

## **PALIVIZUMABE É CUSTO-EFETIVO NA PREVENÇÃO DE INFECÇÕES CAUSADAS PELO VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO?: UMA REVISÃO SISTEMÁTICA.**

### ***PALIVIZUMABE IS COST-EFFECTIVE IN THE PREVENTION OF INFECTIONS CAUSED BY THE RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS ?: A SYSTEMATIC REVIEW.***

Guilherme Tadashi Hono **BATISTA**<sup>2</sup>, Igo Almeida **AMORIM**<sup>2</sup>, Maurício Marcondes **RIBAS**<sup>1</sup>.

Rev. Méd. Paraná/1454

Batista GTH, Amorim IA, Ribas MM. Palivizumabe é custo-efetivo na prevenção de infecções causadas pelo vírus sincicial respiratório?: uma revisão sistemática. Rev. Méd. Paraná, Curitiba, 2017;75(2):34-41.

**RESUMO** - Objetivo: Avaliar o custo-efetividade do Palivizumabe nas diversas indicações. Método: revisão sistemática de literatura com materiais capturados, entre os anos de 2006 e 2016. Os custos foram medidos em unidades monetárias e os desfechos em unidades clínicas, tal como anos de vida ajustados pela qualidade (QALY). Os resultados foram convertidos em real (R\$) em 2016, para comparação. Resultado: Um total de 22 artigos atenderam aos critérios e foram analisados. Resultados para a profilaxia variaram entre R\$39.886,00/QALY a R\$7.366.054,00/QALY dependendo da população, desfecho e parâmetros dos estudos. Taxas de mortalidade e sequelas variaram entre os estudos e influenciaram os resultados. Conclusão: A profilaxia do VSR com Palivizumabe é custo-efetiva em prematuros extremos abaixo de 6 meses de vida, em crianças portadoras de displasia broncopulmonar abaixo de dois anos de idade e em crianças portadoras de cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica abaixo de dois anos de idade (grupo mais custo-efetivo), porém não foi demonstrado que seja custo efetivo para uso em todas as recomendações de sua bula. Crianças menores que 35 semanas de IG, com dois ou mais fatores de risco podem ser recomendado o uso do medicamento (diferente da recomendação do MS).

**DESCRITORES** - Palivizumabe, Custo-efetividade, Vírus sincicial respiratório.

### **INTRODUÇÃO**

O vírus sincicial respiratório humano (VSR) é o principal causador de infecção em vias aéreas inferiores em crianças em todo o mundo. As manifestações clínicas podem evoluir para bronquiolite e broncopneumonia, podendo levar a insuficiência respiratória grave, principalmente em crianças abaixo de seis meses de vida e que apresentem fatores de risco<sup>1</sup>.

No Brasil, o VSR é a etiologia de até 54,1% do total de hospitalizações por pneumonia/bronquiolite em menores de um ano de idade e pode chegar a até 70% durante os períodos epidêmicos, que ocorrem no outono e inverno<sup>2</sup>.

Os principais grupos de riscos para infecções graves são crianças prematuras (idade menor que

35 semanas de idade gestacional), imunocomprometidas ou possuidoras de outras doenças associadas, como as crianças portadoras de cardiopatia congênita (DCC) e as que desenvolveram displasia broncopulmonar, sendo a frequência de internação dessas populações em UTI mais elevada<sup>3,4,5</sup>. Estima-se que as taxas de hospitalização entre os pacientes de risco podem chegar a 20%. Em torno de 25% a 36% das crianças hospitalizadas com o vírus, sejam elas prematuras broncodisplásicas ou cardiopatas, acabam necessitando de internação em UTI<sup>6</sup>. Além disso, estudos também mostram, por meio de modelagem estatística, a existência de outros fatores de risco como exposição ao tabaco, mães que fumaram durante a gravidez, idade inferior a três meses no início da temporada de VSR, internamento, presença de sibilos, baixa condição socioeconômica,

Trabalho realizado na Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

1 - Professor do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

2 - Acadêmico do Curso de Medicina da Faculdade Evangélica do Paraná, Curitiba, Paraná, Brasil.

desmame precoce e coinfeção com outros vírus, que frequentemente creches ou que possuam outra criança na mesma residência<sup>7,8</sup>.

O diagnóstico específico do VSR é realizado através da coleta de secreção respiratória. Em crianças em unidade de terapia intensiva intubadas podem ser realizadas coletas de aspirado traqueal ou de lavado broncoalveolar. Os métodos laboratoriais disponíveis incluem cultura de células, sorologia, imunofluorescência direta, testes imunocromatográficos e amplificação de ácido nucléico (PCR).

Não existe tratamento específico para as infecções devido ao VSR, sendo o tratamento sintomático e de suporte. Também não existe vacina específica para o VSR até o momento<sup>9</sup>.

O Palivizumabe consiste em um anticorpo monoclonal que reduz a incorporação do material genético viral ao hospedeiro e, conseqüentemente, a gravidade da infecção. É considerada uma imunização passiva, o que o diferencia das vacinas, uma vez que essas estimulam a produção de anticorpos pelo organismo do indivíduo<sup>10</sup>.

O Palivizumabe permanece como única ferramenta para a profilaxia no Brasil da infecção causada por VSR, porém não é disponibilizado gratuitamente para todas as crianças. O preço para venda ao Sistema Único de Saúde (SUS), de acordo com o Banco de Preços em Saúde (BPS), negociado pelo Ministério da Saúde (MS) e os estados da federação com o laboratório fornecedor é na média de R\$2.748,96 por frasco de 100 mg. Levando em conta que são necessárias cinco doses do medicamento para a profilaxia, o custo para cada paciente no SUS é de R\$13.744,80. Esse valor é 15% maior que o custo do tratamento no Reino Unido (R\$ 11.755,00)<sup>11</sup>, país onde foram realizadas avaliações econômicas e se observou que o medicamento não é custo-efetivo para as indicações contidas na bula<sup>12,13</sup>.

Nas avaliações de custo-efetividade das intervenções na área de saúde, os estudos geralmente fazem a análise de importantes variáveis como: razão de custo-efetividade incremental (RCEI), anos de vida ajustados pela qualidade (Qaly - *Quality-adjusted life-year*) e HAP (Hospitalização Admissional Prevenida).

$RCEI = \frac{\text{Custo incremental}}{\text{Efetividade Incremental}}$ . Na avaliação do RCEI para o Palivizumabe, o custo incremental corresponde ao custo médio da profilaxia com Palivizumabe menos o custo médio padrão. A efetividade incremental corresponde à diferença entre o tempo médio de internação para alta hospitalar entre pacientes que receberam a profilaxia e os que não receberam. A faixa de variação do RCEI pode ocorrer nos estudos quando se leva em consideração diferentes cenários, por exemplo considerando-se ou não as sequelas deixadas pela infecção. A HAP visa descrever qual o custo para se evitar uma hospitalização, usando dados estatísticos e epidemiológicos.

Os QALYs (*Quality-adjusted life-year*) representam a aproximação mais frequentemente usada para

fornecer um indicador total do “valor” ou “utilidade” para intervenções em cuidados de saúde. O valor de um resultado de saúde para um indivíduo é calculado como o produto de dois fatores: o aumento na utilidade do estado de saúde da pessoa e o número de anos em que se verifica essa melhoria. Uma das vantagens do uso do QALY como uma medida dos desfechos em saúde é que ele pode, simultaneamente, capturar os ganhos da redução da morbidade (ganhos de qualidade) e da redução da mortalidade (ganhos em quantidade) e combiná-los numa única medida<sup>14</sup>.

Nesse sentido, a análise econômica em saúde, torna-se de fundamental importância, pois além de avaliar e comparar as opções facilita o uso e a destinação adequada dos recursos para as áreas que possam trazer maior benefício em termos de redução da morbimortalidade ou maior efeito clínico.

## METODOLOGIA

O estudo trata de uma revisão sistemática que buscou responder à seguinte questão norteadora: *O Palivizumabe é custo-efetivo na prevenção de infecções causadas por vírus sincicial respiratório?* O método consistiu na construção de uma análise ampla da literatura, contribuindo para discussões sobre métodos e resultados de pesquisa, assim como reflexões futuras.

Como critérios de inclusão, foram capturados artigos originais nacionais e internacionais, em português e inglês publicados em bases de dados eletrônicas como: LILACS, SCIELO, PUBMED, Science Direct e CAPES. Os materiais utilizados para a discussão foram selecionados entre os anos de 2006 a 2016, sendo aqueles disponíveis nas bases eletrônicas na forma completa e que respondam à questão da pesquisa.

As estratégias de busca estão dispostas abaixo:

### QUADRO 01 – ESTRATÉGIAS DE BUSCA NA LITERATURA.

Bases	Descritores
LILACS	“Respiratory Syncitial vírus” OR “Rsv” AND “Palivizumab” OR “synagis” AND “costs and costs analysis” OR “Cost-benefit analysis” OR “cost effective” OR “cost utility”
Pubmed	“Respiratory Syncitial vírus” OR “Rsv” AND “Palivizumab” OR “synagis” AND “costs and costs analysis” OR “Cost-benefit analysis” OR “cost effective” OR “cost utility”
Science Direct	“Respiratory Syncitial vírus” OR “Rsv” AND “Palivizumab” OR “synagis” AND “costs and costs analysis” OR “Cost-benefit analysis” OR “cost effective” OR “cost utility”
SCIELO	Vírus sincicial respiratório OR VSR AND Palivizumabe OR Synagis AND Custo efetividade OR Custo benefício OR Custo Utilidade.
CAPES	Vírus sincicial respiratório OR VSR AND Palivizumabe OR Synagis AND Custo efetividade OR Custo benefício OR Custo Utilidade.

Como critério de exclusão, artigos que não estavam disponíveis na forma completa, que não apre-

sentavam dados relacionados e coerência com o tema proposto e, que não estiveram dentro do período de tempo selecionado ou que não corresponderam aos idiomas selecionados. Posteriormente à leitura completa dos materiais científicos, foram selecionados os artigos que apresentaram especificidade ao objetivo proposto para a pesquisa, possibilitando responder à questão norteadora.

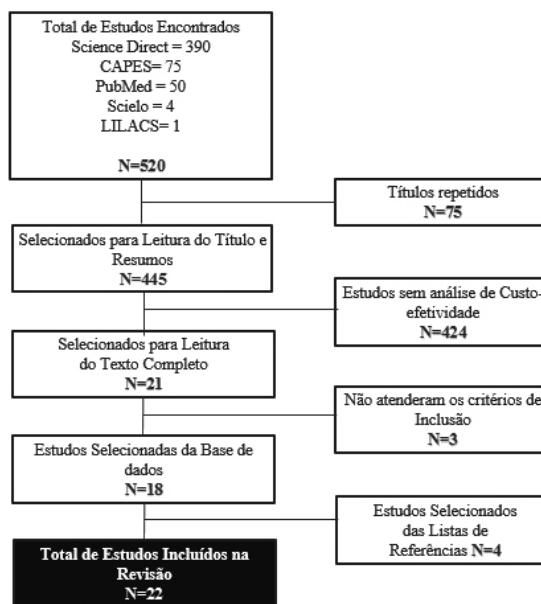
Os resultados foram tabulados de forma padronizada e metodológica, incluindo informações sobre a características gerais e específicas e análise de custos. Os dados colhidos foram agrupados em: autoria, ano de publicação, localização da realização do estudo, população, índices de hospitalização, limiar de aceitabilidade (RCEI), Caso Base (moeda do estudo), caso base (conversão para o real em 2016), e se conclui custo efetividade.

A fim de facilitar a comparação dos índices em outros países foi feita a conversão da moeda dos artigos para o real (R\$) em 2016, utilizando a calculadora de inflação e conversão do Banco Central do Brasil<sup>15</sup>.

## RESULTADOS

Um total de 520 estudos foi obtido, inicialmente, pela estratégia de busca primária e após a combinação de todas as estratégias utilizadas identificaram-se 22 estudos que preencheram os critérios de inclusão estabelecidos. A Figura 1 mostra o fluxograma das etapas do processo de seleção dos estudos incluídos na revisão e selecionados para análise:

FIGURA 01. ARTIGOS INCLUÍDOS NA REVISÃO APÓS ESTRATÉGIA DE BUSCA.



Ao final da busca, 22 artigos foram selecionados, sendo que 17 (77%) tiveram como análise o RCEI/QALY, ou razão de custo efetividade incremental por anos de vida ajustados pela qualidade, que permite expressar o ganho mais desejável pelo paciente, ou seja, números de anos vividos ajustados pela qualidade, enquanto 5 artigos (23%) tiveram como desfecho razão de custo efetividade incremental por hospitalização preventiva (HAP).

No QUADRO 02 são apresentadas as características gerais dos estudos incluídos na revisão, conforme o objetivo principal do estudo.

QUADRO 02: ESTUDOS DE CUSTO-EFETIVIDADE DO PALIVIZUMABE.

Autoria	Ano de publicação	Localização	População	Índices de Hospitalização (%)		Limiar de Aceitabilidade (RCEI)	Caso Base (RCEIs)	Caso Base (2016 R\$)	Conclui custo-efetividade?
				Palivizumabe	Sem profilaxia				
Bentley et al <sup>16</sup>	2013	Reino Unido	29-32 semanas IG	4,8	10,6	£30,000/QALY	£30,205/QALY	R\$138.671 /QALY	Sim
			BDP	7,9	7,9				
			DCC	5,3	5,3				
Carbonell-Estrany e Mercado. <sup>17</sup>	2009	Espanha	32-35 semanas IG com 2 ou mais fatores de risco.	Não consta	Não consta	€30,000/QALY	€13,849/QALY	R\$57.970/QALY	Sim
Chirico et al <sup>18</sup>	2009	Itália	< 33 semanas IG	2,0	10,3	€50,000	€9,380/QALY	R\$39.264/QALY	Sim
			33-35 semanas IG	1,5	9,8				
			BDP	5,6	18,4				
ElHassan et al <sup>19</sup>	2006	EUA	26-32 semanas IG, sem BDP	1,1-5,2	6,4-20,6	US\$200,000/QALY	US\$675,780-1,855,000/QALY	R\$2.683.465- -R\$7.366.054/QALY	Não
Fernandes, R. <sup>20</sup>	2014	Brasil	<32 semanas IG com sequelas <32 semanas IG sem sequelas	2,0	10,3	R\$63.756,00/QALY (projeção).	R\$81.627,31/QALY R\$2.023.045,72/QALY	R\$97.167/QALY R\$2.408.189/QALY	Não
Lanctôt et al <sup>21</sup>	2008	Canadá	32-35 semanas IG, sem BDP	1,4-11,4	6,3-51,2	CAD\$ 50k, 75k, 100k	CAN\$13,029-30,618/QALY	R\$36.369-R\$85.466/QALY	Sim
Mahadevia et al. <sup>22</sup>	2012	EUA	<32 semanas IG	1,78	7,4	\$61,956/QALY \$73,218/QALY \$157,000/QALY	US\$44,774/QALY US\$79,477/QALY US\$464,476/QALY	R\$121.544/QALY R\$215.845/QALY R\$1.261.442/QALY	Sim
			32-34 semanas de IG, com fator de risco.	1,78	10				Sim
			32-35 semanas com ≤ 1 fator de risco.	1,78	10				Não

Neovius et al <sup>23</sup>	2011	Suécia	<29 semanas de IG	1,5	6,7	Não especificado	195 000 SEK / QALY	R\$70.783/QALY	Sim
Nuijten et al <sup>24</sup>	2007	Reino Unido	≤ 35 semanas IG	4,8	10,6	£25,000	£14,883/QALY	R\$100.528/QALY	Sim
			BPD	7,9	12,8		£20,953/QALY	R\$141.530/QALY	
			DCC	5,3	9,5		£6,664/QALY	R\$45.012/QALY	
Nuijten et al <sup>25</sup>	2009	Holanda	32-35 semanas IG	1,8	8,1	Não especificado	€18,563/QALY	R\$77.704/QALY	Sim
			BPD	7,9	12,8		€23,461/QALY	R\$98.206/QALY	
			DCC	5,3	9,7		€7,067/QALY	R\$29.580/QALY	
Nuijten et al <sup>26</sup>	2009	Alemanha	DCC	5,3	9,7	£30,000/QALY	€9,529/QALY	R\$39.886/QALY	Sim
Nuijten e Wittenberg <sup>27</sup>	2010	Espanha	≤ 32 semanas IG com <6 meses no início da estação do VSR.	3,95	13,25	£30,000/QALY	€12,814/QALY	R\$42.963/QALY	Sim
Resch et al. <sup>28</sup>	2012	Áustria	≤ 35 semanas IG	4,8	10,6	Não especificado	€26,212/QALY	R\$91.900/QALY	Sim
			BPD	7,9	12,8		€24,654/QALY	R\$86.439/QALY	
			DCC	5,3	9,5		€8,484/QALY	R\$29.745/QALY	
Salinas-Escudero et al <sup>29</sup>	2012	México	<29 semanas de IG	4,9	10,1	U\$25,243/QALY (estimado)	U\$17,532	R\$47.613/QALY	Sim
			29-32 semanas de IG				U\$20,760	R\$56.374/QALY	
Tam et al <sup>30</sup>	2009	Canadá	População Inuit crianças	1,8	10	CAD\$ 50k, 75k, 100k	CAN\$39,435/QALY	R\$105.054/QALY	Sim
Wang et al. <sup>31</sup>	2011	Reino Unido	≤ 35 semanas IG, sem BPD	1,8	8,1	£30,000/QALY	£454,100/QALY	R\$1.741.054/QALY	Não
			BPD	7,9	12,8		£63,800/QALY	R\$244.614/QALY	
			DCC	5,3	9,7		£79,800/QALY	R\$315.959/QALY	
Weiner et al <sup>32</sup>	2012	EUA	<32 semanas IG	3,3	18,5	U\$150,000/QALY	U\$16,037/QALY	R\$43.553/QALY	Sim
			32-35 semanas de IG, com fator de risco	2,03	13,4		U\$38,244/QALY	R\$103.864/QALY	Sim
			32-35 semanas sem fator de risco.	0,85	3,4		U\$281,892/QALY	R\$765.573/QALY	Não
Cintra, M. <sup>33</sup>	2013	Brasil	DCC	5,3	9,7	Não especificado	R\$ 317.757,33/HAP	R\$ 403.806/HAP	Não
Hamp et al. <sup>34</sup>	2011	EUA	≤ 32 semanas IG	0,92	4,21	U\$8910/HAP	U\$302,103/HAP	R\$753.856/HAP	Não
			>2 anos de idade com BPD.	1,52	2,55		U\$1,322,422/HAP	R\$3.299.924/HAP	
Harris et al. <sup>35</sup>	2011	Canadá	DCC	1,7	2,9	Não especificado	CAN\$15,514/HAP	R\$38.000/HAP	Não
Rodríguez et al. <sup>36</sup>	2008	Argentina	Pré-termo com: BPD sem sibilos	1-21	5-36	Não especificado	U\$43,027/HAP	R\$127.420/HAP	Sim
			BPD com sibilos				U\$21,152/HAP	R\$62.639/HAP	
			Sem BPD, sem sibilos				U\$89,902/HAP	R\$266.237/HAP	
			Sem BPD, com sibilo				U\$13,198/HAP	R\$39.083/HAP	
Rietveld et al. <sup>37</sup>	2014	Holanda	≤28 semanas com BPD	0,1-3,4	0,2-7,6	Não Especificado	€13,190/HAP	R\$47.275/HAP	Sim

\*IG = IDADE GESTACIONAL / BPD = BRONCODISPLASIA PULMONAR / DCC = DOENÇA CARDÍACA CONGÊNITA / HAP= HOSPITALIZAÇÃO ADMISSÃO PREVENIDA.

As populações de estudos variaram entre lactentes de 26 semanas de IG até 2 anos, podendo apresentar broncodisplasia pulmonar (BPD) (com ou sem sibilo), doença cardíaca congênita (DCC) e outros fatores de risco. Em alguns estudos ainda foram considerados possíveis sequelas como asma para o desfecho.

Em relação aos índices de hospitalização, a média de crianças que usaram Palivizumabe e mesmo assim necessitaram de recursos hospitalares foi de 4,09% (0,85-11%), enquanto as que não utilizaram palivizumabe internavam na média de 10,19% (3,9 – 28,85%), o que demonstra que o uso de palivizumabe reduziu em até 60% os índices de hospitalização. As populações que demonstraram maior índice de redução quando usado o medicamento foram crianças com BPD (61,7%), com DCC (54%) e com ≤ 32 semanas IG com <6 meses no início da estação do VSR (37%).

O limiar de aceitabilidade é um valor estimado em cada país que se refere a qual é o valor máximo que uma nova tecnologia pode atingir a fim de justificar sua implementação. Todo país tem autonomia para decidir qual é o valor para essa incorporação,

em países que não há um valor determinado, como o Brasil, esse pode ser estimado pela recomendação da OMS, de usar como limiar o valor de três vezes o PIB *per capita* do país. Sendo, em 2016, por volta de R\$110.038,68. Nos artigos analisados cada país teve seu limiar de aceitabilidade descrito: para Espanha e Alemanha esse limite foi de €30,000/QALY; Reino Unido £25,000 - 30,000/QALY; Itália €50,000/QALY; EUA U\$150,000-200,000/QALY e entre U\$8,190-12,103/HAP; Canadá CAD\$50,000-100,000/QALY; México e Brasil tiveram seus valores projetados (recomendação da OMS) a época do estudo, sendo o valor de U\$24,243.00 e R\$63.756,00/QALY, respectivamente.

Os valores para Caso base são os valores de RCEI/QALY ou por HAP encontrado nas respectivas populações, sendo os menores valores aqueles que demonstram mais custo efetividade e os maiores valores aqueles que demonstram mais gastos sem justificativa, a fim de comparação foi demonstrado o RCEI convertido em Real (R\$) em 2016. Nesses estudos, os RCEI/QALY mais favoráveis foram para o grupo dos DCC. Uma análise conduzida por Nuijten *et al*<sup>24,26</sup> na Alemanha e Rei-

no Unido, demonstrou um RCEI de R\$39.886/QALY e R\$45.012/QALY respectivamente para essas populações, o mesmo autor, demonstrou que na Holanda o RCEI foi de R\$29.580/QALY<sup>25</sup>. Resh *et al.*<sup>28</sup>, encontrou valores muito próximos para a população Austríaca R\$29.745/QALY. Wang *et al.*<sup>31</sup>, demonstrou um RCEI para os DCC de R\$315.959/QALY não sendo justificado o uso do Palivizumabe, esse fato se deve a esse autor ter utilizado índices de mortalidade menores quando comparados a outros estudos, além disso Wang<sup>31</sup> não considerou o potencial risco de desenvolver asma e seus custos associados.

Os resultados de custo efetividade demonstraram estarem atreladas a determinadas idades gestacionais. Chirico *et al.*<sup>18</sup> calculou um RCEI de R\$39.264/QALY para crianças <33 semanas de IG comparados a um RCEI de R\$62.524/QALY para crianças entre 33 e 35 semanas de IG. Weiner *et al.*<sup>32</sup>, relatou um RCEI de R\$43.553,00/QALY para pré-termos < 32 semanas de IG, R\$103.864,00/QALY entre 32-35 semanas de IG com fator de risco, e R\$765.573,00/QALY para 35-35 semanas de IG sem fator de risco. Salinas-Escudero *et al.*<sup>29</sup> analisou crianças com <29 semanas de IG e entre 29 e 32 semanas, encontrando valores de R\$47.613,00/QALY e R\$56.374,00/QALY, respectivamente. Mahadevia *et al.*<sup>22</sup> englobou crianças de <32 semanas de IG até 35 semanas de IG, sendo o RCEI entre R\$121.544,00 até R\$1.261.442,00/QALY. El Hassan *et al.*<sup>19</sup> reportou um RCEI variando de R\$2.683.465,00 até R\$7.366.054,00/QALY em pré-termos (IG entre 26 e 32 semanas). Essa última análise demonstrou um limitado benefício do uso do Palivizumabe, esses valores podem ser explicados por usarem uma estimativa do risco de desenvolver asma mais conservadora, além de projetar um aumento nos custos de saúde pública e diminuição no custo hospitalar. Esse estudo demonstrou um alto valor de RCEI, mas todos os estudos demonstraram a clara relação de que o palivizumabe é mais custo efetivo quando diminuído a IG da criança. Quando considerados os fatores de risco, há um ganho considerado no RCEI, Carbonell-Estrany e Mercado<sup>17</sup> analisaram população entre 32 e 35 semanas de IG com 2 ou mais fatores de risco e encontraram um valor de R\$57.970,00/QALY, enquanto Mahadevia *et al.*<sup>22</sup> analisando a mesma população, porém com apenas um ou nenhum fator de risco encontrou um RCEI de R\$1.261.442/QALY. As evidências científicas demonstram que em RN entre 32-35 semanas de IG, com dois ou mais fatores de risco, o uso de palivizumabe pode ser custo-efetivo.

O impacto de custos indiretos, como os gastos com asma e suas sequelas foram demonstrado por Fernandes, R.<sup>20</sup>. Esse estudo analisou o custo em pré-termo <32 semanas de IG e calculou um RCEI de R\$2.408.189/QALY para custos médicos diretos, sem considerar as possíveis sequelas (asma), e um RCEI de R\$97.167/QALY incluindo os custos com asma, no horizonte de tempo até os 18 anos. Outro estudo que demonstrou essa relação, foi o de Lanctôt *et al.*<sup>21</sup>, que encontrou um

RCEI de R\$36.369,00/QALY considerando os custos indiretos e sequelas e R\$85.466,00/QALY quando apenas os custos diretos foram considerados. Apesar dos resultados Fernandes R.<sup>20</sup>, não demonstrou razão de custo-efetividade favorável à incorporação considerando o preço negociado pelas Secretarias de Saúde, à época de seu estudo, pois seguindo o limiar da OMS, o valor encontrado foi R\$ 63.756,00/QALY. Se fosse considerado a negociação utilizado no ano de 2016, o estudo de Fernandes provavelmente encontraria custo-efetividade quando consideradas as sequelas (pois o limiar passou para R\$110.038,00/QALY e o preço do medicamento não sofreu alteração significativa, mesmo com a alta do dólar).

Quando analisados a população com <2 anos de idade e presença de BPD, os valores de RCEI variaram entre R\$11.431,00/QALY até R\$244.614,00/QALY. Chirico *et al.*<sup>18</sup>, foi o autor que descreveu o menor valor, e Wang *et al.*<sup>31</sup>, o maior, novamente esse resultado pode ser explicado pelo uso de taxas de mortalidade menores que os usados em outros grupos.

Tam *et al.*<sup>30</sup>, estudou uma população específica de crianças da Tribo Inuit do leste do Canadá (região ártica), estratificando a população em rural e urbana, refletindo a distância para acesso médico adequado. O estudo encontrou que crianças até 1 ano de idade, que vivem na região rural possuem um RCEI de R\$105.054,00/QALY, enquanto as de até 1 ano que vivem na região urbana apresentam um RCEI de R\$391.930,00/QALY. Essa análise ilustrou que devem ser considerados os gastos com transporte, devido as distâncias até um centro médico de referência, para a construção de um guia de profilaxia do VSR.

Na análise do RCEI/HAP, ou seja, a razão de custo efetividade incremental por hospitalização admissional prevenida, foram encontrados 5 artigos. Cintra M.<sup>33</sup> e Harris *et al.*<sup>35</sup>, ao descreverem seus estudos usando a população com DCC, encontraram que a profilaxia com Palivizumabe é efetiva, porém com um alto custo para se evitar um desfecho. Aliado a esses estudos, Hamp *et al.*<sup>34</sup>, analisando pré-termo com <32 semanas de IG e > 2 anos de idade com BPD, não achou justificativa para a utilização de Palivizumabe, demonstrando um alto valor para se evitar uma internação. Porém estudos que analisaram pré-termo com BPD, e presença de sibilos (Rodríguez *et al.*<sup>36</sup>), concluíram que era justificado a profilaxia. Aliado a isso, Rietveld *et al.*<sup>37</sup>, estudando crianças com <28 semanas de IG e ainda BPD demonstrou ser custo efetivo (R\$47.274,00/HAP).

## DISCUSSÃO

A profilaxia com Palivizumabe reduz eficazmente as taxas de hospitalização por VSR em crianças de alto risco. Muitas análises de custo foram realizadas para quantificar o impacto econômico desta estratégia e avaliar o custo efetividade.

Os resultados de custo-efetividade tiveram uma

ampla variação entre os estudos analisados, dentre as causas dessa variação podemos citar: custo do medicamento, distância até centros médicos, tempo de internação e pelas sequelas que a infecção por VSR pode causar, em adição às taxas de hospitalização, mortalidade e exposição a fatores de risco. Quanto mais forte o perfil de risco de uma criança, maior a probabilidade do palivizumabe ser uma opção custo efetiva. Isto indica que a avaliação de risco e rigorosa aplicação de diretrizes específicas de cada país para a profilaxia pode revelar-se benéfica, visando poupar recursos na área de saúde em crianças de alto risco.

A taxa de mortalidade foi uma fonte de variação significativa entre os estudos. Os estudos randomizados com placebo-controle não tiveram resultados satisfatórios para realizar uma estimativa na taxa de mortalidade no número de crianças internadas com VSR, ou encontrar uma diferença entre as taxas de mortalidade nos que receberam e não receberam Palivizumabe. As taxas de mortalidade geralmente usadas nos estudos variam entre 0,4 a 4,2%, em alguns casos chegaram até 8,1%. Como resultado, as taxas de mortalidade utilizadas nas análises em todos os estudos diferiam amplamente, e com isso o parâmetro custo-efetividade. Além disso, possíveis sequelas (como asma) demonstraram afetar o resultado final da análise.

Com algumas exceções, a relação custo-efetividade foi, em geral melhor quando os resultados foram medidos em QALY sem vez de HAP. Isso indica que os benefícios de Palivizumabe são em grande parte em relação a qualidade de vida ao invés dos efeitos sobre os custos de mortalidade ou hospitalização, enfatizando a relevância das estimativas de saúde em custo-utilidade nas avaliações do Palivizumabe.

Estes estudos são oriundos de diferentes países do mundo, estando representados países da América e Europa, apresentando diferentes modelos econômicos, diferentes perspectivas e preços variáveis das terapêuticas. Embora as moedas dos estudos fossem convertidas para uma unidade comum para comparação (R\$), este não faz uma conversão completa para as diferenças monetárias e inflação. Como tal, é difícil determinar claramente razões específicas para disparidades gerais de custo entre os países. Por esses motivos, a principal limitação dessa revisão e das avaliações comparativas constitui na variabilidade das metodologias utilizadas.

Apesar desta variabilidade, os resultados são consistentes e grande maioria dos estudos demonstrou custo-efetividade em populações de alto risco: crianças com até 2 anos de idade com doença pulmonar crônica; crianças com até 2 anos de idade com doença cardíaca congênita com repercussão hemodinâmica demonstrada e RN < 32 semanas de idade gestacional nos primeiros 6 meses de vida, dentro dos meses de risco. Entre RN de 32 a 35 semanas, o uso de Palivizumabe pode ser justificado se apresentar 2 ou mais fatores de risco. Esses dados contradizem as recomendações utilizadas pelo MS, de que apenas pré-termo com < 28 semanas

de IG, seriam custo-efetivas. As recomendações da Sociedade Brasileira de Pediatria<sup>38</sup> seguem de acordo com os resultados encontrados nessa revisão, ampliando a faixa de RN até 32 semanas. É importante salientar que entre 32 e 35 semanas IG, a SBP não recomenda a utilização de 5 doses, podendo ser considerado o uso de 3 doses, para isso presença de 2 ou mais fatores de risco são importantes.

## CONCLUSÃO

Apesar das pesquisas, ainda não está disponível uma vacina para o VSR, permanecendo a profilaxia com Palivizumabe a única ferramenta na prevenção desta infecção.

O custo-efetividade da profilaxia com Palivizumabe é afetado pelo custo do medicamento, distância até centros médicos, tempo de internação e pelas sequelas que a infecção por VSR pode causar, em adição às taxas de hospitalização e mortalidade. Para os desfechos de eficácia, a administração de Palivizumabe mostrou-se efetiva na redução do número de internações e admissões em UTI.

Utilizando a ferramenta de qualidade ajustada a anos de vida (QALY) vários estudos sugeriram custo-efetividade do Palivizumabe para profilaxia em crianças de alto risco comparado com ausência de profilaxia. Com este modelo econômico a análise de custo-efetividade específica para cada país pode ser uma ferramenta útil para operadoras de saúde. Entretanto o limiar de custo por QALY depende do sistema de saúde de cada país. Não há dúvidas de que o custo do Palivizumabe é alto, mas o custo relacionado à infecção por VSR e tratamento em UTI neonatal para este grupo específico de pacientes não é menos significativo.

Vários estudos confirmam que o Palivizumabe é custo-efetivo na profilaxia da infecção causada por VSR, em prematuros extremos abaixo de 6 meses de vida, em crianças portadoras de displasia broncopulmonar abaixo de dois anos de idade e em crianças portadoras de cardiopatia congênita com repercussão hemodinâmica abaixo de dois anos de idade (grupo mais custo-efetivo), porém não foi demonstrado que seja custo efetivo para uso em todas as recomendações de sua bula, e/ou para todas as crianças. Crianças menores que 35 semanas de IG, com dois ou mais fatores de risco pode ser recomendado o uso do medicamento (diferente da recomendação do MS).

Batista GTH, Amorim IA, Ribas MM. Palivizumabe is cost-effective in the prevention of infections caused by the respiratory syncytial virus?: a systematic review. *Rev. Méd. Paraná, Curitiba*, 2017;75(2):34-41.

**ABSTRACT** - Objective: To evaluate the cost-effectiveness of Palivizumab in the various indications. Method: systematic review of the literature with captured materials between 2006 and 2016. In this type of analysis, costs are measured in monetary units and excluded in clinical units, such as quality-adjusted life years (QALY). The results were converted into Real (R\$) in 2016, for comparison. Result: A total of 22 products met in criteria and analyzes. Results for a profile classification at R\$ 39,886.00 / QALY at R\$ 7,366,054.00 / QALY depending on the population, outcome and parameter of the studies. Mortality and sequelae rates varied between the studies and influenced the results. Conclusion: Prophylaxis of RSV with Palivizumab is cost-effective in extreme preterm infants less than 6 months of age in children with bronchopulmonary dysplasia below two years of age and in children with congenital heart disease with a hemodynamic repercussion below two years of age (most cost-effective group) but has not been shown to be successful for use in all of the recommendations of its package insert. Children younger than 35 weeks of GI, with two or more risk factors may be recommended for use of medications (other than MH recommendation).

**KEYWORDS** - Palivizumab, Cost-effectiveness, Respiratory Syncytial Virus.

## REFERÊNCIAS

- Del Vecchio, A.; Ferrara, T.; Maglione, M.; Capasso, L.; Raimondi, F. New Perspectives In Respiratory Syncytial Virus Infection. *J Matern Fetal Neonatal Med*, 2013; 26(S2): 55-59.
- Calegari, T. Et Al. Clinical-Epidemiological Evaluation Of Respiratory Syncytial Virus Infection In Children Attended In A Public Hospital In Midwestern Brazil. *Brazilian Journal Of Infectious Diseases*, V. 9, N. 2, P. 156-161, 2005.
- Peret, T. C. Et Al. Circulation Patterns Of Genetically Distinct Group A And B Strains Of Human Respiratory Syncytial Virus In A Community. *The Journal Of General Virology*, V. 79 (Pt 9), P. 2221-2229, 1998.
- Woensel, J. B. M. Van; Aalderen, W. M. C. Van; Kimpfen, J. L. L. Viral Lower Respiratory Tract Infection In Infants And Young Children. *Bmj*, V. 327, N. 7405, P. 36-40, 2003.
- Lourenção, L. G. Et Al. Infecções Pelo Vírus Sincicial Respiratório Em Crianças. *Revista Pulmão RJ*, V. 14, N. 17, P. 59-68, 2005.
- Simpson, S.; Burls, A.; No, I. A Systematic Review Of The Effectiveness And Cost-Effectiveness Of Palivizumab (Synagis) In The Prevention Of Respiratory Syncytial Virus (Rsv) Infection In Infants At High Risk Of Infection: A West Midlands Development And Evaluation Service Report. 2001. 33p.
- Wang, E. E.; Law, B. J.; Stephens, D. Pediatric Investigators Collaborative Network On Infections In Canada (Picnic) Prospective Study Of Risk Factors And Outcomes In Patients Hospitalized With Respiratory Syncytial Viral Lower Respiratory Tract Infection. *The Journal Of Pediatrics*, V. 126, N. 2, P. 212-219, 1995.
- De Paulis, M. Et Al. Severity Of Viral Coinfection In Hospitalized Infants With Respiratory Syncytial Virus Infection. *Jornal De Pediatria*, V. 87, N. 4, P. 307-313, 2011.
- Chong-Silva, D.C.; Rosário, N.A. Respiratory Sincicial Vírus: From Discovery To Treatment. *Virus Reviews And Research, Sociedade Brasileira De Virologia*. 2014; 1-9.
- The Impact-Rsv Study Group. Palivizumab, A Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection In High-Risk Infants. *Pediatrics*. 1998 Sep;102 (3 Pt 1): 531-7.
- Mims.Respiratory Syncytial Virus Treatments. Disponível Em: <Http://Www.Mims.Co.Uk/Drugs/Infections-And-Infestations/Viral-Infections/Synagis>. Acesso Em 04.Ago.2016.
- Agência Nacional De Vigilância Sanitária (Anvisa). Uso Profilático Do Palivizumabe Em Crianças Com Alto Risco Para Doença Por Vírus Sincicial Respiratório. *Brats V*. 6, N. 15, P. 1-15, Jun. 2011.
- Brasil. Ministério Da Saúde. Comissão Nacional De Incorporação De Tecnologias No Sus. Palivizumabe Para A Prevenção Da Infecção Pelo Vírus Sincicial Respiratório. Brasília: Ministério Da Saúde, 2012a, (Conitec, 16)
- Drummond, M. F. *Methods For The Economic Evaluation Of Health Care Programmes*. 3rd Ed. Oxford: Oxford University Press, 2005.
- Banco Central. Calculadora do cidadão. 2016. Disponível em: <https://www3.bcb.gov.br/CALCIDADAO/publico/exibirFormCorrecaoValores.do?method=exibirFormCorrecaoValores&>. Acesso em: 1 mar 2016
- Bentley Et Al. A Cost-Effectiveness Analysis Of Respiratory Syncytial Virus (Rsv) Prophylaxis In Infants In The United Kingdom. *Health Economics Review*, P. 1-12, 2013.
- Carbonell-Estrany, Et Al.Health Economics And RsvPaediatric Respiratory Reviews 10 Suppl 1 (2009) 12-13.
- Chirico, G.; Ravasio, R.; Sbarigia, U. Cost-Utility Analysis Of Palivizumab In Italy: Results From A Simulation Model In The Prophylaxis Of Respiratory Syncytial Virus Infection (Rsv) Among High-Risk Preterm Infants. *Italian Journal Of Pediatrics*, V. 35, N. 1, P. 4, 2009.
- Elhassan, N. O. Et Al. Cost-Effectiveness Analysis Of Palivizumab In Premature Infants Without Chronic Lung Disease. *Archives Of Pediatrics & Adolescent Medicine*, V. 160, N. 10, P. 1070-1076, 2006.
- Fernandes, R. Custo-Efetividade Do Uso Do Palivizumabe Na Prevenção De Internações Por Doença Respiratória Grave Em Crianças De Alto Risco Infectadas Pelo Vírus Sincicial Respiratório Na Perspectiva Do Sistema Único De Saúde. 102. Dissertação- Instituto De Estudos Em Saúde Coletiva -Iesc. Rio De Janeiro, 2014.
- Lancôt Kl, Masoud S, Paes Ba, Et Al. The Cost-Effectiveness Of Palivizumab For Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis In Premature Infants With AGestational Age Of 32-35 Weeks: A Canadian-Based Analysis. *Curr Med Res Opin* 2008;24:3223-3237.
- Mahadevia, Et Al.Cost Utility Of Palivizumab Prophylaxis Among Pre-Term Infants In The United States: A National Policy Perspective. *Journal Of Medical Economics Vol*. 15, No. 5, 2012, 987-996.
- Neovius, K. Et Al. Cost-Effectiveness Analysis Of Palivizumab As Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis In Preterm Infants In Sweden. *Acta Paediatrica*, V. 100, N. 10, P. 1306-1314, 2011.
- Nuijten Mjc, Wittenberg W, Lebmeier M. Cost Effectiveness Of Palivizumab For Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis In High-Risk Children. *Pharmacoeconomics* 2007;25:55-71.
- Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost Effectiveness Of Palivizumab For Rsv Prevention In High-Risk Children In The Netherlands. *J Med Econ* 2009;12:291-300.
- Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost Effectiveness Of Palivizumab In Children With Congenital Heart Disease In Germany. *J Med Econ* 2009;12:301-308.
- Nuijten, M. J.; Wittenberg, W. Cost Effectiveness Of Palivizumab In Spain: An Analysis Using Observational Data. *The European Journal Of Health Economics: Hepac: Health Economics In Prevention And Care*, V. 11, N. 1, P. 105-115, 2010.
- Resch B, Sommer C, Nuijten Mjc, Seidinger S, Evelyn Walter E, Schoellbauer V, Mueller Wd. 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: 1-8.
- Salinas-Escudero, G. Et Al. Cost-Effectiveness Analysis Of The Use Of Palivizumab In The Prophylaxis Of Preterm Patients In Mexico. *Salud Pública De México*, V. 54, N. 1, P. 47-59, 2012.
- Tam D.Y; Banerji, A.; Paes, B.A.; Et Al. The Cost-Effectiveness Of Palivizumab For Term Inuit Infants In The Eastern Canadian Arctic. *J Med Econ* 2009; 12:361-370.
- Wang, D. Et Al. The Clinical And Cost-Effectiveness Of Immunoprophylaxis Against Respiratory Syncytial Virus With Palivizumab In Children. *National Institute For Health Research, Birmingham*, 2008.
- Weiner, Et Al.Cost-Effectiveness Analysis Of Palivizumab Among Pre-Term Infant Populations Covered By Medicaid In The United States.

- Journal Of Medical Economics Vol. 15, No. 5, 2012, 997–1018
33. Cintra, M. Avaliação Do Custo Efetividade Da Profilaxia Do Vírus Sincicial Respiratório Em Lactentes Com Cardiopatia Congênita. 76. Tese- Instituto De Pesquisa Clínica Evandro Chagas. Rio De Janeiro, 2013.
  34. Hampp, C.; Kauf, T.L.; Saidi, A.S.; Winterstein, A.G. Cost-Effectiveness Of Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis In Various Indications. Arch Pediatr Adolesc Med. 2011;165(6):498-505.
  35. Harris, Et Al. Economic Evaluation Of Palivizumab In Children With Congenital Heart Disease: A Canadian Perspective Canadian. Journal Of Cardiology 27 (2011) 523.E11–523.E15
  36. Rodriguez, S.P; Farina, D. Respiratory Syncytial Virus Prophylaxis In A High-Risk Population In Argentina: A Cost-Effectiveness Analysis. Pediatr Infect Dis J 2008;27:660-661.
  37. Rietveld, Et Al. Passive Immunisation Against Respiratory Syncytial Virus: A Cost-Effectiveness Analysis. Arch Dis Child 2010;95:493–498.
  38. Sociedade Brasileira De Pediatria (Sbp). Citros: Diretrizes Para O Manejo Da Infecção Causada Pelo Vírus Sincicial Respiratório, 2011. Disponível Em: <www.Sbp.Com.Br/Src/Uploads/2015/02/Diretrizes\_Manejo\_Infec\_Vsr\_Versao\_Final1.Pdf> Acesso Em: 08.Ago.2016.
-