

ANÁLISE DO CUSTO-BENEFÍCIO DA PROFILAXIA COM PALIVIZUMAB EM NEONATOS PREMATUROS NA PREVENÇÃO DE INFECÇÕES POR VÍRUS SINCICIAL RESPIRATÓRIO

RESUMO

Introdução: O vírus sincicial respiratório (VSR) é a principal causa de infecções respiratórias do trato inferior em bebês e responsável por infectar 68% das crianças durante o primeiro ano de vida. Diante disso, o medicamento Palivizumab é um anticorpo monoclonal utilizado como profilático contra o VSR. Para prevenir infecções pelo vírus e diminuir sua morbidade, aproximadamente 50 países passaram a adotar protocolos para a utilização do medicamento, porém não há um consenso sobre sua relação de efetividade e custo-benefício, devido ao alto preço do fármaco. **Objetivo:** Este artigo é uma revisão integrativa acerca do custo-benefício da profilaxia, com o objetivo de comparar os dados obtidos a partir de estudos recentes e chegar a uma conclusão objetiva e imparcial. **Metodologia:** O estudo foi realizado entre os meses de julho e agosto de 2020. Foram pesquisados artigos em português e inglês nas bases de dados SCIELO, MEDLINE e PUBMED, publicados nos últimos 5 anos, usando os operadores booleanos: "palivizumab" AND "randomized controlled trial"; "palivizumab" AND "cohort study"; "palivizumab" AND "observational study". Os artigos selecionados foram submetidos à uma análise integral de seus conteúdos, e os resultados foram catalogados em uma planilha do Microsoft Excel[®] 2019. Todos os valores monetários foram convertidos em dólares americanos e corrigidos a inflação para padronização da amostra. **Resultados:** Dos 5 artigos analisados, 3 chegaram a uma relação custo-benefício negativa e 2 chegaram a uma relação positiva. Utilizando o parâmetro RCEI para quantificação do custo-benefício, os dados obtidos variaram entre \$24.439/QALY até \$261.316/QALY em relação a tratamentos convencionais e outros protocolos. Apenas um estudo chegou à conclusão que a profilaxia resulta em uma economia de gastos, enquanto outro concluiu com um parecer favorável pois o parâmetro RCEI permaneceu dentro de valores aceitáveis. **Conclusão:** A ampla variação dos dados pode ser em grande parte atribuída aos distintos protocolos de inclusão adotados e as diferentes metodologias utilizadas nos estudos. A variedade de conclusões reflete a ausência de consenso sobre o tema no meio científico, porém a análise dos resultados nos permite afirmar que o custo-benefício do tratamento é uma questão relativa. Usando parâmetros de comparação custo-

benefício RCEI publicados por fontes ligadas a órgãos governamentais, a faixa encontrada, \$24.439/QALY até \$261.316/QALY, estabelece o uso da profilaxia como possivelmente aceitável em países desenvolvidos, porém altamente ineficiente em países de renda média como o Brasil, mesmo tomando como base os dados mais otimistas.

Palavras-chave: palivizumab; vírus sincicial respiratório; recém-nascidos prematuros; custo-benefício.

INTRODUÇÃO

O vírus sincicial respiratório (VSR) é a principal causa de infecções respiratórias do trato inferior em bebês, principalmente os prematuros, e a segunda maior causa de mortes em crianças menores que 1 ano de idade, sendo superado apenas pela malária¹. É um vírus sazonal que se propaga principalmente nos meses de inverno, e é responsável por cerca de 160.000 mortes no mundo todos os anos². Nos Estados Unidos apenas, é responsável anualmente por de 57.527 a 132.000 internações hospitalares em crianças menores de cinco anos e custo superior a 600 milhões de dólares^{1,3}.

Dados de uma pesquisa mostra que aproximadamente 68% das crianças são infectadas pelo vírus durante o primeiro ano de vida, com praticamente todas sendo infectadas até os dois anos de idade, havendo casos de reinfecção em metade delas⁴. Os principais sintomas são coriza e resfriado, mas em torno de 1 a 3% dos bebês têm complicações e precisam ser internados, e essa proporção pode chegar a 10% em bebês de alto risco⁵.

Os principais grupos de risco em crianças para agravamento da infecção pelo VSR são bebês prematuros com idade gestacional abaixo de 37 semanas com menos de 6 meses de idade, peso ao nascimento inferior a 2.5 Kg, com alguma cardiopatia, doença pulmonar crônica e/ou que necessitaram suporte de oxigênio após o nascimento⁶.

Em 1998 foi aprovado para uso nos Estados Unidos o medicamento Palivizumab, um anticorpo monoclonal direcionado contra a proteína F do VSR. Para prevenir infecções pelo vírus e diminuir sua morbidade, aproximadamente 50 países passaram a adotar protocolos para a utilização do medicamento em neonatos considerados de alto risco, porém não há um consenso sobre sua relação de efetividade e custo-benefício, devido ao alto preço do medicamento⁷.

Os protocolos de profilaxia variam entre os países. No Brasil, o Ministério da Saúde restringe o uso pelo Sistema Único de Saúde a prematuros com menos de 1 ano de vida e idade gestacional igual ou inferior a 28 semanas, ou crianças de até dois anos de vida com doença pulmonar crônica ou cardiopatia congênita demonstrada⁸.

Por via de referência, o Palivizumab é comercializado tanto em forma de pó liofílico, em frascos com 50 mg e de 100 mg, e em solução injetável a 100mg/ml em frascos de 0.5 ml e 1 ml. Sua posologia indicada é de 15mg por Kg, administrado por via intramuscular uma vez por mês durante os meses de sazonalidade do vírus⁵.

Este artigo tem por objetivo realizar uma revisão integrativa com estudos recentes acerca do custo-benefício da profilaxia, comparar os dados obtidos e chegar a uma conclusão objetiva e imparcial.

METODOLOGIA

O estudo foi realizado entre os meses de julho e agosto de 2020. Foram pesquisados artigos em inglês e português publicados nos últimos 5 anos nas plataformas PUBMED, MEDLINE e SCIELO, usando os seguintes termos com operadores booleanos: "palivizumab" AND "randomized controlled trial"; "palivizumab" AND "cohort study"; "palivizumab" AND "observational study". Foram obtidos 65 artigos, dos quais foram descartados primariamente 42 por motivos de repetição e não relevância ao estudo. Dos 23 artigos restantes, foram descartados 18 por não abordarem o custo-benefício da profilaxia, restando 5 estudos.

Entre os estudos escolhidos, todos foram publicados em Inglês. Houve uso de fontes primárias (n = 3) e secundárias (n = 2); e quanto à qualidade, estes foram publicados em revistas de padrão Q1 (n = 3), Q2 (n = 1) e Q3 (n = 1). Os 5 artigos foram submetidos à uma análise integral de seus conteúdos, e seus resultados foram comparados em uma planilha do Microsoft Excel® 2019 (Microsoft Corporation), de acordo com idade gestacional da amostra, tamanho da amostra, país originário da pesquisa, consenso sobre a eficiência, custo da profilaxia por paciente, conflitos de interesse, quantificação RCEI QALY de eficiência (quando disponível) e outras quantificações mensurável de eficiência (quando disponível). Todos os valores monetários foram convertidos em dólares americanos, seguindo a cotação no primeiro dia do mês na publicação de cada artigo de acordo com a plataforma online investing.com (Fusion Media Ltd), e corrigida a inflação ao mês julho de 2020, utilizando a plataforma online CPI Inflation Calculator (U.S Bureau of Labour Statistics), para padronização dos dados.

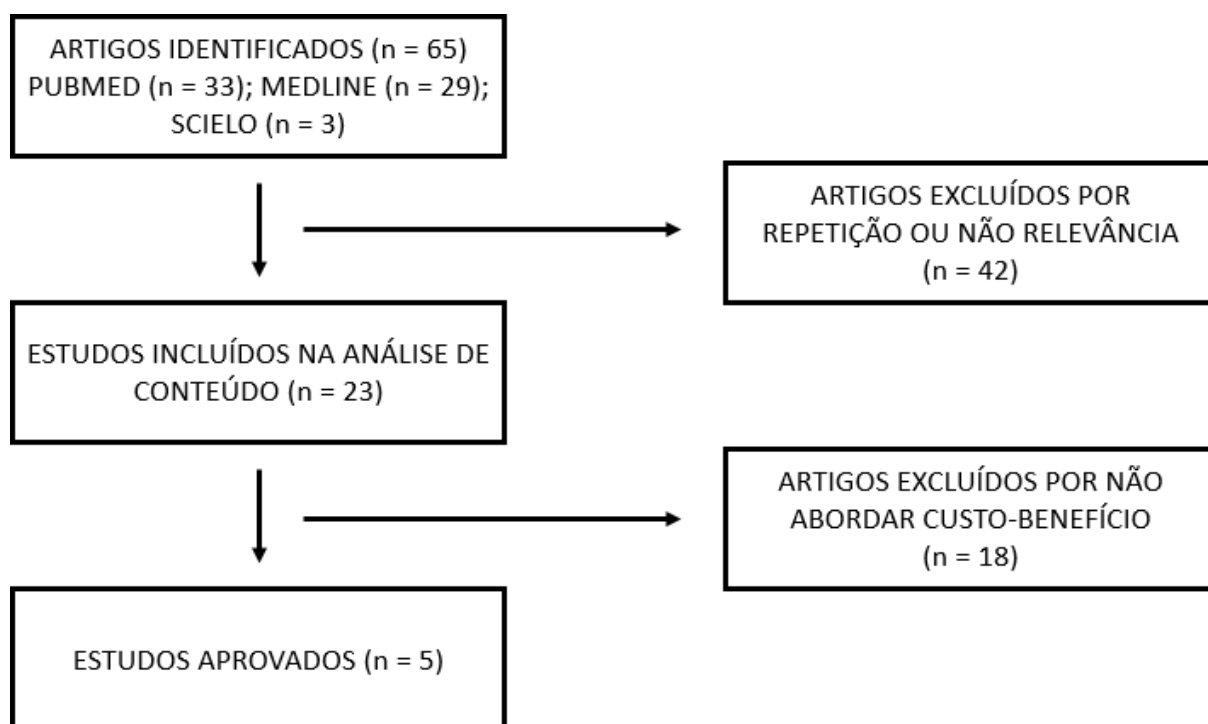


Figura 1 – Diagrama de seleção dos estudos.

RESULTADOS

Dos cinco artigos analisados, podemos sintetizar suas conclusões em dois grupos: Estudos que chegaram a uma relação custo-benefício negativa (n = 3) e estudos que chegaram a uma relação custo-benefício positiva (n = 2). Os estudos foram conduzidos em diversos países de origem, tendo na amostra pesquisas realizadas na Espanha (n = 2), Holanda (n = 1), Canadá (n = 1) e Estados Unidos (n = 1).

O alcance da idade gestacional dos pacientes variou entre os estudos, a mais comum foi com pacientes entre 32 a 35 semanas (n = 2); e o restante de 33 a 35 semanas (n = 1); 29 a 32 semanas (n = 1); e abrangendo pacientes com menos de 27, menos de 32 e menos de 35 semanas (n = 1). Quanto aos parâmetros de comparação dos estudos, tivemos na amostra comparação de profilaxia normal contra não-profilaxia (n = 4); e profilaxia normal contra protocolo mais restritivo (n = 1).

Entre os que utilizaram o método estatístico Razão de Custo-Efetividade Incremental (RCEI) com o parâmetro “Quality-Adjusted Life-Year” (QALY) (n = 3) para quantificar o custo-benefício do tratamento, os valores variaram entre \$24.439/QALY (favorável no país de origem da pesquisa, Espanha)⁹ até \$261.316/QALY (altamente desfavorável no país de origem da pesquisa, Holanda)¹⁰. Em relação aos estudos que quantificaram a eficiência com outros parâmetros (n = 2), em um estudo chegou a conclusão que o tratamento não é eficiente, sendo preciso realizar profilaxia em 20 crianças prematuras por \$94.978 para evitar uma internação a um custo de \$30.604¹¹; e em outro a conclusão foi que a profilaxia é não só eficiente como também resulta em economia, pois o custo médio gasto por paciente prematuro de 33 a 35 semanas foi 26,6% menor com o tratamento, caindo de \$21.071 para \$15.574¹²; considerando os custos de internação e futuras visitas hospitalares em decorrência de complicações da infecção por VSR. O tamanho da amostra nos estudos variou de 235 a 4517 pacientes.

Foi possível obter dados de todos os estudos relativo ao custo por paciente da profilaxia, que diferença na metodologia variou entre \$2.618 e \$5.763. Um dos estudos relatou que a profilaxia teria custo-benefício superior ao tratamento convencional se o custo do Palivizumab fosse reduzido em 89.6%¹⁰; outro estudo relatou que o custo-benefício seria alcançado com uma redução de 67.7% no preço¹¹.

Tabela 1 – Sumário dos dados relevantes obtidos.

Estudo	Sanchez-Luna et al. 2017 ⁹	Blanken et al. 2018 ¹⁰	Blake et al. 2017 ¹¹	Papenburg et al. 2020 ¹²	Hernández-Gago et al. 2017 ¹³
País	Espanha	Holanda	Estados Unidos	Canadá	Espanha
Tipo	Estudo estatístico com simulação	Estudo estatístico com simulação	Observacional; coorte retrospectivo	Observacional; coorte retrospectivo	Observacional; coorte retrospectivo
Idade gestacional da amostra	32-35 Semanas	32-35 Semanas	29-32 Semanas	33-35 Semanas	<27 Semanas <32 Semanas <35 Semanas
QALY/USD em valores corrigidos	\$24,439/QALY	\$262,316/QALY	-	-	\$57,043/QALY
Outros parâmetros de eficiência	-	-	Não eficiente, sendo preciso realizar profilaxia em 20 crianças prematuras a \$94.978 para evitar uma internação a \$30.604 (dólares corrigidos)	Eficiente, custo médio por paciente foi 26.6% menor em prematuros de 33 a 35 semanas, caindo de \$21.071 para \$15.574 (dólares corrigidos)	-
Custo da profilaxia por infante em valores corrigidos	\$2,618	\$5,763	\$4,748	\$3,473	\$3,267
Parecer geral	Custo-benefício favorável	Custo-benefício não favorável	Custo-benefício não favorável	Custo-benefício favorável com economia de gastos	Custo-benefício não favorável
Conflitos de interesse	Estudo recebeu financiamento da Fundación del Instituto para la Mejora de la Asistencia Sanitaria (IMAS); autores também deixam explícito em nota relações profissionais passadas com as empresas AbbVie e MedImmune	Autor principal trabalhou no passado recente como consultor da empresa AbbVie	Nenhum	Estudo recebeu financiamento direto da empresa AbbVie	Nenhum

DISCUSSÃO

A das pesquisas selecionadas, assim como valores de base e diferença nos protocolos que ditam os critérios de inclusão em programas de profilaxia com Palivizumab, ocasionaram discrepâncias na comparação dos resultados das pesquisas analisadas, porém ainda sim foi possível chegar a um consenso em certos aspectos.

Foi observado uma significativa variação entre os custos de tratamento por paciente, onde a maior parte da discrepância pode ser atribuída a diferentes protocolos adotados para a profilaxia. Em certos estudos, era recomendado apenas 3 doses de Palivizumab para infantes nos meses de inverno¹³, enquanto outros mencionavam até 5 doses, e incluíam o custo da aplicação da vacina no cálculo final¹⁰. Também foi observado que, embora a posologia do medicamento tenha como referência o peso do recém-nascido, e havendo uma correlação entre peso e idade gestacional ao nascimento¹⁴, estudos com público alvo de idade gestacional menor não resultaram em menores custos significativamente^{11,13}. O artigo que menciona possível economia de gastos com a profilaxia foi único em sua conclusão¹², embora outro estudo tenha dado ênfase ao parâmetro RCEI aceitável⁹. É importante mencionar que devido a variações na incidência do vírus, se torna difícil realizar uma meta-análise de dados com diferentes estudos, pois mesmo em um único hospital pode haver oscilação considerável do número de hospitalizações por VSR ano a ano¹⁵.

As complicações decorrentes da infecção por VSR incluem sibilo, alergias e asma, podendo persistir até a idade adulta¹⁶. Embora todos os estudos tenham feito referência as sequelas da infecção, apenas um quantificou o custo adicional ao longo dos anos devido as complicações para o cálculo do custo-benefício do tratamento⁹.

De acordo com recomendações de autores associados a Organização Mundial da Saúde (OMS), para um tratamento ter bom custo-benefício, seu RCEI deve ser menor que o PIB per capita da nação em questão; tratamentos que custam entre 1 a 3 vezes o PIB per capita, ainda teriam custo-benefício, porém bem menos¹⁷. Em outro parâmetro publicado por autor associado ao Ministério da Saúde do Brasil em 2015, para o tratamento ser considerado de alto custo-benefício, deverá possuir RCEI menor que R\$ 25.000 (R\$ 34.786 em valores atuais corrigidos); acima de R\$ 70.000 (R\$ 97.403 em valores atuais corrigidos) as vantagens seriam mínimas¹⁸. Como os valores obtidos dos estudos da amostra variaram entre \$24.439/QALY (R\$ 137.053 convertidos) a \$261.316/QALY (1.466.113 R\$ convertidos), e o PIB per capita do Brasil sendo equivalente a R\$ 34.533 segundo últimos dados, nenhum dos parâmetros de comparação qualificaria a profilaxia como custo-efetiva no Brasil, embora o possa ser em países mais ricos.

O preço para manufatura de uma grama de anticorpo monoclonal pode custar a partir de \$ 36 (R\$ 201.66 em valor convertido)¹⁹, e considerando que o preço no varejo do Palivizumab custa R\$3.685 por frasco contendo 50 mg do fármaco²⁰, se nota que a margem para a redução de preço do medicamento é grande o suficiente para tornar o tratamento custo-efetivo mesmo nos casos extremos mostrados anteriormente.

CONCLUSÃO

A diferença entre protocolos adotados por distintos sistemas de saúde de diferentes países, assim como as metodologias utilizadas nos estudos, resultou em uma ampla variação dos dados obtidos. A diversidade de conclusões encontradas reflete a ausência de consenso no meio acadêmico sobre o tema, porém foi suficiente para racionalizar que o custo-benefício do tratamento é largamente uma questão relativa.

A profilaxia com o anticorpo monoclonal Palivizumab é eficaz do ponto de vista terapêutico, porém os altos custos do medicamento levam a restrições em sua disponibilidade que resultam em um impacto social negativo. A variação do parâmetro RCEI, que foi de \$24.439/QALY até \$261.316/QALY, revelam o uso da profilaxia como possuindo uma relação de custo-benefício relativamente controversa, sendo possivelmente aceitável em países desenvolvidos mas se mostrando altamente ineficiente principalmente em países de renda média como o Brasil, mesmo tomando como base os dados mais otimistas. Levando em consideração que a patente do fármaco expirou 2015 nos Estados Unidos e Europa²¹, a adoção de biossimilares seria uma possível solução, porém ainda não há nenhum disponível no mercado, enquanto que o foco das empresas farmacêuticas está em criar uma vacina para o VSR¹⁶, não há atualmente um substituto para o Palivizumab.

CONFLITOS DE INTERESSE: Nenhum a declarar por parte dos autores envolvidos.

REFERÊNCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Griffiths C, Drews SJ, Marchant DJ. crossm Respiratory Syncytial Virus : Infection , Detection , and New Options for. *Am Soc Microbiol.* 2017;30(1):277-319. doi:10.1128/CMR.00010-16
2. Mesquita F da S, Oliveira DBL de, Crema D, et al. Teste rápido de detecção de antígenos para o diagnóstico do Vírus Sincicial Respiratório como ferramenta de diagnóstico. *J Pediatr (Rio J).* 2017;93(3):246-252. doi:10.1016/j.jpmed.2016.06.013
3. Amand C, Tong S, Kieffer A, Kyaw MH. Healthcare resource use and economic burden attributable to respiratory syncytial virus in the United States: A claims database analysis. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):1-15. doi:10.1186/s12913-018-3066-1
4. Malinczak CA, Lukacs NW, Fonseca W. Early-life respiratory syncytial virus infection, trained immunity and subsequent pulmonary diseases. *Viruses.* 2020;12(5):1-17. doi:10.3390/v12050505
5. Resch B. Product review on the monoclonal antibody palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infection. *Hum vaccines & Immunother.* 2017;13(9):2138—2149. doi:10.1080/21645515.2017.1337614
6. Shi T, Balsells E, Wastnedge E, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health.* 2015;5(2). doi:10.7189/jogh.05.020416
7. Gonçalves IR, Duarte MTC, De Carvalho Nunes HR, Alencar RDA, Parada CMGDL. Impacto do uso da imunoglobulina palivizumabe no estado de são paulo: Estudo de coorte. *Rev Lat Am Enfermagem.* 2017;25. doi:10.1590/1518-8345.1947.2928
8. Ministério da Saúde (BR). Secretaria de Atenção à Saúde. Portaria n. 522, de 13 de maio 2013. Aprova o protocolo de uso do Palivizumabe [Internet]. Brasília: Ministério da Saúde; 2013 [Acesso 14 maio 2014]. Disponível em: http://bvsms.saude.gov.br/bvs/saudelegis/sas/2013/prt0522_13_05_2013.html
9. Sanchez-Luna M, Burgos-Pol R, Oyagüez I, et al. Cost-utility analysis of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus infection prophylaxis in preterm infants: Update based on the clinical evidence in Spain. *BMC Infect Dis.* 2017;17(1):1-11. doi:10.1186/s12879-017-2803-0

10. Blanken MO, Frederix GW, Nibbelke EE, et al. Cost-effectiveness of rule-based immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus infections in preterm infants on behalf of the Dutch RSV Neonatal Network QALY Quality-adjusted life year RSV Respiratory syncytial virus WGA Weeks gestational age. *Eur J Pediatr.* 2018;177:133-144. doi:10.1007/s00431-017-3046-1
11. Blake SM, Tanaka D, Bendz LM, Staebler S, Brandon D. Evaluation of the Financial and Health Burden of Infants at Risk for Respiratory Syncytial Virus. *Adv neonatal care Off J Natl Assoc Neonatal Nurses.* 2017;17(4):292-298. doi:10.1097/ANC.0000000000000367
12. Papenburg J, Saleem M, Teselink J, et al. Cost-analysis of Withdrawing Immunoprophylaxis for Respiratory Syncytial Virus in Infants Born at 33-35 Weeks Gestational Age in Quebec: A Multicenter Retrospective Study. *Pediatr Infect Dis J.* 2020;39(8):694-699. doi:10.1097/INF.0000000000002719
13. Hernández-Gago Y, Lombardero-Pin M, De La Cruz CO, Maciuniak PA, Del Pino AD. Cost effectiveness of a protocol using palivizumab in preterm infants. *Farm Hosp.* 2017;41(2):169-186. doi:10.7399/fh.2017.41.2.10565
14. Qiqley M, Embleton N, McGuire W. Formula versus donor milk for preterm infant. *Cochrane Database Syst Rev.* 2018;CD002971(6). doi:10.1002/14651858.CD002971.pub4.www.cochranelibrary.com
15. Li Y, Reeves RM, Wang X, et al. Global patterns in monthly activity of influenza virus, respiratory syncytial virus, parainfluenza virus, and metapneumovirus: a systematic analysis. *Lancet Glob Heal.* 2019;7(8):e1031-e1045. doi:10.1016/S2214-109X(19)30264-5
16. Jha A, Jarvis H, Fraser C, Openshaw PJM. Respiratory Syncytial Virus. In: Hui DS, Rossi GA, Johnston SL, eds. *SARS, MERS and Other Viral Lung Infections.* ; 2016:Chapter 5.
17. on Macroeconomics WHOC, Health, Organization WH. Macroeconomics and health : investing in health for economic development : executive summary / report of the Commission on Macroeconomics and Health. Published online 2001:"Chaired by Jeffrey D. Sachs; presented to Gro Har.

18. Zimmermann IR, Oliveira EF de, Vidal ÁT, Santos VCC, Petramale CA. A qualidade das evidências e as recomendações sobre a incorporação de medicamentos no sistema único de saúde:: uma análise retrospectiva. *Rev Eletronica Gestão & Saúde*. 2015;6(4):Pág. 3043-3065. <https://periodicos.unb.br/index.php/rgs/article/view/3312>
19. Laustsen AH, Johansen KH, Engmark M, Andersen MR. Recombinant snakebite antivenoms: A cost-competitive solution to a neglected tropical disease? *PLoS Negl Trop Dis*. 2017;11(2). doi:10.1371/journal.pntd.0005361
20. Synagis com Menor Preço e Entrega Rápida, Compre Online | CR. Accessed August 28, 2020. <https://consultaremedios.com.br/synagis/p>
21. Michelle Derbyshire. *Patent Expiry Dates for Biologicals: 2016 Update.*; 2017. doi:10.5639/gabij.2017.0601.006