

**Resultados.** No hubo ningún paciente con infección por VRS que requiriera atención médica: ni en urgencias ni en la hospitalización. Tampoco se observaron diferencias en el perfil de efectos adversos ni en la frecuencia de aparición al comparar ambos regímenes.

La pauta de dosificación adaptada al PAGE supuso un ahorro promedio de 462 euros por paciente; siendo más elevada (hasta 1000 euros por paciente) en aquellos que presentaban una mayor PAGE.

**Conclusiones.** La pauta adaptada al PAGE presenta una eficacia similar a la pauta habitual, sin aumentar los efectos secundarios de la inmunización, provocando un ahorro económico considerable.

Palabras clave: **palivizumab, farmacocinética, análisis farmacoeconómico, VRS, PK/PD, anticuerpo monoclonal, bronquiolitis, pediatría.**

## *Pharmacotheapeutic-economic analysis of an alternative dosage formulation of Palivizumab*

### ABSTRACT

**Objectives.** To evaluate the efficacy, safety and pharmacoeconomics of palivizumab in patients at high risk of severe respiratory syncytial virus (RSV) disease using an alternative dosing regimen aimed to ensure more stable plasma levels of the antibody, in comparison to classical dosing in the summary of product characteristics. **Methods.** Patients were classified according to gestational age and postnatal age (PAGE). PAGE-based dose received per child with the new protocol based on the pharmacokinetic study by Reuter E.<sup>1</sup> was compared with the theoretical dose they would have received if summary of product characteristics regimen was followed<sup>2</sup>. Efficacy was assessed through medical history, focusing on documented RSV infections requiring emergency department visit or hospital admission. Safety profile of PAGE-based dosing regimen was carried out

through telephone surveys in which the occurrence of any adverse effect associated with palivizumab was registered. Palivizumab expenditure throughout the 2022-2023 season was registered. Drug expenditure according to PAGE dosing was compared with the theoretical drug expenditure according to standard dosing.

**Results.** No patient was found to have RSV infection requiring medical attention: neither in the emergency department nor in hospitalization. There was also no difference in the adverse drug reaction profile or frequency of occurrence when comparing the two regimens.

The PAGE-based dosing regimen resulted in average savings of €462 per patient; this was higher (up to €1000 per patient) for those with higher PAGE score.

**Conclusions.** PAGE-adapted regimen showed very similar efficacy to the standard one, without increasing the side effects of immunization, and resulting in considerable cost savings.

Keywords: **palivizumab, pharmacokinetics, pharmacoeconomics, RSV, PK/PD, monoclonal antibody, bronchiolitis, pediatrics.**

## INTRODUCCIÓN

Palivizumab está indicado para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización, producidas por el virus respiratorio sincitial (VRS)<sup>3</sup> en niños con alto riesgo de enfermedad (prematuros menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VRS, niños menores de 2 años de edad que hayan requerido tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses y niños menores de 2 años de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa (en tratamiento por insuficiencia cardíaca o hipertensión pulmonar). La dosis aprobada en España de palivizumab, avalada por las guías de práctica clínica de referencia<sup>2,4,5</sup> es de 15 mg/kg de peso corporal, administrada por vía intramuscular una vez al mes durante 5 meses y administrada únicamente durante los periodos previstos de riesgo de infección por VRS en la comunidad.

Se recomienda que la primera dosis de palivizumab se administre antes de que empiece a aumentar la prevalencia del VRS en la comunidad (lo que indica el inicio de la temporada del VRS)<sup>6</sup>, y que las siguientes inyecciones se administren mensualmente. Con esta pauta se pretende proporcionar, a través de las 5 dosis, protección frente al virus durante el periodo de máxima prevalencia del VRS en la comunidad, hasta el final de la temporada, cuando la prevalencia del VRS vuelve a niveles bajos, momento en el que no sería necesario el tratamiento.

El elevado coste del fármaco representa una barrera importante para el uso de palivizumab en todo el mundo<sup>7,8</sup>. Por lo tanto, existe la necesidad de reducir el coste de la profilaxis con palivizumab y, al hacerlo, ofrecer la oportunidad de mejorar el acceso a este grupo vulnerable de pacientes.

Dado que el palivizumab sólo transmite inmunidad pasiva, la protección frente al virus depende del mantenimiento de las concentraciones séricas de palivizumab

durante toda la estación del VRS, habiéndose especificado por el fabricante una concentración sérica protectora mínima de 40 µg/mL<sup>9,10</sup>. Existen publicaciones que proponen un modelo farmacocinético poblacional de palivizumab<sup>2</sup> basado en parámetros de aclaramiento y volumen de distribución, así como principalmente la edad gestacional + edad postnatal (PAGE) con el fin desarrollar un régimen de dosificación que minimice los requisitos de dosis de palivizumab manteniendo las concentraciones terapéuticas establecidas y condiciones de seguridad similares.

## OBJETIVOS

Evaluar los resultados clínicos de la pauta de dosificación de palivizumab basada en el PAGE en pacientes de alto riesgo de enfermedad grave por VRS. Como objetivo secundario se propuso evaluar el posible ahorro económico obtenido tras la implementación del nuevo protocolo de dosificación.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Se realizó un estudio unicéntrico realizado durante la temporada 2022-2023 del VRS en un hospital de tercer nivel de donde se clasificaron los pacientes según su PAGE pudiéndose comparar la dosis recibida por niño con el nuevo protocolo frente a la dosis teórica que hubieran recibido si se hubiera utilizado la pauta de dosificación especificada en ficha técnica.

Con la nueva pauta de administración definida se valoró la eficacia del nuevo protocolo revisando las historias clínicas y contabilizando las infecciones por VRS documentadas que precisaron ingreso hospitalario o visita al servicio de urgencias.

También se valoró el perfil de seguridad del nuevo régimen de dosificación mediante la realización de encuestas telefónicas en las que se registró la aparición de cualquier efecto adverso relacionado con la infusión del fármaco. (Tabla 3)

**Tabla 1. Tabla de dosificación oficial**

Orden de dosis	1 (día 1)	2 (día 24)	3 (día 48)	4 (día 72)	5 (día 96)
Dosis de palivizumab	15 mg/kg/dosis				

**Tabla 2. Tabla de dosificación alternativa**

PAGE edad gestacional + edad postnatal (semanas)	1 dosis (mg/kg)	2 dosis (mg/kg)	3 dosis (mg/kg)	4 dosis (mg/kg)	5 dosis (mg/kg)
<40	20	17,5	15	12,5	10
40-65	17,5	15	12,5	10	7,5
>65	15	12,5	10	7,5	5

**Tabla 3. Cuestionario telefónico de efectos adversos**

1. ¿Su hijo/a tomaba algún medicamento durante la administración de palivizumab?
2. ¿Su hijo/a ha presentado algún tipo de síntomas tras la dosis de palivizumab en esta estación?
3. ¿Con qué dosis presentó síntomas?
4. En caso de haber tenido una reacción en más de una dosis, ¿podría decirnos qué dosis fue la que peor le sentó?
5. ¿Cómo relacionaría esa reacción con otro tipo de vacunas que su bebé ha recibido?
6. ¿Tuvo que acudir a urgencias por esta reacción?
7. ¿Tuvo que darle algún fármaco por esta reacción?
8. ¿Qué tipo de síntomas tuvo?
9. ¿Se infectó por VRS en esta estación?
10. Describe con tus propias palabras el evento(s) adverso(s), tratamiento y resultado(s).

Por último, se analizó el gasto total en palivizumab durante la temporada que se tuvo con la pauta según PAGE, comparándolo con el gasto teórico si se hubiera utilizado la dosificación según ficha técnica.

### Limitaciones del estudio

La principal limitación deriva del pequeño tamaño muestral, siendo necesario realizar estudios experimentales adicionales para confirmar los resultados obtenidos (idealmente estudios multicéntricos).

El empleo de las consultas telefónicas frente a la visita presencial puede generar sesgos de información y confusión en la obtención de datos debido a la ausencia de evaluación directa de los pacientes por parte del equipo clínico, sino a través de la realización de entrevistas a los tutores legales.

### RESULTADOS

La población con intención de tratar (ITT) fue de 47 pacientes con factores de riesgo de padecer enfermedad grave por VRS, de los cuales recibieron la inmunización 46. La distribución de sujetos por factor de riesgo fue: 27 por prematuridad, 7 por cardiopatías, 3 por enfermedades neuromusculares, 5 con displasia broncopulmonar en mayores de 9 meses, y 4 con enfermedad pulmonar crónica de la prematuridad (EPCP).

De los 46 pacientes que recibieron palivizumab, no hubo ningún paciente con infección probada por VRS, ni en Urgencias ni en las unidades de Hospitalización.

Para evaluar los efectos adversos se realizaron encuestas telefónicas a sus cuidadores principales. Los resultados fueron los siguientes: se reportaron síntomas en 11 pacientes (25,6%), con una incidencia de efectos adversos similar entre la primera y quinta dosis. Un 7% tuvo reacciones generales, un 11,6% locales, y un 7% locales y generales. Las reacciones locales más frecuentes fueron eritema (16%) y edema (9,3%). En cuanto a las generales, las más habituales fueron irritabilidad (9,3%), fiebre (6,9%) y fatiga (4,7%).

Un total de 6 pacientes precisaron medicación para tratar las reacciones adversas (2 de ellos requirieron atención médica en el servicio de urgencias por presentar fiebre).

Para llevar a cabo el análisis fármaco-económico se clasificó a los pacientes según su PAGE, la dosis teórica que hubieran recibido de seguir el régimen posológico clásico y el alternativo, y el ahorro generado al seguir éste último (Tabla 4).

### DISCUSIÓN

Para evaluar la eficacia de la nueva pauta se comparó la incidencia de hospitalización de los dos ensayos clínicos que condujeron a la aprobación de palivizumab para la prevención de las formas graves de neumonía ocasionada por VRS del producto<sup>11,12</sup> con los resultados obtenidos en el presente estudio.

En el primero de los estudios pivotaes<sup>11</sup> la incidencia de enfermedad por VRS que requirió hospitalización fue del 1,9% (62 de 3.306 pacientes en el grupo tratado con palivizumab. El análisis de subgrupos mostró una tasa de hospitalización por VRS en pacientes con diagnóstico de EPCP del 3,9% (28 de 723 pacientes), mientras que en pacientes con diagnóstico de prematuridad sin EPCP fue del 1,3% (34 de 2.583). El segundo ensayo pivotal<sup>12</sup> reveló una incidencia de hospitalización por VRS de 16 de 612 pacientes (2,6%) en el grupo de palivizumab.

En ninguno de los 46 pacientes que recibieron la dosis de palivizumab según el PAGE se registró hospitalización o visita a urgencias debido a síntomas de infección probada por VRS (frente al 1.9-2.6% de los anteriores ensayos). El pequeño tamaño muestral no permite extrapolar conclusiones sobre esta comparación. Son necesarios más estudios para aumentar la población con esta nueva pauta posológica, con el fin de poder disponer de una estadística más sólida y poder corroborar una eficacia similar con la nueva pauta de tratamiento.

En cuanto a la seguridad, los efectos secundarios notificados en ficha técnica como muy frecuentes (>10%) son erupciones y fiebre. Dichos datos están acordes con los reportados por nuestros pacientes donde podemos englobar erupciones como eritema (16%) y edema (9.3%), fiebre (6.9%) y fatiga (4.7%). Dichos porcentajes obtenidos presentan un carácter superponible y no aditivo, por lo que a priori, no suponen un incremento del riesgo de efectos adversos.

Cabe destacar la irritabilidad obtenida (9.3%) ya que en ficha técnica no se refleja dicho efecto adverso, y debido a la dificultad de evaluar rasgos o signos no tan evidentes (eritema, fiebre...) como los psicológicos, sugieren que en próximos estudios de seguridad, sea el propio facultativo el que examine estos efectos adversos con el fin de verificar la autenticidad de los mismos y evitar confusiones entre ellos.

Es interesante resaltar que los neonatos cuya PAGE es menor a 40 semanas, las dos primeras dosis requieren de una mayor cantidad, efecto que se ve compensado debido a que durante su crecimiento adquieren más peso, y con las dos últimas dosis permiten que en el balance global del neonato se consiga una dosis ligeramente menor a la de ficha técnica.

Tabla 4. Análisis farmacoeconómico Palivizumab

PAGE (edad gestacional + edad postnatal, semanas)	Pacientes (n)	Peso medio (kg)	Suma de dosis administrada (mg)	Dosis teórica según ficha técnica (mg)	Ahorro (mg)	Ahorro (€)	Ahorro medio paciente(€)
<40	18	4,3	4270,9	4480,6	209,7	1.514,39 €	84,13 €
40-65	13	6,4	4479,4	5060,6	581,2	4.197,21 €	322,86 €
>65	16	9,5	5897,5	8119,1	2221,6	16.044,26 €	1.002,77 €
Total	47	6,5	14647,8	17660,2	3012,5	21755,85 €	462,89 €

Mientras que los neonatos que tenga una PAGE más elevada (especialmente los de mayor de 65 semanas) supongan una reducción de dosis considerable, que se traduce en ahorros medios por paciente de hasta 1000 euros (tabla 3), lo que supone un notable ahorro ante una presión cada vez más evidente sobre los Sistemas de Salud (Tabla 4).

## CONCLUSIONES

La utilización de la nueva pauta no ha supuesto un incremento de ingresos derivados de infecciones complicadas por VRS.

La pauta de dosificación adaptada al PAGE supone un ahorro significativo comparada con la pauta convencional.

Este ahorro es más evidente en el subgrupo de pacientes de mayor PAGE ya que se utilizan dosis más bajas de palivizumab por kg de peso y es el subgrupo de pacientes con un mayor peso promedio.

Serían necesarios más estudios que confirmaran la efectividad y seguridad de la nueva pauta.

## BIBLIOGRAFÍA

1. Stephanie E. Reuter, Allan M. Evans and Michael B. Ward. Reducing Palivizumab Dose Requirements Through Rational Dose Regimen Design CPT Pharmacometrics Syst. Pharmacol. (2019) 8, 26–33; doi:10.1002/psp4.12364.
2. Ficha técnica palivizumab: [https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/199117003/FT\\_199117003.html](https://cima.aemps.es/cima/dochtml/ft/199117003/FT_199117003.html)
3. Baker, K.A. & Ryan, M.E. RSV infection in infants and young children: what's new in diagnosis, treatment, and prevention? Postgrad. Med. 106, 97–99, 103-104, 107-108 passim (1999).
4. Brady MT, Byington CL, Davies HD, Edwards KM, Jackson MA, et al. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. Pediatrics; 134(2):415–20.
5. X Carbonell-Estrany JF-A. Prevención de la infección por virus respiratorio sincitial (VRS). Protocolos Diagnóstico Terapéuticos de la AEP Neonatología. 2008;25:235–41.
6. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Respiratory syncytial virus infection (RSV): U.S. Government, Department of Health and Human Services. <http://www.cdc.gov/rsv/clinical/> (2015). Accessed 15 February 2016.
7. Banerji, A. et al. Cost- effectiveness of palivizumab compared to no prophylaxis in term infants residing in the Canadian Arctic. CMAJ Open 4, E623–E633 (2016).
8. Hussman, J.M., Lanctot, K.L. & Paes, B. The cost effectiveness of palivizumab in congenital heart disease: a review of the current evidence. J. Med. Econ. 16, 115–124 (2013).
9. Johnson, S. et al. Development of a humanized monoclonal antibody (MEDI- 493) with potent in vitro and in vivo activity against respiratory syncytial virus. J. Infect. Dis. 176, 1215–1224 (1997).
10. Subramanian, K.N. et al. Safety, tolerance and pharmacokinetics of a humanized monoclonal antibody to respiratory syncytial virus in premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia. Pediatr. Infect. Dis. J. 17, 110–115 (1998).
11. NCT. Study of MEDI-524 (motavizumab) for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus (RSV) disease in high-risk children.
12. NCT. A Study to Evaluate MEDI-524 In Children With Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease

