

PALIVIZUMAB NELLA PROFILASSI STAGIONALE DELLE INFEZIONI DA VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE

A cura del Gruppo di Lavoro regionale della Regione Emilia Romagna

Gruppo di Lavoro regionale

Rosina Alessandrini *UO di Neonatologia, AOU Policlinico Sant'Orsola, Bologna*

Gina Ancora *UTIN Ospedale Rimini, AUSL della Romagna*

Alberto Berardi *UO di Neonatologia, AOU Policlinico di Modena*

Luca Casadio *UO di Pediatria e Neonatologia, Ravenna, AUSL della Romagna*

Francesco Di Dio *UO di Pediatria, AUSL Reggio Emilia - ASMN*

Giacomo Faldella *UO di Neonatologia, AOU Policlinico Sant'Orsola, Bologna*

Gianpaolo Garani *UO di Neonatologia, AOU Sant'Anna, Ferrara*

Giancarlo Gargano *UO di Neonatologia, AUSL Reggio Emilia - ASMN*

Angela Lanzoni *UO di Pediatria, AUSL Imola*

Federico Marchetti *UO di Pediatria e Neonatologia, Ravenna, AUSL della Romagna*

Licia Raimondi *UO di Neonatologia, AOU Sant'Anna di Ferrara*

Fabrizio Sandri *UO di Neonatologia, AUSL Bologna*

Marcello Stella *UO di Pediatria e Terapia Intensiva pediatrica-neonatale, Cesena, AUSL della Romagna*

Silvia Vandini *UO di Pediatria, AUSL Imola*

Anna Maria Marata *Farmacologo clinico, Servizio Assistenza Territoriale, R. Emilia Romagna - Coordinatore CRF*

Roberta Giroladini *Farmacista, Servizio Assistenza Territoriale, Regione Emilia Romagna*

Indirizzo per corrispondenza: AnnaMaria.Marata@regione.emilia-romagna.it

PREMESSA

Il Gruppo di Lavoro (GdL) della Regione Emilia Romagna (RER) si è riunito per concordare una strategia condivisa rispetto all'esecuzione della profilassi stagionale del virus respiratorio sinciziale (RSV) con palivizumab, nel rispetto del Piano Terapeutico (PT) AIFA attualmente in vigore.

Tale necessità emerge dal fatto che il farmaco nel triennio 2015-2017 è stato oggetto di 3 determinazioni della Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con le quali l'Agenzia ne ha definito e poi modificato gli ambiti di rimborsabilità. In particolare, nel 2015 AIFA ha definito il primo PT per la prescrizione di palivizumab in regime di Sistema Sanitario Nazionale (SSN) (GU n. 124 del 30.05.2015) in concomitanza con l'autorizzazione del cambio di confezionamento e forma farmaceutica (da polvere + solvente a soluzione pronta all'uso) e della classe di rimborsabilità/regime di fornitura (da H OSP ad A RRL PHT).

Nel 2016, a un anno di distanza, il PT è stato oggetto di revisione da parte della stessa Agenzia con l'obiettivo di identificare le categorie di pazienti pediatrici per cui la profilassi con il farmaco poteva risultare maggiormente

efficace nel ridurre il rischio di ospedalizzazioni per infezione da RSV. Le linee guida della *American Academy of Pediatrics* (AAP), aggiornate nel 2014, e le raccomandazioni della Società Italiana di Neonatologia (SIN) sulla profilassi con palivizumab delle infezioni da RSV, pubblicate nel 2015, a tutt'oggi in corso di validità, hanno rappresentato il punto di riferimento per tale PT (GU n. 252 del 27.10.2016).

Contestualmente sono state inserite in L. 648/96 le indicazioni terapeutiche non previste dalla scheda tecnica del farmaco (*off-label*; GU n. 221 del 21.09.2016) per le quali erano disponibili solo modeste prove di efficacia. La principale differenza tra il PT 2015 ed il PT 2016 era rappresentata dal fatto che il secondo non prevedeva la rimborsabilità a carico del SSN del farmaco per i bambini nati pretermine tra la 29° e la 35° settimana di età gestazionale e con età inferiore a 6 mesi all'inizio della stagione epidemica di RSV. Per tale fascia di età, sia la AAP sia la SIN raccomandano di prendere in considerazione la profilassi solo se sono presenti condizioni che predispongono a un aumento del rischio di infezioni gravi e/o di ospedalizzazione.

Nel 2017, su istanza delle Società scientifiche [SIN, Società Italiana di Pediatria (SIP) e Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)] e delle Associazioni dei pazienti, AIFA ha deciso di:

- revocare il PT approvato nel 2016;
- ripristinare il PT approvato nel 2015;
- confermare la rimborsabilità di palivizumab per le indicazioni inserite in L. 648/96 e per i bambini affetti da displasia broncopolmonare di età inferiore a 1 anno con età gestazionale inferiore a 32 settimane.

A seguito del ripristino del PT AIFA approvato nel 2015, avvenuto con GU n. 262 del 09 novembre 2017, sono state modificate alcune delle condizioni per cui palivizumab risulta rimborsato dal SSN. In particolare, le differenze evidenziate riguardano l'estensione della rimborsabilità ai bambini pretermine nati dalla 29° alla 35° settimana gestazionale e con età inferiore a 6 mesi all'inizio della stagione epidemica di RSV.

Il GdL ha pertanto deciso di elaborare un breve documento di raccomandazioni rispetto al ruolo di palivizumab nella profilassi dell'infezione da RSV tenendo conto dei diversi scenari clinici indicati nel PT AIFA attualmente in vigore, come supporto per gli specialisti che operano presso le Aziende sanitarie della Regione.

Il GdL ha deciso di formulare le raccomandazioni seguendo i principi del metodo GRADE pur non applicando in modo formale il metodo stesso. Secondo il metodo GRADE, rispetto alla forza, una raccomandazione può essere classificata come forte o debole.

Una **raccomandazione forte**, poiché espressione di prove di efficacia solide, si intende debba essere applicata alla grande maggioranza dei pazienti con le caratteristiche indicate.

Una **raccomandazione debole**, poiché espressione di un ampio grado di incertezza, si intende debba essere applicata a una popolazione selezionata. È, inoltre, necessario informare i pazienti o i genitori dei pazienti riguardo ai benefici e rischi attesi, esplorandone le aspettative e i valori e discutendo le possibili alternative.

Sono state considerate come riferimento le Raccomandazioni SIN pubblicate nel 2015, e a oggi in vigore, relative alla profilassi con palivizumab della infezione da RSV.

POSIZIONE DEL GRUPPO DI LAVORO REGIONALE

Premesso che si concorda che la GU n. 262 del 9 novembre 2017 e la Legge 648/96 definiscono le condizioni di rimborsabilità SSN di palivizumab nell'ambito delle quali ogni clinico può individuare la scelta terapeutica più appropriata per il singolo paziente e che tali condizioni sono riportate nel PT regionale per la prescrizione di palivizumab (Documento PTR n. 293, aggiornamento di otto-

bre 2018, allegato 1), rispetto ai diversi scenari per cui è prevista la rimborsabilità, il GdL ritiene che:

A. anche sulla base delle "Raccomandazioni sulla profilassi delle infezioni da RSV" della SIN 2015, attualmente in vigore, la profilassi con palivizumab sia **fortemente raccomandata**¹ (livello delle evidenze II, raccomandazione di tipo A) nelle seguenti categorie di pazienti:

- bambini nati con età gestazionale (EG) \leq 29 settimane, ed età inferiore o uguale a 1 anno all'inizio della stagione epidemica (indicazioni terapeutiche registrate + L. 648/96);
- bambini di età inferiore o uguale a 1 anno all'inizio della stagione epidemica affetti da displasia broncopolmonare e che abbiano ricevuto terapia medica - ossigeno, corticosteroidi, broncodilatatori, diuretici - nei 6 mesi precedenti l'inizio della stagione epidemica. In questi bambini, la profilassi nel 2° anno di vita è raccomandata quando hanno necessità di terapia medica in modo continuativo;
- bambini di età inferiore o uguale a 1 anno all'inizio della stagione epidemica con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa in cui sia presente scompenso cardiaco congestizio che necessita di terapia medica (diuretici, ACE-inibitori, farmaci inotropi). In questi bambini, la profilassi nel 2° anno di vita è raccomandata quando hanno necessità di terapia medica in modo continuativo;
- bambini di età inferiore o uguale a 1 anno all'inizio della stagione epidemica con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa in cui sia presente cianosi con saturazione sistemica inferiore a 90%. In questi bambini, la profilassi nel 2° anno di vita è raccomandata quando hanno necessità di terapia medica in modo continuativo;
- bambini di età inferiore o uguale a 1 anno all'inizio della stagione epidemica con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa in cui sia presente ipertensione polmonare. In questi bambini, la profilassi nel 2° anno di vita è raccomandata quando hanno necessità di terapia medica in modo continuativo;
- prosecuzione di profilassi post trapianto cardiaco in bambini di età inferiore o uguale a 1 anno all'inizio della stagione epidemica.

B. Per quanto riguarda la categoria di pazienti per cui esiste una differenza tra il PT AIFA 2016 e quello attualmente in vigore, ovvero i **bambini nati pretermine tra la 29° e la 35° settimana di età gestazionale e con età inferiore a 6 mesi all'inizio della stagione epidemica di RSV**:

considerato che la SIN sulla base della analisi della letteratura pubblicata:

- afferma che le prove di efficacia a sostegno di tale utilizzo non sono omogenee e “*appare pertanto difficile identificare una età gestazionale soglia*” rispetto alla quale distinguere il livello di rischio per ospedalizzazione da infezione da RSV;
- esprime di conseguenza una raccomandazione di forza B, basata su prove di efficacia di tipo IV, affermando che la profilassi con palivizumab per questa popolazione “*può essere considerata in presenza di condizioni di rischio che predispongano a infezioni severe e/o necessità di ospedalizzazione*”;

il GdL esprime una **raccomandazione debole**²:

la scelta terapeutica più appropriata in questa popolazione potrà essere considerata nel singolo paziente sulla base della valutazione clinica, in particolare in presenza di:

- displasia broncopolmonare definita come ossigeno-dipendenza a 36 settimane di età post-concezionale ed età inferiore ad 1 anno all’inizio della stagione epidemica;
- necessità di terapia con surfattante e/o ventilazione meccanica (> 48 ore);
- comorbilità (es. fibrosi cistica, sindrome delle ciglia immobili, deficit di alfa1-antitripsina, ...);

tenendo conto del contesto sociale e delle eventuali considerazioni emerse dal colloquio con i genitori.

C. Per quanto riguarda le seguenti condizioni, per cui la profilassi è rimborsata sulla base della L. 648/96:

- patologie neuromuscolari congenite con significativa debolezza muscolare e con tosse inefficace per l’eliminazione delle secrezioni entro il primo anno di vita;
- gravi malformazioni tracheo-bronchiali³ congenite entro il primo anno di vita;
- documentata immunodeficienza primitiva⁴ o secondaria⁵ entro il secondo anno di vita;

considerato che la SIN “*visto che la rarità di queste malattie rende impossibile condurre RCT sia rispetto al rischio di malattia grave da RSV che rispetto all’efficacia della eventuale profilassi con palivizumab*” esprime una raccomandazione di forza B, basata su prove di efficacia

di tipo V, affermando che “*nonostante la mancanza di solide evidenze scientifiche il parere degli esperti è che i pazienti affetti dalle suddette patologie si possono giovare della profilassi con il palivizumab durante la stagione epidemica*”,

il GdL concorda con il parere sopra riportato.

D. Il GdL sottolinea inoltre che, per tutte le categorie sopra considerate, la famiglia deve ricevere informazioni adeguate sulle misure comportamentali preventive da adottare per ridurre il rischio di infezione da RSV:

- evitare, compatibilmente con le proprie possibilità, i contatti che possono rappresentare una fonte di contagio (nidi, sale d’attesa e in generale luoghi affollati);
- non esporre il bambino a fumo passivo;
- vaccinare i bambini secondo il Calendario vaccinale pediatrico;
- promozione dell’allattamento al seno;
- adeguata igiene delle mani.

Allo scopo il GdL ha predisposto un Modulo informativo da consegnare ai genitori al momento della dimissione del bambino (*Box 1*).

NOTE

- [1] Secondo il metodo GRADE, una **raccomandazione forte**, poiché espressione di prove di efficacia solide, si intende debba essere applicata alla grande maggioranza dei pazienti con le caratteristiche indicate.
- [2] Secondo il metodo GRADE, una **raccomandazione debole**, poiché espressione di un ampio grado di incertezza, si intende debba essere applicata a una popolazione selezionata. Nella definizione della strategia terapeutica si dovrebbero considerare benefici e rischi attesi, esplorando le aspettative e i valori dei pazienti e discutendo con loro le possibili alternative.
- [3] Si intendono ricomprese le ernie diaframmatiche.
- [4] Documentata geneticamente o mediante certificazione dello specialista.
- [5] In corso di terapia sistemica che determini immunosoppressione o associata a neoplasia.

**Box 1 - CONSIGLI PER LA PREVENZIONE DELLE INFEZIONI RESPIRATORIE
NEI NEONATI A RISCHIO**

Gentili Genitori,

il neonato prematuro in generale presenta una maggiore recettività alle infezioni respiratorie, soprattutto durante il primo anno di vita e in particolare durante il periodo epidemico, che nel nostro Paese va orientativamente da ottobre a marzo. Tale rischio è aumentato in caso di convivenza con fratelli che frequentano la scuola o di frequentazione dell'asilo nido.

La prevenzione del contagio da virus respiratori, della loro diffusione e la limitazione della gravità dell'infezione passa per alcune norme di ordine igienico-ambientale il cui mancato rispetto aumenta il rischio di contrarre l'infezione.

Le principali raccomandazioni da osservare, soprattutto durante la stagione più a rischio, sono le seguenti:

- praticare una accurata igiene delle mani prima e dopo l'accudimento del bambino;
- evitare di portare il bambino in ambienti affollati;
- evitare/limitare il contatto con soggetti affetti da infezioni respiratorie;
- evitare l'esposizione del bambino al fumo passivo di sigaretta;
- sottoporre i conviventi del bambino a vaccinazione antinfluenzale.

Va inoltre ricordato che l'allattamento materno al seno costituisce un fattore protettivo nei confronti di tutte le infezioni, comprese quelle respiratorie.