

# Registrazione, rimborso e uso appropriato dei farmaci non sono sinonimi: il caso del palivizumab

ANTONIO ADDIS<sup>1</sup>, MAURIZIO BONATI<sup>2</sup>, FEDERICO MARCHETTI<sup>3</sup>

<sup>1</sup>Dipartimento di Epidemiologia, Regione Lazio, Roma

<sup>2</sup>Laboratorio per la Salute Materno Infantile, IRCCS - Istituto di Ricerche Farmacologiche Mario Negri, Milano

<sup>3</sup>UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna, AUSL della Romagna

*La diversa interpretazione delle prove di efficacia porta, a volte, a scelte differenti nella stesura dei documenti ufficiali a cui il medico fa riferimento per il corretto utilizzo di un farmaco. La prescrizione e la rimborsabilità del palivizumab (farmaco ad alto costo) per la prevenzione delle infezioni da virus respiratorio sinciziale sono oggetto di un continuo dibattito, con posizioni molto controverse tra le raccomandazioni ufficiali e le direttive, in termini di uso e rimborsabilità. Cerchiamo di fare un po' di chiarezza.*

Le indicazioni terapeutiche di un farmaco e i criteri per la sua rimborsabilità nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) dovrebbero teoricamente coincidere, poiché basati su criteri di efficacia, sicurezza e appropriatezza.

Purtroppo la realtà non è così semplice. Una molteplicità di fattori determinano il fatto che un farmaco sia presente in prontuario e che sia, in parte o totalmente, gratuito per il paziente. La registrazione è decisione del produttore, come pure definire/scegliere l'indicazione terapeutica associata alla richiesta di registrazione, per quanto documentata da prove di un rapporto beneficio/rischio positivo. Succede così che alcuni farmaci, a fronte degli stessi dati disponibili, siano presenti in alcune nazioni e non in altre, o che da alcune parti lo stesso farmaco sia utilizzabile per alcune indicazioni o fasce di età, mentre in altre nazioni lo sia per indicazioni o età diverse<sup>1</sup>. Nel corso del tempo la ricerca clinica può dimostrare l'efficacia e la sicurezza di un farmaco anche in condizioni più restrittive o al di fuori delle popolazioni di interesse rispetto a quelle per cui è stato originariamente registrato e messo sul mercato. Nonostante ciò, succede raramente che le Agenzie regolatorie e le stesse Aziende produttrici aggiornino

## DRUG REGISTRATION, REIMBURSEMENT AND PROPER USE ARE NOT SYNONYMS: THE PALIVIZUMAB CASE

(*Medico e Bambino* 2016;35:507-512)

### Key words

Respiratory syncytial virus, Palivizumab, Clinical trials, International guidelines

### Summary

Respiratory syncytial virus (RSV) is a common reason for hospitalization of infants. Data from clinical trials showed that palivizumab reduced RSV hospitalization rates for premature infants. However, according to different sources of information such as the Summary of Product Characteristics, (SPC) national and international guidelines (e.g., recommendations from Società Italiana di Neonatologia or from American Academy of Pediatrics), as to the criteria to be followed for reimbursements at national (Italian Medicine Agency's limitations) and regional level (recommendations from Regional Health Service), prescribers might find several discrepancies regarding the characteristics of subpopulations that may benefit from this treatment. Different indications have been analysed taking into account the most recent available evidence regarding the efficacy and safety of the palivizumab. Furthermore, over the years, the collected epidemiological data regarding the risk of RSV hospitalization have helped to define the paediatric patients for whom the drug produces the best benefits.

tempestivamente in questo senso le schede tecniche dei medicinali. Ciò ha allungato la lista dei farmaci prescritti al di fuori delle indicazioni riportate nella scheda tecnica (*off-label*). Situazione frequente in pediatria non solo in Italia<sup>2</sup>.

In questo contesto, il "caso" palivizumab è un buon esempio per esplicitare il percorso, spesso lungo e travagliato, tra ricerca clinica, bisogni terapeutici, attività regolatoria e mercato.

Il palivizumab (*Synagis*) è diventato disponibile in Italia nel 1999 per "la prevenzione di gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione, provocate dal virus respiratorio sinciziale (VRS) in bambini ad alto rischio di VRS". L'attuale prezzo al pubblico di un flacone di 50 mg di palivizumab è di 899,24 € (IVA compresa) e di 544,86 € prezzo *ex factory* (IVA esclusa)<sup>3</sup>. L'indicazione terapeutica riportata nella scheda tecnica è esplicita

nell'indicare che il target dell'anticorpo monoclonale palivizumab è il virus VRS (un RNA-virus, di cui l'uomo è il solo ospite, scoperto nel 1956), mentre risulta vaga e generica la popolazione target beneficiaria (*"bambini ad alto rischio di VRS"*).

In base ai dati di epidemiologia clinica possiamo ipotizzare che la popolazione target sia costituita da bambini nati prematuri con broncodisplasia, neonati e bambini che nei primi anni di vita necessitano di ossigenoterapia, bambini con cardiopatie congenite gravi, bambini con immunodeficienze, bambini che possono contrarre una bronchiolite grave che richiede un'ospedalizzazione<sup>4</sup>. La dimensione della frequenza di questi fattori di rischio, sia singolo che in associazione, insieme alle caratteristiche rilevanti dei pazienti, necessita ancora di ulteriori conoscenze affinché anche le indicazioni terapeutiche del palivizumab possano essere più precise e accurate.

Ma che succede in Italia per la prevenzione del VRS nei bambini ad alto rischio di infezione? Per rispondere alla domanda, a partire dalle prove di efficacia che hanno portato alla registrazione del farmaco abbiamo confrontato le indicazioni terapeutiche approvate e presenti nelle schede tecniche con le raccomandazioni più recenti riportate nelle linee guida (LG) nazionali e internazionali. Inoltre, in questo esercizio, abbiamo considerato anche le decisioni che l'acquirente pubblico, il SSN, ha assunto rispetto al rimborso del farmaco sia a livello nazionale che regionale.

### LE EVIDENZE A SOSTEGNO DELLA REGISTRAZIONE

La disponibilità sul mercato nazionale è stata possibile a seguito di una registrazione europea concessa sulla base di dati che mostrano un'efficacia nel ridurre l'incidenza dell'ospedalizzazione legata al VRS. In particolare, in uno studio clinico controllato con placebo nella profilassi del VRS (studio IMPact-RSV<sup>5</sup>) effettuata su 1502 bambini prematuri (prima delle 35 settimane) e con broncodisplasia (1002 palivi-

zumab; 500 placebo), 5 dosi mensili di 15 mg/kg sono risultate efficaci nel ridurre l'ospedalizzazione per infezione di VRS del 55% vs il 10,6% osservato nel gruppo placebo, con una riduzione del rischio assoluto pari al 5,8%. Il numero di pazienti da trattare necessario per prevenire una ospedalizzazione è pertanto pari a 17<sup>5</sup>. Va comunque precisato che la gravità dell'infezione da VRS in bambini ospedalizzati, nonostante la profilassi con palivizumab, non si è ridotta in termini percentuali né per quanto riguarda i giorni di degenza in terapia intensiva né per i giorni di ventilazione meccanica assistita.

Un secondo studio randomizzato, in doppio cieco e verso placebo, è stato condotto successivamente su 1287 bambini con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa<sup>6</sup>. Anche in questo caso è stata registrata una riduzione del rischio assoluto di ospedalizzazione significativa (4,4%). La durata totale di giornate di ospedalizzazione e il numero di giorni in ossigenoterapia sono stati inferiori nel gruppo trattato con palivizumab. Tuttavia le differenze osservate erano in media di meno di un giorno per neonato. Inoltre, le percentuali di interventi cardiaci anticipati rispetto a quanto pianificato sono risultate simili tra i due gruppi.

Una metanalisi del 2013 di tutti gli studi randomizzati pre-registrativi<sup>7</sup> e alcuni studi post-marketing hanno confermato l'efficacia del palivizumab nel ridurre il rischio di ospedalizzazione associato al virus VRS<sup>8-12</sup>.

Sulla base quindi delle prove sopra sintetizzate il palivizumab è attualmente registrato in Europa con le seguenti indicazioni terapeutiche:

*Prevenzione di gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione, provocate da VRS in bambini ad alto rischio di malattia VRS:*

- *bambini nati con età gestazionale uguale o inferiore alle 35 settimane e con un'età inferiore ai 6 mesi al momento dell'inizio dell'epidemia stagionale da VRS;*
- *bambini di età inferiore ai 2 anni che sono stati trattati per displasia broncopolmonare negli ultimi 6 mesi;*

- *bambini di età inferiore ai 2 anni con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa.*

### LE NUOVE LINEE GUIDA NAZIONALI E INTERNAZIONALI

Nel corso degli anni il tasso di ospedalizzazione per qualsiasi causa legato alla diagnosi di bronchiolite è generalmente diminuito nei bambini sotto i 2 anni. In particolare negli USA tra il 2000 e il 2009 si è osservata una riduzione dal 17,9 al 14,9 per 1000 persone/anno<sup>13</sup>.

Allo stesso tempo negli ultimi anni si sono resi disponibili nuovi dati riguardo alla stagionalità del VRS, alla farmacocinetica del palivizumab, all'effetto dell'età gestazionale e ad altri fattori di rischio associati all'ospedalizzazione da VRS, la mortalità e morbilità di bambini esposti al virus e alla sua profilassi. In particolare, sulla base dei dati raccolti attraverso grandi database è stato possibile verificare meglio il rischio di ospedalizzazione rispetto all'età gestazionale e quindi definire meglio il grado di prematurità nel quale intervenire eventualmente con il palivizumab. Alla luce di queste informazioni l'*American Academy of Pediatrics* (AAP) ha rivisto le sue raccomandazioni rispetto ai più importanti fattori che dovrebbero essere alla base della scelta prescrittiva del palivizumab nella profilassi del VRS nei bambini più fragili, ridefinendone i limiti<sup>14</sup>.

Le nuove LG americane e la discussione scientifica sui dati di efficacia del farmaco nella pratica clinica hanno indotto anche le Società scientifiche italiane a stilare raccomandazioni. I documenti a disposizione del prescrittore sono: la scheda tecnica, le raccomandazioni d'uso delle LG che permettono di definire meglio come e cosa fare per utilizzare il medicinale, gli atti regolatori nazionali e regionali (*Tabella*).

### L'AUTORIZZAZIONE AL RIMBORSO

Sino al maggio 2015 il farmaco veniva acquistato direttamente da molti ospedali, quando l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha deciso di autorizza-

**LE DIVERSE RACCOMANDAZIONI PER LA PROFILASSI CON PALIVIZUMAB A CONFRONTO**

	Scheda tecnica	Piano terapeutico 2015 <sup>3</sup>	AAP 2014 <sup>14</sup>	SIN Italia 2015 <sup>15</sup>	SIN Lombardia 2015 <sup>16</sup>	SIN FVG 2015 <sup>17</sup>	Linee di indirizzo Regione Veneto 2015 <sup>18</sup>
Prematurità (età gestazionale)	≤35 settimane <sup>a</sup>	≤35 settimane <sup>a</sup>	<29 settimane <sup>b</sup>	<35 settimane <sup>a</sup> <29 settimane <sup>b</sup>	<29 settimane <sup>b</sup>	<29 settimane <sup>b</sup>	<31 settimane <sup>a</sup> <29 settimane <sup>a</sup>
Displasia broncopolmonare	<2 anni	<2 anni <sup>c</sup>	<1 anno <sup>e</sup> <2 anni <sup>c</sup>	<1 anno <2 anni <sup>c</sup>	<2 anni <sup>c</sup>	<1 anno <sup>e</sup> <2 anni <sup>c</sup>	<1 anno <2 anni <sup>c</sup>
Malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa	<2 anni	<2 anni <sup>d</sup>	<1 anno	<1 anno	≤ 2 anni	<1 anno	<1 anno <2 anni <sup>f</sup>
Fibrosi cistica	No	No	No	Sì	<sup>f</sup>	<2 anni <sup>f</sup>	No
Sindrome di Down	No	No	No	Sì	<sup>f</sup>	No	No
Ernia diaframmatica congenita	No	No	No	Sì	<sup>f</sup>	No	No
Patologie neuromuscolari congenite	No	No	<1 anno <sup>f</sup>	Sì	<sup>f</sup>	<1 anni <sup>f</sup>	No
Gravi malformazioni congenite (trapianto)	No	Post-trapianto cardiaco	<1 anno <sup>f</sup>	Post trapianto polmonare	<sup>f</sup>	<1 anni <sup>f</sup>	No
Immunodeficienze primitive o secondarie	No	No	<2 anni <sup>f</sup>	Sì	<sup>f</sup>	<2 anni	No

<sup>a</sup>Età inferiore ai 6 mesi al momento dell'inizio dell'epidemia stagionale da VRS; <sup>b</sup>Età inferiore ai 12 mesi al momento dell'inizio dell'epidemia stagionale da VRS; <sup>c</sup>Che abbiano ricevuto terapia medica (ossigeno, corticosteroidi, broncodilatatori, diuretici) nei 6 mesi precedenti l'inizio della stagione epidemica; <sup>d</sup>Presenza di uno o più dei seguenti fattori: scompenso cardiaco congestizio che necessita di terapia medica (diuretici, ACE inibitori, farmaci inotropi); cianosi con saturazione sistemica inferiore a 90%; ipertensione polmonare; <sup>e</sup>Età gestazionale <32 settimane; <sup>f</sup>Da valutare caso per caso in base alla gravità.

Trattamenti off-label

Tabella

re il rimborso del farmaco da parte del SSN classificandolo in fascia A e associandolo a un piano terapeutico<sup>3</sup>. Quest'ultimo è uno strumento regolatorio che viene adottato quando si vogliono identificare, all'interno delle indicazioni terapeutiche autorizzate, alcune limitazioni cliniche specifiche che condizionano il rimborso. In realtà, in questo caso la Commissione Tecnico-Scientifica dell'AIFA ha solo precisato meglio alcune condizioni già presenti nelle indicazioni terapeutiche autorizzate senza per questo produrre delle vere e proprie limitazioni. L'unica eccezione riguarda i bambini con gravi malformazioni congenite in cui è necessaria una prosecuzione della profilassi post-trapianto cardiaco. Di fatto, quindi, il SSN ha adottato per intero quanto stabilito dalla scheda tecnica con addirittura un allargamento *off-label*.

In questo scenario non aiutano le raccomandazioni provenienti dalle LG nazionali che, come riassunto nella *Tabella*, sono a volte più vicine alla scheda tecnica, mentre in altri casi riprendono le raccomandazioni dell'AAP. A ciò si aggiungono le ulteriori differenze poste dalle interpretazioni regionali, sia per quanto riguarda le LG sia per

quanto concerne la regolamentazione degli acquisti consentiti agli ospedali del SSN (vedi il caso delle Linee di indirizzo della Commissione regionale del Veneto). È chiaro che il prescrittore che si trova a dover scegliere come e quando optare per l'uso del farmaco non può che rimanere disorientato, non capendo quanto le scelte di includere o escludere una certa sottopopolazione derivino dal mero tentativo di risparmio o dalle evidenze scientifiche disponibili. Inoltre è irrazionale che un farmaco risulti *off-label* in una Regione e non lo sia in un'altra.

**Prematurità**

Il confronto tra differenti LG, fatte anche da gruppi appartenenti alla stessa Società scientifica, mostra che vi sono pareri discordanti sull'identificazione di un *cut-off* di età gestazionale cui raccomandare la profilassi con il palivizumab. L'analisi di alcune coorti importanti di bambini nati prematuri mostra che il tasso di ospedalizzazione legato al VRS aumenta in modo significativo nei nati pretermine prima delle 29 settimane di vita. In base a queste evidenze l'AAP non ne raccomanda l'impiego oltre le 29 settimane di età gestazionale.

Le LG stilate dalla Società Italiana di Neonatologia<sup>15</sup> sono meno restrittive, sebbene le sezioni regionali di Emilia Romagna, Lombardia<sup>16</sup> e Friuli Venezia Giulia<sup>17</sup> pongono come limite le 29 settimane. Infine, le linee di indirizzo adottate dalla Regione Veneto e dalla sua Commissione Tecnica Regionale Farmaci raccomandano l'impiego di palivizumab tra la 29<sup>a</sup> e la 31<sup>a</sup> settimana solo nei bambini di 6 mesi al momento dell'inizio dell'epidemia stagionale di VRS (ottobre-aprile) in presenza di condizioni di rischio che predispongano a infezioni e/o necessità di ospedalizzazione<sup>18</sup>. La determina AIFA prevede la rimborsabilità del prodotto per i nati prima della 35<sup>a</sup> settimana e che abbiano fino a 6 mesi all'inizio della stagione epidemica. Secondo quanto riportato dalle linee guida AAP, una profilassi di 5 dosi di palivizumab a 15 mg/kg/dose è capace di assicurare per più di 6 mesi una concentrazione plasmatica superiore a quella necessaria a una corretta copertura. Per i bambini che nascono durante la stagione del VRS è possibile utilizzare un numero inferiore alle 5 dosi mensili possibili. Al contrario, non è raccomandata una profilassi che superi le 5 dosi.

## Displasia broncopolmonare

Si registra un consenso generale nel raccomandare la profilassi con palivizumab nei bambini con diagnosi di displasia broncopolmonare nel primo anno di vita. I dati di efficacia in questa popolazione di bambini derivano dal *trial* registrativo IMPact-RSV che ha incluso 762 bambini pretermine con displasia broncopolmonare<sup>5</sup>. La prosecuzione della profilassi nel secondo anno viene prevista da alcuni solo nei casi in cui venga ritenuta necessaria nei sei mesi precedenti l'inizio della stagione epidemica la terapia medica: nello specifico in coloro che ricevono ossigeno, broncodilatatori, diuretici o terapia cronica con steroidi. Le raccomandazioni dell'AAP risultano in questo caso le più stringenti, limitando la profilassi solo ai bambini pretermine (<32 settimane) che necessitino di più del 28% di ossigeno almeno per i primi 28 giorni dopo la nascita. La profilassi nel secondo anno di vita può nuovamente essere effettuata solo se richiesta la terapia medica di supporto (*Tabella*). Anche in questo caso osserviamo come i limiti dettati dalla scheda tecnica e dai termini del rimborso risultino i più ampi, se confrontati con quelli delle LG nazionali o dalle linee di indirizzo delle Commissioni regionali che regolano l'acquisto dei farmaci ospedalieri (*Tabella*).

## Malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa

La raccomandazione all'uso del palivizumab in questi bambini si basa principalmente sullo studio randomizzato in doppio cieco verso placebo del 2003 supportato dall'Azienda produttrice del farmaco<sup>6</sup>. Il *trial* con 1287 bambini (638 palivizumab e 648 placebo) di età inferiore ai 2 anni e con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa ha mostrato una riduzione nel tasso di ospedalizzazione per VRS nei trattati (5,3%) vs il gruppo placebo (9,7%). Nel corso dei 4 anni di studio, in sostanza, sono stati registrati 29 casi in meno di ospedalizzazione da VRS nel gruppo dei pazienti trattati. La profilassi con il farmaco è apparsa meno efficace nei bambini con cardiopatia cianotica rispetto a quelli con car-

diopatia acianotica. Nonostante il *trial* abbia arruolato una coorte considerevole di pazienti, la potenza non era adeguata per permettere di rilevare differenze tra i diversi sottogruppi. Una serie di analisi retrospettive di grandi database ha convinto l'AAP a non raccomandare oltre i 12 mesi di età la profilassi con il farmaco<sup>14</sup>.

## Altre patologie e utilizzo off-label

Alcuni Autori hanno provato nel tempo a verificare l'efficacia della profilassi con palivizumab nei bambini con fibrosi cistica e sindrome di Down. I risultati non sono apparsi favorevoli<sup>19,22</sup>. In generale l'incidenza di ospedalizzazione da VRS nei bambini con fibrosi cistica sembra poco comune e comunque non differente dagli altri bambini. La stessa AAP invita a valutare caso per caso il possibile uso della profilassi nei bambini al di sotto dell'anno di vita che abbiano anomalie polmonari o patologie neuromuscolari con significativa debolezza muscolare e con tosse inefficace per l'eliminazione delle secrezioni. Fino ai 24 mesi di età è possibile inoltre considerare i casi di documentata immunodeficienza primitiva o secondaria.

Nonostante i risultati di alcuni recenti studi, ognuna di queste ultime raccomandazioni rientra nell'ambito di un utilizzo *off-label*, non essendo contemplata nella scheda tecnica del farmaco: il palivizumab deve essere quindi somministrato sotto la responsabilità del medico prescrittore e previo consenso informato.

La *Tabella* mostra come, anche in questo caso, le posizioni delle Società scientifiche e degli Enti regolatori differiscano tra loro.

Secondo quanto anticipato da un recente comunicato stampa AIFA, la Commissione Consultiva Tecnico-Scientifica della stessa Agenzia sembrerebbe orientata a rispondere positivamente alla richiesta della Società Italiana di Neonatologia di ampliare l'accesso al trattamento con palivizumab prevedendo l'inserimento di tale trattamento nell'elenco istituito ai sensi della Legge n. 648/96 per ulteriori fasce di popolazione pediatrica, con l'erogazione a totale carico del SSN<sup>23</sup>. In

particolare, l'inserimento del palivizumab in questa lista di farmaci speciali garantirebbe la rimborsabilità a carico del SSN e il trattamento per i bambini:

- entro il primo anno di vita affetti da patologie neuromuscolari congenite con significativa debolezza muscolare e con tosse inefficace per l'eliminazione delle secrezioni;
- ai bambini entro il primo anno di vita con gravi malformazioni tracheo-bronchiali congenite;
- ai bambini entro il secondo anno di vita con documentata immunodeficienza primitiva o secondaria<sup>23</sup>.

## CONCLUSIONI

Il caso palivizumab serve innanzitutto a mostrare la complessità e la varietà di interpretazioni dei dati di efficacia e sicurezza tra il mondo regolatorio e le società scientifiche. Ancora una volta la soluzione di queste controversie può trovare un "equilibrio decisionale" che dovrebbe basarsi su una lettura condivisa delle prove di efficacia e sicurezza, con il migliore livello di evidenza, e con un favorevole rapporto tra i benefici, i rischi e i costi del trattamento.

È interessante notare come la lettura congiunta di tutti questi documenti che dovrebbero aiutare la scelta del medico, li caratterizzi tutti per la loro incompletezza. Tuttavia, i risultati dell'esercizio di confronto svolto indicano un consenso sulle sottopopolazioni su cui porre l'attenzione per un potenziale trattamento preventivo con palivizumab:

1. prematurità inferiore alle 29 settimane di età gestazionale;
2. displasia broncopolmonare nei bambini al di sotto di un anno con proseguimento nel secondo solo in quelli sottoposti a terapia medica;
3. malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa nei bambini sotto l'anno di età;
4. alcune patologie neuromuscolari congenite nei bambini sotto l'anno;
5. alcuni gravi quadri malformativi congeniti nei bambini sotto l'anno;
6. immunodeficienza primitiva o secondaria nei bambini sotto i due anni.

### MESSAGGI CHIAVE

- Il palivizumab è un farmaco capace di ridurre il tasso di ospedalizzazione legato al VRS nei nati prematuri.
- Il suo uso appropriato passa per la corretta individuazione delle sottopopolazioni di neonati a cui la profilassi può offrire un effettivo vantaggio terapeutico.
- L'età gestazionale individuata nella scheda tecnica del farmaco differisce da quelle individuate dalle linee guida nazionali e internazionali.
- Vi sono ulteriori sottopopolazioni di neonati "fragili" in cui la scheda tecnica del farmaco, i limiti dettati per il rimborso da parte del SSN e le raccomandazioni da linee guida di Società scientifiche differiscono.
- La diversa interpretazione delle prove di efficacia porta a scelte differenti nella stesura dei documenti ufficiali a cui il prescrittore fa riferimento per il corretto utilizzo di un farmaco.
- L'individuazione di un consenso di sottopopolazioni su cui porre l'attenzione per un potenziale trattamento preventivo con palivizumab passa attraverso un'analisi critica delle diverse raccomandazioni rispetto alle prove di efficacia e sicurezza più recenti.

Mentre i primi tre punti rappresenterebbero una limitazione delle indicazioni tecniche approvate, gli altri permetterebbero al paziente, una volta approvati dall'AIFA, di ottenere il farmaco a carico del SSN nonostante l'indicazione non sia inclusa nella scheda tecnica. Si tratta comunque di un equilibrio che risulta dalla lettura congiunta delle indicazioni e delle prove di efficacia più recenti. Nel complesso, l'individuazione di una corretta età gestazionale in cui può essere effettivamente utile usare il medicinale rimane il punto centrale, vista l'ampia variabilità riportata tra le diverse raccomandazioni (Tabella). Recentemente è stata pubblicata su *Pediatrics* una ampia sorveglianza, condotta negli Stati Uniti, sulle ospedalizzazioni per bronchiolite dei bambini con età gestazionale tra 29 e 36 settimane, senza fattori di rischio, associata al-

l'utilizzo del palivizumab<sup>24</sup>. Tra i neonati di età gestazionale tra la 29<sup>a</sup> e la 32<sup>a</sup> settimana, l'uso del palivizumab è stato associato a tassi di ospedalizzazione lievemente ridotti per infezione da VRS (3,1% vs 5,0%,  $p=0,04$ ), ma è stato osservato un aumento delle ospedalizzazioni per bronchiolite da infezioni non associate al VRS (3,3% vs 1,9%,  $p=0,05$ ). Non sono state osservate differenze significative sulle ospedalizzazioni per i bambini nati oltre la 33<sup>a</sup> settimana di età gestazionale. L'editoriale<sup>25</sup> che accompagna il lavoro ribadisce che i risultati dello studio di Farber e coll.<sup>24</sup> rafforzano le raccomandazioni dell'AAP<sup>14</sup> formalizzate nel 2014.

Nel frattempo il brevetto del farmaco sta per scadere e formulazioni generiche più economiche potrebbero essere disponibili. Lo sviluppo di un vaccino materno anti-VRS è da tempo allo studio ma i 51 (!) candidati risultano al momento essere solo promettenti, e non permettono di capire se potranno risolvere la prevenzione delle infezioni nei nati pretermine. Sono in corso di sviluppo anche anticorpi monoclonali *long-lasting*, ma, anche in questo caso, ci vorrà ancora del tempo. Oggi mancano ancora adeguati studi sul rapporto costo/beneficio e costo/efficacia, così come studi sul dosaggio minimo efficace<sup>26</sup>. Rimangono quindi ancora diverse aree di incertezza per rendere più razionale l'impiego del palivizumab per la prevenzione delle infezioni da VRS nei bambini ad alto rischio.

**Conflitto di interesse:** nessuno

**Indirizzo per corrispondenza:**  
Antonio Addis  
e-mail: [a.addis@deplazio.it](mailto:a.addis@deplazio.it)

### Bibliografia

1. Clavenna A, Reale L, Piovani D, Bonati M. Psicofarmaci in età adolescenziale. Rivista Sperimentale di Freniatria 2016;CXL(2):79-101.
2. Frattarelli DA, Galinkin JL, Green TP, et al. Off-label use of drugs in children. American Academy of Pediatrics Committee on Drugs. Pediatrics 2014;133(3):563-7.
3. Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 15 maggio 2015. Riclassificazione del medicinale per uso umano «Synagis», ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537. (Determina n. 604/2015). (15A04043) GU Serie Generale n.124 del 30-5-2015.
4. Public Health England. Respiratory syncytial virus. Green Book Chapter 27a. Respiratory syncytial virus. <http://www.gov.uk/government/organisations/public-health-england/series/immunisation-against-infections-diseases-the-green-book>.
5. 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;102(3 Pt 1):531-7.
6. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al.; Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. J Pediatr 2003;143(4):532-40.
7. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. Cochrane Database Syst Rev 2013;(4): CD006602.
8. Frogel MI, Nerwen C, Cohen A, VanVeldhuisen P, Harrington M, Boron M; Palivizumab Outcomes Registry Group. Prevention of hospitalization due to respiratory syncytial virus: results from the Palivizumab Outcomes Registry. J Perinatol 2008;28(7):511-7.
9. Meissner HC, Long SS; American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. Pediatrics 2003;112(6 Pt 1):1447-52.
10. Sorrentino M, Powers T. Effectiveness of palivizumab: evaluation of outcomes from the 1998 to 1999 respiratory syncytial virus season. The Palivizumab Outcomes Study Group. Pediatr Infect Dis J 2000;19(11):1068-71.
11. Oh PI, Lanctôt KL, Yoon A, et al.; Compass Investigators. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes. Pediatr Infect Dis J 2002;21(6):512-8.
12. Mitchell I, Tough S, Gillis L, Majaesic C. Beyond randomized controlled trials: a "real life" experience of respiratory syncytial virus infection prevention in infancy with and without palivizumab. Pediatr Pulmonol 2006;41(12):1167-74.
13. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DF, Mansbach JM, Camargo CA Jr. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. Pediatrics 2013;132(1):28-36.
14. American Academy of Pediatrics, Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and

young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics* 2014;134(2):415-20.

15. Bollani L, Baraldi E, Chirico G, et al. (a cura di) per la Società Italiana di Neonatologia Raccomandazioni sulla profilassi dell'infezione da virus respiratorio sinciziale (VRS) con il palivizumab. Milano: Biomedica Eds, 2015. [http://www.neonatologia.it/upload/2314\\_Raccomandazioni\\_VRSdef.pdf](http://www.neonatologia.it/upload/2314_Raccomandazioni_VRSdef.pdf).

16. SIN Lombardia - Documento di indirizzo della SIN-Sezione Lombarda per la profilassi dell'infezione da Virus Respiratorio Sinciziale con palivizumab. Milano, 2013. [http://backoffice.neonatologia.it/upload/2439\\_lettera%20per%20Regione%20Lombardia%20Palivizumab.pdf](http://backoffice.neonatologia.it/upload/2439_lettera%20per%20Regione%20Lombardia%20Palivizumab.pdf).

17. AA.VV. Protocollo regionale 2015 per l'utilizzo del palivizumab a cura della Società Italiana di Neonatologia-Sezione Friuli Venezia Giulia. [http://backoffice.neonatologia.it/upload/2238\\_PROTO%20RSV%20SIN%2010%20a](http://backoffice.neonatologia.it/upload/2238_PROTO%20RSV%20SIN%2010%20a)

go%202015.pdf.

18. Commissione Tecnica Regionale Farmaci Linee di indirizzo per l'impiego del medicinale Synagis (palivizumab) nella Regione del Veneto. [http://bur.regione.veneto.it/BurVServices/pubblica/Download.aspx?name=4\\_Allegato\\_DDR\\_4\\_12-01-2016\\_316357.pdf&type=7&storico=False](http://bur.regione.veneto.it/BurVServices/pubblica/Download.aspx?name=4_Allegato_DDR_4_12-01-2016_316357.pdf&type=7&storico=False).

19. Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ, McKoy NA. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev* 2012;(2):CD007743.

20. Giebels K, Marcotte JE, Podoba J, et al. Prophylaxis against respiratory syncytial virus in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2008;43(2):169-74.

21. Winterstein AG, Eworuke E, Xu D, Schuler P. Palivizumab immunoprophylaxis effectiveness in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2013;48(9):874-84.

22. Cohen AH, Boron ML, Dingivan CA.

Phase IV study of the safety of palivizumab for prophylaxis of RSV disease in children with cystic fibrosis. *Proc Am Thorac Soc* 2005;2:A178.

23. AIFA. Trattamenti per prevenzione affezioni respiratorie pediatriche a breve in elenco 648/96. <http://www.agenziafarmaco.gov.it/content/aifa-trattamenti-prevenzione-affezioni-respiratorie-pediatriche-breve-elenco-64896>.

24. Farber HJ, Buckwold FJ, Lachman B. Observed Effectiveness of Palivizumab for 29-36 Week Gestation Infants. *Pediatrics* 2016;138(2):e20160627.

25. Carrie L. Byington, Flor M. Munoz. Palivizumab Prophylaxis for Healthy Preterm Infants: More Data Supporting American Academy of Pediatrics Guidelines. *Pediatrics* 2016;138(2):e20161494.

26. Caldwell NA, Townsend C. Where are we with RSV prophylaxis? *Arch Dis Child Educ Pract Ed* 2016;101(1):38-42.