

Costo utilidad de profilaxis con palivizumab versus no profilaxis en niños con riesgo de infección de virus sincitial respiratorio en Colombia

Cost utility of prophylaxis with palivizumab versus no prophylaxis in children with risk of infection of syncytial respiratory virus in Colombia

■
CÉSAR AUGUSTO GUEVARA-CUÉLLAR¹

Forma de citar: Guevara-Cuéllar CA. Costo utilidad de profilaxis con palivizumab versus no profilaxis en niños con riesgo de infección de virus sincitial respiratorio en Colombia. Rev CES Med 2014; 28(2): 203-219

RESUMEN

O **bjetivo:** determinar la costo utilidad de la profilaxis del palivizumab en niños con factores de riesgo para infección por virus sincitial respiratorio.

Materiales y métodos: fue realizado un árbol de decisión, desde la perspectiva del pagador, en niños pretérmino (menores de 35 semanas) o con enfermedad cardíaca congénita, usando datos de costos locales y datos de efectividad para el cálculo de años de vida ajustado a calidad (AVAC) provenientes de estudios clínicos controlados con un horizonte temporal de toda la expectativa de vida. Los costos fueron reportados en pesos colombianos (ColP\$) y se aplicó una tasa de descuento de 3,5 %. El modelo se evaluó usando una simulación de Monte Carlo.

¹ Profesor Universidad Icesi. Médico institucional Fundación Valle del Lili. Especialista en Medicina Familiar. Maestría en Economía de la Salud. Colaborador Centro de Estudios de Protección Social y Economía de la Salud (PROESA) cguevara@icesi.edu.co

Recibido en: marzo 4 de 2014. **Revisado en:** mayo 16 de 2014. **Aceptado en:** junio 25 de 2014.

Resultados: en el grupo pretérmino los costos de palivizumab fueron \$8 944 789 y en el grupo de no palivizumab \$1 846 634. Los AVAC en estos grupos fueron de 72,28 y 72,17, respectivamente. La razón de costo utilidad incremental fue de \$ 65 528 681/AVAC adicional. En el grupo de niños con enfermedad cardíaca congénita los costos de palivizumab fueron de \$15 191 700 y de \$4 657 187 en el grupo de no palivizumab. Los AVAC en estos grupos fueron de 72,16, respectivamente. La razón de costo utilidad incremental fue de \$47 884 150/AVAC adicional. Existe una probabilidad mayor del 50 % de ser costo útil con una disposición a pagar mayor de \$60 000 000.

Conclusión: palivizumab es una alternativa costo útil en niños con riesgo de infección por virus sincitial respiratorio.

PALABRAS CLAVES

Economía médica

Análisis costo-eficiencia

Virus sincitiales respiratorios

Anticuerpos monoclonales

Años de vida ajustados por calidad de vida

ABSTRACT

Objective: To determine the incremental cost utility ratio (ICUR) of prophylaxis with palivizumab in children with risk factors for infection by respiratory syncytial virus (RSV).

Material and methods: A decision tree using the perspective of the Colombian health sector was conducted in preterm infants (<35weeks) and children with congenital heart disease (CHD) using local data on costs and effectiveness data for the calculation of quality adjusted life years (QALYs) from randomized clinical trials with a time horizon of their life expectancy. Costs were reported in Colombian pesos (\$ ColP) and a dis-

count rate of 3.5 % was applied. The model was evaluated using a Monte Carlo simulation.

Results: The costs of palivizumab in the preterm group were \$8'944.789 and the group of non palivizumab \$1'846.634. The QALY in these groups were 72.28 and 72.17 respectively. The ICUR was \$65'528.681/QALY additional. In the group of children with CHD the costs of palivizumab were \$15'191.700 and \$4'657.187 in no palivizumab group. The QALYs in these groups were 72.16 and 71.94, respectively. The ICUR was \$47'884.150/QALY. There is a probability greater than 50 % of being cost-effective with a willingness to pay of \$60'000.000.

Conclusion: Palivizumab provides a cost-effective alternative of prophylaxis against RSV infection.

KEY WORDS

Economics, Medical

Cost Efficiency Analysis

Respiratory Syncytial Viruses

Antibodies, monoclonal

Quality-adjusted life years

INTRODUCCIÓN

Las infecciones respiratorias producidas por el virus sincitial respiratorio (VSR) son un importante problema de salud pública en el mundo y en Colombia. Se ha establecido que este microorganismo causa cerca del 70 % de los episodios de estas infecciones, el 2 % de las hospitalizaciones en niños menores de cinco años (1), aumentando éstas a casi un 20 % en población de alto riesgo, tales como niños prematuros (menores de 35 semanas), con displasia broncopulmonar, inmunosupresión y enfermedad cardíaca congénita (2-4).

En Colombia, se ha estimado que entre el 41,7 % y 48 % de los niños con virus sincitial respiratorio terminan hospitalizados (4,5). Hasta la fecha no existen estudios de costos publicados en Colombia sobre la infección por este virus. Así pues, este microorganismo representa una causa de morbilidad importante de enfermedad para la población infantil y los sistemas de salud, tanto en el ámbito hospitalario como ambulatorio.

A pesar de la gran carga de la enfermedad no se encuentra disponible una vacuna, por esta razón la *Academia Americana de Pediatría* y el *Centro de Control de Enfermedades* (CDC, por sus siglas en inglés) recomiendan el uso de palivizumab como profilaxis para infección por virus sincitial respiratorio, especialmente en niños con factores de riesgo (6). El palivizumab es un anticuerpo monoclonal IgG humanizado producido por tecnología recombinante, dirigido contra un epítipo de la proteína de fusión de ambos subtipos A y B del VSR impidiendo su entrada a la célula.

En Colombia está indicado para prevención de las infecciones respiratorias bajas provocadas por el virus sincitial respiratorio en pacientes pediátricos con alto riesgo, tales como niños nacidos después de una gestación menor de 35 semanas, dentro de sus primeros seis meses de vida; niños con displasia bronco pulmonar, dentro de sus primeros 24 meses de vida o niños con enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa.

En relación a su efectividad, existen dos estudios clínicos controlados de buena calidad que demuestran que palivizumab reduce la necesidad de hospitalización alrededor de un 50 %, además de ser un medicamento seguro (7,8). No obstante, su principal beneficio pareciera estar en el uso en niños prematuros y con enfermedad cardíaca no cianósica (9). De igual manera, este medicamento ocupó, en el año 2011, el puesto 25 dentro de los medicamentos más recobrados al Fondo de Seguridad y Garantía

(Fosyga) por un valor mayor a ocho mil millones de pesos, siendo indicado en el 56 % de los casos para niños pretérmino (10).

Por consiguiente, el uso de este medicamento en el grupo de riesgo supone un importante consumo de recursos para el sistema de salud colombiano, lo cual obliga a evaluar su eficiencia para los diferentes subgrupos de pacientes en los cuales está indicado.

El objetivo de este estudio fue determinar la costo utilidad del uso de palivizumab en comparación a su no uso, en pacientes con factores de riesgo para infección por virus sincitial respiratorio.

MATERIALES Y MÉTODOS

Tipo de estudio: se realizó una evaluación económica del tipo costo utilidad. Para lo anterior se adaptó un modelo analítico del tipo árbol de decisión previamente desarrollado y validado (11).

Población: se utilizó como caso de referencia aquellos pacientes con alto riesgo de hospitalización y complicaciones por virus sincitial respiratorio que cumplieran con las indicaciones aprobadas para Colombia: los seis primeros meses de niños nacidos antes de la semana 35 de gestación con o sin displasia broncopulmonar o niños con enfermedad cardíaca congénita hemodinámicamente significativa.

Perspectiva y alternativas: se adoptó la perspectiva del pagador.

Las alternativas fueron: *a.* administración intramuscular mensual de cinco dosis de palivizumab en dosis de 15 mg/kg/dosis, iniciando antes de la temporada de lluvias (enero a febrero y mayo a agosto), además de los cuidados médicos para la enfermedad respiratoria producida por el VSR; *b.* no administrar palivizumab. En este caso solo se proporcionan cuidados médicos de soporte para la condición respiratoria.

Utilidad: para este estudio los datos de utilidad de niños con virus sincitial respiratorio para calcular los años de vida ajustados a calidad (AVAC) fueron obtenidos del estudio de Greenough (12), quien estimó la utilidad mediante el *Health Utility Index 2-3*, encontrando que los niños con infección por virus sincitial respiratorio que habían asistido a servicios de salud tenían valores de 0,88 (rango: 0,16-1,0) y aquellos que no habían utilizado servicios de salud obtuvieron valores de 0,95 (rango: 0,03-1,0).

La estimación de la utilidad en los niños con secuelas se hizo tomando en consideración el asma, el cual ha reportado utilidades mediante el EQ-5D de -0,023 (13). El modelo asume que después de los 13 años, los pacientes tienen utilidad de uno. Se consideró una expectativa de vida en Colombia de 74 años (14). El cuadro 1 muestra los valores medios de AVAC y sus correspondientes rangos. El horizonte temporal empleado para costos y utilidades fue de toda la vida.

Cuadro 1. Datos de entrada del modelo para evaluar la costo utilidad de palivizumab en pacientes con alto riesgo de infección por VSR

Variable/Subgrupo	Con palivizumab (rango)	Sin palivizumab (rango)	Refs.
Prob. de hospitaliz. en niños con ECC*	5,3 (2,7 -9,8)	9,7 (7,4 - 12)	7,8,11
Prob. de hospitaliz. en niños pretérmino	2 (0,3 - 0,03)	10 (0,7 - 19,3)	
Prob. de muerte en niños con ECC	3,7 (1,2 - 6,2)	3,7 (1,2 - 6,2)	31
Prob. de muerte en niños pretérmino	0,4 (0,2 - 0,6)	0,4 (0,2 - 0,6)	
Probabilidad de desarrollar asma (%)	37	37	17
Número de readmisiones en los dos primeros años	5,4 (1-20)	5,4 (1-20)	32
Número de consultas ambulatorias a especialistas en los dos primeros años	3 (0-12)	3 (0-12)	12
Número de consultas ambulatorias a médico general en los dos primeros años	11 (0-51)	11 (0-51)	12
Adherencia a tratamiento crónico con esteroides (%)	55 (42 -77)	55 (42-77)	20,21
Numero de admisiones a urgencias por asma cada seis meses	2 (0-8)	2 (0-8)	18
COSTOS			
Niño pretérmino, hospitalizado que sobrevive con secuelas	13 528 202 (9 282 153 – 22 494 904)	6 291 094 (1 260 094 – 23 397 444)	Sismed
Niño con ECC hospitalizado que sobrevive con secuelas	28 666 232 (25 065 493 – 37 386 447)	35 179 491 (6 610 087- 130 391 504)	
Niño pretérmino hospitalizado que sobrevive sin secuelas/ Niño pretérmino que muere en la hospitalización	11 242 912 (8 763 585 – 13 933 780)	4 005 804 (741 816 – 14 836 320)	

Cuadro 1. Datos de entrada del modelo para evaluar la costo utilidad de palivizumab en pacientes con alto riesgo de infección por VSR (*continuación*)

Variable/Subgrupo	Con palivizumab (rango)	Sin palivizumab (rango)	Refs.
Niño con ECC hospitalizado que sobrevive sin secuelas/ Niño con ECC que muere en la hospitalización	26 380 942 (24 546 925 – 28 825 323)	32 894 201 (6 091 519 – 121 830 380)	Sismed
Niño pretérmino que no se hospitaliza y vive sin secuelas	8 825 784 (6 691 761 – 11 240 409)	1 620 209 (0 –5 980 632)	
Niño con ECC que no se hospitaliza y vive sin secuelas	14 549 842 (13 675 102 – 15 395 424)	1 620 209 (0 –5 980 632)	
Niño pretérmino que no se hospitaliza en los dos primeros años pero vive con secuelas	11 111 074 (7 210 329-19 801 533)	2 285 290 (518 568-8 561 124)	
Niño con ECC que no se hospitaliza en los dos primeros años pero vive con secuelas	16 835 132 (14 193 670 – 239 56 548)	2 285 290 (518 568 – 85 61 124)	
AVAC			
Niño pretérmino, hospitalizado que sobrevive con secuelas	61,05 (60,8-61,07)	61,02 (60,78-61,04)	12,14
Niño con ECC hospitalizado que sobrevive con secuelas	61,11 (60,8-61,13)	61,14 (60,79-61,17)	
Niño pretérmino hospitalizado que sobrevive sin secuelas	72,3 (72,04-72,32)	72,28 (72,04-72,3)	
Niño pretérmino que muere en la hospitalización	0,28 (0,047-0,32)	0,28 (0,039-0,3)	
Niño con ECC hospitalizado que sobrevive sin secuelas	72,36 (72,04-72,39)	72,39 (72,04-72,43)	
Niño con ECC que muere en la hospitalización	0,36 (0,048-0,39)	0,39 (0,043-0,43)	
Niño pretérmino que no se hospitaliza y vive sin secuelas	72,36 (72,06-72,38)	72,36 (72,06 - 72,38)	
Niño con ECC que no se hospitaliza y vive sin secuelas	72,36 (72,06-72,38)	72,36 (72,06-72,38)	
Niño pretérmino que no se hospitaliza en los dos primeros años pero vive con secuelas	61,11 (60,8-61,13)	61,11 (60,8-61,13)	
Niño con ECC que no se hospitaliza en los dos primeros años pero vive con secuelas	61,11 (60,8-61,13)	61,11 (60,8-61,13)	

ECC: enfermedad cardíaca congénita

Costos: se valoraron solo costos médicos directos. Para la valoración de los recursos se utilizaron tarifas nacionales (tarifas ISS más 30 % siguiendo la recomendación de la guía metodológica para Colombia (disponible en <http://www.minsalud.gov.co/salud/Documents/Gu%C3%ADa%20Metodol%C3%B3gica%20para%20la%20elaboraci%C3%B3n%20de%20gu%C3%ADas.pdf>) para favorecer la generalización de los resultados. El costo ponderado de los medicamentos se obtuvo del Sistema de Información del Medicamento (SISMED). Los costos fueron expresados en pesos colombianos (ColP \$) y descontados al 3,5 %, siguiendo las recomendaciones de la guía metodológica.

La determinación del costo unitario de palivizumab se realizó tomando en cuenta el costo por miligramo de medicamento. El peso fue estimado usando el percentil 50 de las tablas de crecimiento para niños pretérmino propuestas por Fenton (15) y para los niños con enfermedad cardíaca congénita de las nuevas tablas de crecimiento para Colombia (16).

La cuantificación del número de días de hospitalización por episodio en unidad de cuidado intensivo o sala general para niños con enfermedad cardíaca congénita fue obtenida del estudio de Feltes *et al.* (7) y para niños pretérmino fue obtenida del estudio IMPACT (8). Se consideraron como secuelas las consultas ambulatorias o a servicios de urgencias y el uso de esteroides inhalados hasta la edad de los 13 años (17).

El número de consultas ambulatorias se consideró igual para ambos grupos y se obtuvo del estudio de Greenough (12). El número de consultas a urgencias en nuestro medio se obtuvo de un estudio nacional (18). La cuantificación de inhaladores se realizó determinando el número de inhaladores de 50 y 250 mcg que requiere un paciente usando dosis entre 400-1000 mcg/día por los 13 años. Posteriormente, se ajustó al porcentaje de adherencia al tratamiento, que se encuentra alrededor del 50 %. El cuadro 1 muestra los costos introducidos en el modelo y sus correspondientes rangos y el cuadro 2 muestra los diferentes recursos incluidos, cantidades y precios unitarios.

Cuadro 2. Costo unitario y cantidad de los recursos empleados para cada una de las alternativas

	Palivizumab				No palivizumab			
	Número	Costo unitario (ColP\$)	Costo total (ColP\$)	Ref	Número	Costo unitario (ColP\$)	Costo total (ColP\$)	Ref
Medicamentos								
Subgrupo (peso promedio en gr; IC inferior y superior)	Dosis en mg	(Costo medio/mg)						
Niños con ECC (6.649; 6.257-7.041)	499 (469-528)		14 549 842 (13 675 102 - 15 395 424)	7, SISMED	-	-	-	
Niños pretermino < 35 semanas con o sin DBP	303 (229,5-385,5)	29 158,00	8 825 784 (6 691 761 - 11 240 409)	8, SISMED	-	-	-	

Cuadro 2. Costo unitario y cantidad de los recursos empleados para cada una de las alternativas
(continuación)

	Palivizumab				No palivizumab			
	Número	Costo unitario (ColP\$)	Costo total (ColP\$)	Ref	Número	Costo unitario (ColP\$)	Costo total (ColP\$)	Ref
Medicamentos								
		costo unitario inhalador						
Esteroides (beclometasona) inhalador por 250 mcg	48 inhaladores durante 6,5 años efectivos	9 541 (6 504-41 281)	457 968 (312 192 - 1 981 488)	SIS-MED, 20, 21	48 inhaladores durante 6,5 años efectivos	9 541 (6 504-41 281)	457 968 (312 192-1 981 488)	SIS-MED, 20, 21
Esteroides (beclometasona) inhalador por 50 mcg	95 inhaladores durante 6,5 años efectivos	9 181(7 631-21 261)	872 195 (724 945 - 2 019 795)		95 inhaladores durante 6,5 años efectivos	9 181 (7 631-21 261)	872 195 (724 945-2 019 795)	
Promedio esteroides			665 081 (518 568 - 2 000 641)				665 081 (518 568-2 000 641)	
Hospitalización niños prematuros								
UCI pediátrica	0,27	705.848	190 579	8, ISS	0,23	705 848	162 345	8
Sala general en institución de alta complejidad	3,7	114.088	422 126	8, ISS	4,3	114 088	490 578	8
Honorarios médicos	3,97	19.623	77 903	8, ISS	4,53	19 623	88 892	8
Costo total episodio de hospitalización niño prematuro			690 608	ISS			741 816	12
Costo total hospitalización en los primeros dos años de niño pretérmino	3,5 episodios (3-3,9)		2 417 128 (2 071 824 - 2 693.371)		5,4 episodios (1-20)		4 005 804 (741 816-14 836 320)	12

Cuadro 2. Costo unitario y cantidad de los recursos empleados para cada una de las alternativas (continuación)

	Palivizumab				No palivizumab			
	Número	Costo unitario (ColP\$)	Costo total (ColP\$)	Ref	Número	Costo unitario (ColP\$)	Costo total (ColP\$)	Ref
Hospitalización niños con ECC								
UCI pediátrica	2,97	705 848	2 096 369	7, ISS	7,3	705 848	5 152 690	7, ISS
Sala general en institución de alta complejidad	7,8	114 088	889 886	7, ISS	5,95	114 088	678 824	7, ISS
Honorarios médicos	10,77	19 623	211 340	7, ISS	13,25	19 623	260 005	7, ISS
Costo total episodio de hospitalización niño con ECC			3 197 595	ISS			6 091 519	ISS
Costo total hospitalización en los primeros dos años de niño con ECC	3,7 episodios (3.4-4.2)		11 831 100 (10 871 823 - 13 429 899)		5,4 episodios (1-20)		32 894 201 (6 091 519 - 121 830 380)	12
Consulta externa								
Consultas médicas especializadas de seguimiento en los dos primeros años	3 (0-12)	16 263	48 789 (0-195 156)	12	3 (0-12)	16 263	48 789 (0 - 195 156)	12
Consultas médicas generales de seguimiento en los dos primeros años	11 (0-51)	11 381	125 196 (0 - 580 431)	12	11 (0-51)	11 381	125 196 (0 - 580 431)	(17)
Consulta a urgencias								
Honorarios médicos medicina general	52 (0-208)	16 152	839 904 (0 - 3 359 616)	18, ISS	52 (0-208)	16 152	839 904 (0-3 359 616)	18, ISS
Micronebulización	104 (0-416)	5 830	606 320 (0 -2 425 280)		104 (0-416)	5 830	606 320 (0-2 425 280)	
Costo total consultas urgencias			1 446 224 (0 - 5 784 896)				1 446 224 (0 - 5 784 896)	

Modelo: la estructura del modelo se muestra en la figura 1. Dicho modelo fue adoptado de Bentley

et al. (2) dado que representa los eventos más significativos en la evolución de dicha condición.

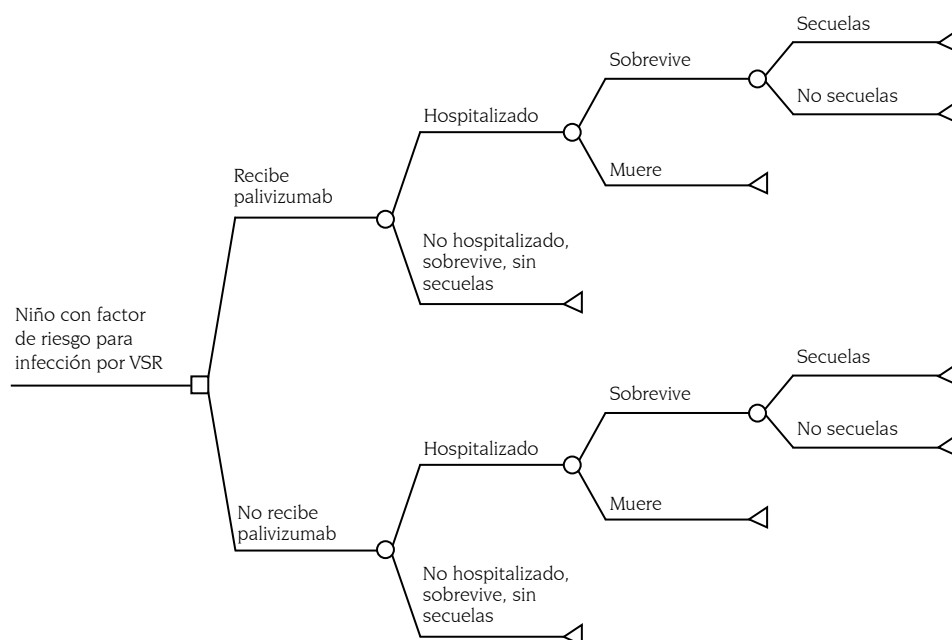


Figura 1. Esquema del modelo de decisión para evaluar costo de utilidad del palivizumab en niños con riesgo para infección por VSR

Los supuestos del modelo fueron:

1. El consumo de recursos intra hospitalarios es el mismo en pacientes que recibieron palivizumab y aquellos que no lo recibieron, con excepción de los días de hospitalización.
2. Las hospitalizaciones por virus sincitial respiratorio se presentan en los primeros dos años de vida.
3. El número de episodios de hospitalización en niños con enfermedad cardíaca congénita o pretérmino que no han recibido profilaxis, es el mismo de la población general.
4. No hay diferencias en la mortalidad en niños con las diferentes condiciones que recibieron palivizumab y los que no recibieron (9,19).
5. Toda la mortalidad se presenta en la hospitalización al finalizar los dos primeros años.
6. No hay diferencias en el riesgo de secuelas en niños que recibieron profilaxis y en aquellos que no la recibieron.
7. Las secuelas solamente se tomaron en cuenta para pacientes que requirieron hospitalización
8. Las secuelas se presentaron hasta los 13 años de edad.
9. El porcentaje de adherencia en los niños de los esteroides inhalados y β_2 agonistas de acción larga fue en promedio de 55 % (20,21).
10. En los niños con enfermedad cardíaca congénita o pretérmino que no recibieron pali-

vizumab, no hospitalizados y sin secuelas, se consideró que tenían el riesgo de contraer el VSR igual que la población general y consumían los recursos similares a estos.

Análisis de la incertidumbre: solo se evaluó la incertidumbre del parámetro. Para ello se realizó un análisis de sensibilidad univariado y probabilístico. El análisis de sensibilidad univariado muestra cómo se afecta la RCUI al variar los valores de los parámetros del modelo entre un rango de extremos. El cuadro 1 muestra los rangos sobre los cuales variaron cada una de los parámetros.

El análisis de sensibilidad probabilístico (ASP) fue realizado usando la simulación de Monte Carlo de segundo orden en el software TreeAge Pro ©, que permite modificar todos los

parámetros simultáneamente dentro de un rango plausible y siguiendo el comportamiento de una distribución de probabilidad. A las probabilidades de hospitalización, mortalidad, secuelas y utilidades para calcular los AVAC se les asignó una distribución beta. A los costos se les asignó una distribución gamma. La estimación de los rangos de distribución se basó en datos publicados o, cuando no estaban disponibles, el intervalo de confianza fue asumido como igual al 25 % del valor determinístico. El cuadro 3 muestra los valores α y β de los diferentes parámetros.

No se solicitó estudio por un comité de ética por tratarse de un modelo analítico, en los cuales los datos para los parámetros de entrada son obtenidos de la literatura.

Cuadro 3. Valores de los diferentes parámetros del modelo utilizados en el análisis de sensibilidad probabilístico

Variable	Distribución	Palivizumab		Sin palivizumab	
		α	β o λ	α	β o λ
Costo niño pretérmino, hospitalizado que sobrevive con secuelas	Gamma	97,25	$3,39 \times 10^{-6}$	1,22	$3,49 \times 10^{-8}$
Costo niño con ECC hospitalizado que sobrevive con secuelas	Gamma	102,34	$4,02 \times 10^{-6}$	1,67	$4,02 \times 10^{-8}$
Costo niño pretérmino hospitalizado que sobrevive sin secuelas/ Niño pretérmino que muere en la hospitalización	Gamma	1048,3	$3,97 \times 10^{-5}$	1,23	$3,74 \times 10^{-8}$
Costo niño con ECC hospitalizado que sobrevive sin secuelas/ Niño con ECC que muere en la hospitalización	Gamma	1967,2	$4,02 \times 10^{-5}$	1,34	$3,45 \times 10^{-8}$
Niño pretérmino que no se hospitaliza y vive sin secuelas	Gamma	2590,6	$1,7 \times 10^{-4}$	1,24	$7,66 \times 10^{-7}$
Niño con ECC que no se hospitaliza y vive sin secuelas	Gamma	3105,4	$2,1 \times 10^{-4}$	2,34	$8,3 \times 10^{-7}$
Probabilidad de hospitalización niño pretérmino	Beta	34	605	63	585
Probabilidad de hospitalización niño con ECC	Beta	43	657	66	601
Mortalidad en niño pretérmino	Beta	21	618	27	621

Cuadro 3. Valores de los diferentes parámetros del modelo utilizados en el análisis de sensibilidad probabilístico (*continuación*)

Variable	Distribución	Palivizumab		Sin palivizumab	
		α	β o λ	α	β o λ
Mortalidad en niño con ECC	Beta	34	690	29	649
Probabilidad de secuelas en niños pretérmino y con ECC	Beta	17	121	17	121
Utilidad con infección por VSR	Beta	0,73	0,1	0,73	0,1
Utilidad sin infección por VSR	Beta	-0,45	-0,023	-0,45	-0,023
Utilidad en paciente con secuelas	Beta	0,23	-10,65	0,23	-10,65

ECC: enfermedad cardíaca congénita

RESULTADOS

El cuadro 4 muestra los resultados del análisis de costo utilidad, los costos totales y AVAC asociados para cada una de las alternativas obtenidos mediante la simulación por técnica de Monte Carlo. La administración del palivizumab aportó un incremento en el número de AVAC, tanto para pacientes pretérmino como para niños con ECC, en comparación a su no administración. Igualmente los costos medios totales fueron mayores en comparación a su no administración.

Como se puede observar si se desea adoptar el palivizumab en niños pretérmino se requiere incurrir en \$ 64 528 681 por AVAC adicional ganado (IC 95 %: \$47 396 600 - 72 517 040 por AVAC adicional).

En el caso de los niños con enfermedad cardíaca congénita se requiere \$ 47 884 150 por AVAC adicional (IC 95 %: 16 453 584 – 79 762 429 por AVAC adicional). El análisis de sensibilidad univariado mostró que la probabilidad de hospita-

lización fue la variable más importante en los cambios en la RCUI en niños con enfermedad cardíaca congénita y la segunda más importante en niños pretérmino. En los niños pretérmino, los AVAC en niños no hospitalizados y sin secuelas modificaron sustancialmente el valor esperado de la RCUI.

La figura 3 muestra las curvas de aceptabilidad para cada uno de los subgrupos: en los pacientes pretérmino se tiene una probabilidad del 50 % de ser costo útil cuando la disposición a pagar está por encima de \$60 000 000 por AVAC. En el caso de los niños con ECC la probabilidad es del 50 % cuando la disposición a pagar es mayor de \$50 000 000 por AVAC.

El cuadro 5 muestra la regla de decisión que se tomaría según las diferentes disposiciones a pagar usando referencias internacionales. Como se puede apreciar, salvo el criterio de la Organización Mundial de la Salud, en todos los demás casos palivizumab es considerado una alternativa costo útil.

Cuadro 4. Costos, AVAC y RCUI de cada una de las alternativas en los dos subgrupos de estudio

	Palivizumab		No palivizumab		RCUI (ColP\$/ AVAC; IC 95 %)
	Costos (ColP\$)	AVAC	Costos (ColP\$)	AVAC	
Pretérmino	8 944 789 (7 534 323 – 10 523 109)	72,28 (72,08- 72,47)	1 846 634 (282 619 – 5 309 483)	72,17 (71,97- 72,37)	64 528 681 (47 396 600 – 72 517 040)
Niño con ECC*	15 191 700 (14 616 034 – 15 781 512)	72,16 (71,96- 72,37)	4 657 187 (1 056 421 – 11 503 580)	71,94 (71,7 – 72,2)	47 884 150 (16 453 584 – 79 762 429)

* Enfermedad cardíaca congénita

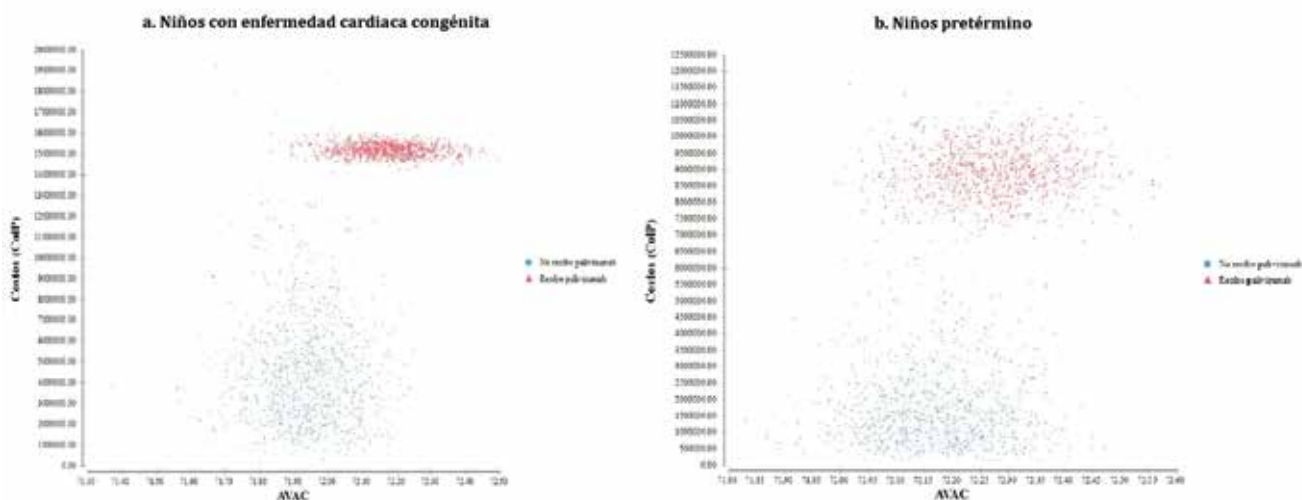


Figura 2. Análisis de sensibilidad probabilístico de recibir palivizumab versus no recibir palivizumab en los diferentes subgrupos de pacientes

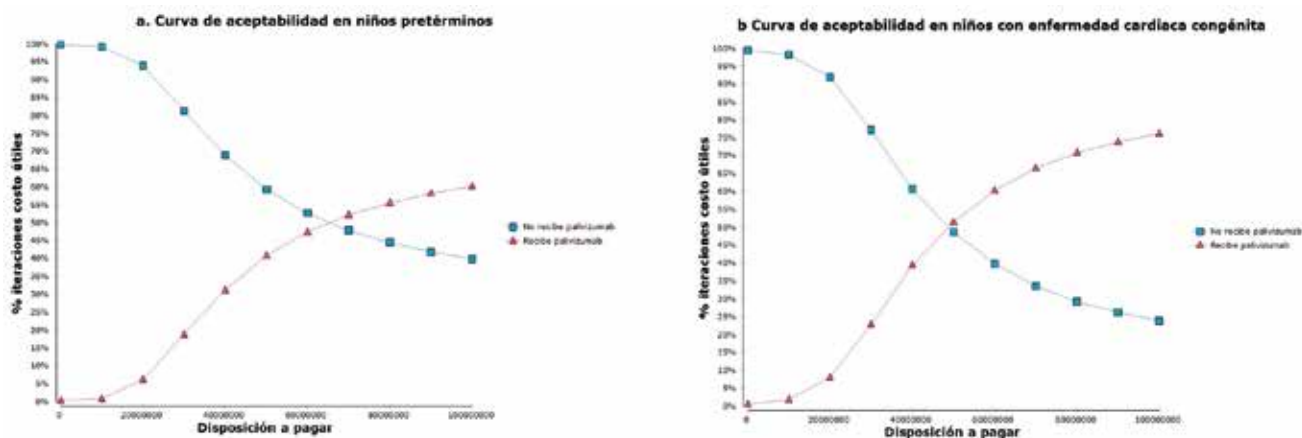


Figura 3. Curvas de aceptabilidad de las diferentes alternativas en subgrupo de pacientes con riesgo de infección por VSR

Cuadro 5. Regla de decisión respecto a palivizumab según la disposición a pagar usando referencias internacionales

País	Valor de referencia para considerar costo útil una intervención	Probabilidad de ser costo útil en Colombia	Regla de decisión según disponibilidad a pagar	Ref
Estados Unidos†	USD\$ 109 000 – 297 000 (ColP\$ 22 2802 847 - 607 086 658)	> 60 % en pretérminos y 75 % en niños con ECC	Aceptar palivizumab	33
Australia††	AUD\$ 69.900 (ColP\$ 128 268 133)	> 60 % en pretérminos y 75 % en niños con ECC	Aceptar palivizumab	34
Reino Unido±	£30 000 (ColP\$=101 933 529)	> 60 % en pretérminos y 75 % en niños con ECC	Aceptar palivizumab	35
España, Italia¥	€25 000 - 40 000 (ColP\$=70 224 209-112 358 734)	> 60 % en pretérminos y 75 % en niños con ECC	Aceptar palivizumab	36
Organización mundial de la salud (OMS)§	ColP\$ 47 512 194	37 % en pretérminos y 48 % en niños con ECC	No aceptar palivizumab	37

† Tasa de cambio (1 USD=ColP\$ 2.044); †† (1 AUD=ColP\$ 1.835), ± (1 £=ColP\$3.397), ¥ (1€=2.808). § La OMS plantea que una tecnología es eficiente si es menor a tres veces el producto interno bruto (PIB) per cápita. Para el 2013 el PIB per cápita de Colombia según datos del Banco Mundial fue de USD\$7.748 (ColP\$ 15837.398) (Tomado de <http://datos.bancomundial.org/indicador/NY.GDP.PCAP.CD>)

DISCUSIÓN

Los resultados de esta evaluación económica demuestran que, usando como regla de decisión la disposición a pagar de los comparadores internacionales, palivizumab es una alternativa costo útil, desde la perspectiva del pagador, para la profilaxis de infección por virus sincitial respiratorio en niños pretérminos y con enfermedad cardíaca congénita.

No obstante, es importante considerar que la regla de decisión que permite aceptarlo como tal, procede de países industrializados con mayor gasto en salud y posiblemente mayor disponibilidad y posibilidad de pagar que Colombia. Contrasta con lo anterior que, usando el criterio de la OMS que toma en consideración las particularidades de cada país mediante el uso del PIB per cápita, palivizumab no sea considerado una alternativa costo útil.

Un estudio similar realizado en un contexto latinoamericano demostró que dicho medicamento fue costo efectivo al utilizar como valor umbral de disposición a pagar de USD\$50 000 y el valor umbral recomendado por la OMS (22). En la guía reciente del *Instituto de Evaluación Tecnológica en Salud* de Colombia, palivizumab fue considerado como una alternativa costo efectiva al tener una RCUI de ColP\$53 121 137/AVAC adicional frente a no hacer nada en población pretérmino (23). Es claro que palivizumab puede ser considerado costo útil con disposiciones a pagar tomados de países desarrollados. Sin embargo, es la determinación del umbral la que determinará si dicho medicamento pueda ser considerado costo útil o no en nuestro medio.

A pesar de las discrepancias en la RCUI encontradas en diferentes estudios incluidos en recientes revisiones sistemáticas, la RCUI en este estudio es similar a la encontrada en otros estudios en diferentes latitudes, tomando en consideración las diferencias metodológicas (24,25). Un estudio desde la perspectiva social realizado

en Estados Unidos mostró RCUI entre USD\$16 037/AVAC hasta USD \$281 892 (aproximadamente ColP\$32 780 635 hasta \$57 6204 957) según el subgrupo estudiado de pacientes pretérminos (26).

Otro estudio, realizado en Austria, usando un árbol de decisión desde una perspectiva del sistema de salud, mostró que la RCUI podría oscilar entre €8 484 hasta €26 292 (aprox. ColP \$ 23 831 287 hasta \$73 853 396) según el subgrupo estudiado (27). Por su parte, un estudio realizado en Suecia, usando un modelo de Markov desde una perspectiva social mostró que la RCUI en niños pretérmino con menos de 29 semanas era de SEK 195 000/AVAC (aprox. ColP\$ 61 043 665) (28). Otros estudios reportan valores similares (29,30).

Dentro del contexto latinoamericano, un estudio publicado en México reportó una RCUI de USD\$29 637 (aprox. ColP\$60 579 889) (22) en niños pretérmino con cubrimiento total. Por consiguiente, el valor de la RCUI de palivizumab obtenido en este estudio muestra una similitud con valores obtenidos en estudios previos. Sin embargo, la interpretación y comparación de los hallazgos debe tomar en consideración las diferencias metodológicas entre los estudios.

Las principales limitaciones de este estudio surgen de la incertidumbre existente en varios de los parámetros del modelo. Se desconoce cuáles son los costos de la atención intra y extra hospitalaria de los niños con infección por virus sincitial respiratorio, especialmente aquellos con comorbilidades. De igual manera se carece de datos de utilidad en niños con infección por el virus y las enfermedades de base en nuestro medio.

Otro de los aspectos desconocidos es el impacto de la profilaxis en la transmisión del agente entre los niños a riesgo. La determinación de este último aspecto podría favorecer la realización de un modelo dinámico de transmisión

para evaluar las externalidades positivas de palivizumab, es decir cómo puede favorecer a otros el uso de dicho medicamento.

Aunque esta incertidumbre se ha manejado mediante un análisis de sensibilidad probabilístico, la realización de estudios observacionales prospectivos a partir de fuentes primarias aportaría mejores elementos para la decisión. Otro aspecto que se debería evaluar en otros estudios es el uso del medicamento en determinadas regiones geográficas y determinados periodos del año. Se ha descrito que el medicamento podría tener mayor eficiencia en algunas regiones o periodos del año, mientras que en otras zonas geográficas o periodos su RCUI sería mayor (22,30).

CONCLUSIÓN

Palivizumab tiene una probabilidad mayor del 50 % y del 60 % de ser costo útil como profilaxis contra el virus sincitial respiratorio en niños pretérmino y con enfermedad cardíaca congénita, respectivamente, cuando existe una disposición a pagar mayor a ColP\$60 000 000 por AVAC adicional.

Financiación y conflicto de interes

El autor refiere no haber recibido ninguna financiación y no tiene ningún conflicto de interés.

BIBLIOGRAFÍA

1. Salomao Junio J, Gardinassi L, Simas P, Bittar C, Souza F, Rahal P, *et al.* Human respiratory syncytial virus in children hospitalized for acute lower respiratory infection. *J Pediatr (Rio J)*. 2011; 87: 219-224.
2. Jaimes M, Cáceres DC, de la Hoz F, Gutiérrez C, Herrera D, Pinilla J, *et al.* Risk factors for severe acute lower respiratory tract infection in Bogota. *Biomédica*.2003; 23: 283-292.
3. Rodriguez D, Rodriguez-Martinez C, Cárdenas A, Quilaguy I, Mayorga L, Falla L, *et al.* Predictors of severity and mortality in children hospitalized with respiratory syncytial virus infection in a tropical region. *Pediatr Pulmonol*. 2013; doi: 10.1002/ppul.22781.
4. Bedoya V, Abad V, Trujillo H. Frequency of respiratory syncytial virus in hospitalized infants with lower acute respiratory tract infection in Colombia. *Pediatr Infect Dis J*. 1996; 15:1123-1149.
5. Piñeros J, Baquero H, Bastidas J, Garcia J, Ovalle O, Patiño C, *et al.* Respiratory syncytial virus infection as a cause of hospitalization in population under 1 year in Colombia. *J Pediatr*. 2013; 89(6):544-548.
6. American Academy of Pediatrics. Respiratory Syncytial Virus. En: Pickering LK, Baker CJ, Kimberlin DW, Long SS, eds. *Red Book: 2009 Report of the Committee on Infectious Diseases*. 28th ed. Elk Grove Village, IL: American Academy of Pediatrics; 2009.
7. Feltes T, Cabalka A, Meissner H, Piazza F, Carlin D, Top FJ, *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):532-540.
8. Group IS. 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.
9. 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; 12:1-86.



10. Ministerio de Salud de Colombia. Palivizumab Ministerio de Salud. [Sitio en Internet] Hallado en URL:http://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Documents/CRES/Actualizacion%20POS%202011/PALIVIZUMAB%20EN%20PROFILAXIS%20VIRUS%20SINCICIAL%20RESPIRATORIO%20RNP_1.pdf Acceso en 15 de enero del 2014
11. Bentley A, Filipovic I, Gooch K, Büsch K. A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom. *Health Econ Rev.* 2013; 3(1):1-12.
12. Greenough A, Alexander J, Burgess S, Bytham J, Chetcuti P, J H, *et al.* Health care utilization of prematurely born, preschool children related to hospitalization for RSV infection. *Arch Dis Child.* 2004; 89(7): 673-678.
13. Sullivan P, Smith K, Ghushchyan V, Globe DR, Li S, Globe G. Asthma in USA: its impact on health-related quality of life. *J Asthma.* 2013; 50(8):891-899.
14. Departamento Administrativo Nacional de Estadística. Boletín proyecciones. [Sitio en Internet]. Hallado en URL <http://www.dane.gov.co/files/BoletinProyecciones.pdf> Acceso en 08 de febrero del 2014.
15. Fenton TR. A new growth chart for preterm babies: Babson and Benda's chart updated with recent data and a new format. *BMC Pediatr.* 2003; 16(3): 13-23.
16. Fundación Cardioinfantil. Curvas colombianas de crecimiento ¿cómo crecen los niños en Colombia [Sitio en Internet]. Hallado en URL <http://www.cardioinfantil.org/index.php/generales/item/821-estudio-curvascolombianascrecimiento> Acceso en 25 Enero del 2014.
17. Sigurs N, Gustafsson P, Bjarnason R, Lundberg F, Schmidt S, Sigurbergsson F, *et al.* Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med.* 2005; 171(2): 137-141.
18. Martinez C, Sossa M. Factores asociados a consultas repetidas al servicio de urgencias por asma en pacientes pediátricos: implicaciones para un programa educativo. *Rev Col Neumo.* 2012; 16(4):224-235.
19. Morris S, Dzolganovski B, Beyene J, Sung L. A meta-analysis of the effect of antibody therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. *BMC Infect Dis.* 2009; 5(9):106-125.
20. Jónasson G, Carlsen K, Sødal A, Jonasson C, Mowinckel F. Patient compliance in a clinical trial with inhaled budesonide in children with mild asthma. *Eur Respir J.* 1999; 14(1):150-154.
21. Coutts J, Gibson N, Paton J. Measuring compliance with inhaled medication in asthma. *Arch Dis Child.* 1992; 67(3):332-333.
22. Salinas-Escudero G, Martínez-Valverde S, Reyes-López A, Garduño-Espinosa J, Muñoz-Hernández O, Granados-García V, *et al.* *Salud Pública Méx.* [Publicación periódica en línea] 2012. [citada 2014 febrero 25]. Hallado en URL: http://www.scielo.org/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0036-36342012000100007&lng=en. <http://dx.doi.org/10.1590/S0036-36342012000100007>.
23. Ministerio de Salud. Actualización del POS Palivizumab. [Sitio en Internet]. Hallado en URL <http://www.minsalud.gov.co/salud/POS/Transparencia%20en%20la%20Actualizacion%20del%20POS/Palivizumab.pdf> .Acceso en 15 de enero del 2014.

24. Hussman J, Li A, Paes B, Lanctôt K. A review of cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2012; 12(5):553-567.
25. Hussman J, Lanctôt K, Paes B. The cost effectiveness of palivizumab in congenital heart disease: a review of the current evidence. *J Med Econ.* 2013; 16(1):115-124.
26. Weiner L, Masaquel A, Polak M, Mahadevia P. Cost-effectiveness analysis of palivizumab among pre-term infant populations covered by Medicaid in the United States. *J Med Econ.* 2012; 15(5):997-1018.
27. Resch B, Sommer C, Nuijten M, Seidinger S, Walter E, Schoellbauer V, *et al.* Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus infection in high-risk children, based on long-term epidemiologic data from Austria. *Pediatr Infect Dis J.* 2012; 31(1): e1-8.
28. Neovius K, Buesch K, Sandström K, Neovius M. Cost-effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden. *Acta Paediatr.* 2011; 100(10):1306-1314.
29. Nuijten M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data. *Eur J Health Econ.* 2010; 11(1): 105-115.
30. Tam D, Banerji A, Paes B, Hui C, Tarride J, Lanctôt K. The cost effectiveness of palivizumab in term Inuit infants in the Eastern Canadian Arctic. *J Med Econ.* 2009; 12(4): 361-370.
31. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (VSR) with palivizumab in children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technol Assess.* 2011; 15(1):1-124.
32. Greenough A, Cox S, Alexander J, Lenney W, Turnbull F, Burgess S, *et al.* Health care utilization of infants with chronic lung disease, related to hospitalization for RSV infection. *Arch Dis Child.* 2001; 85(6):463-468.
33. Chambers J, Neumann P, Buxton M. Does Medicare have an implicit cost-effectiveness threshold? *Med Decis Making.* 2010; 30:E14-17.
34. Henry D, Hill S, Harris A. Drug prices and value for money: the Australian Pharmaceutical Benefits Scheme. *JAMA.* 2005; 294:2630-2632.
35. Rawlins M, Culyer A. National Institute for Clinical Excellence and its value judgements. *BMJ.* 2004; 329:224-227.
36. Sacristán J, Oliva J, Del Llano J, Prieto L, Pinto J. ¿Qué es una tecnología sanitaria eficiente en España? *Gac Sanit.* 2002; 16: 334-343.
37. Murray C, Evans D, Acharya B. Development of WHO guidelines in generalized cost-effectiveness analysis. *Health Econ.* 2009; 18:933-950.

