

Commissione Regionale Farmaco
(D.G.R. 1209/2002)

Documento relativo a:

PALIVIZUMAB (Synagis)

Ottobre 2004

Palivizumab (Synagis)

Indicazioni registrate

Il Synagis è indicato nella prevenzione di gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione, provocate dal virus respiratorio sinciziale (VRS) in bambini ad alto rischio di malattia VRS:

1. 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;
2. bambini di età inferiore ai 2 anni trattati per displasia broncopolmonare negli ultimi 6 mesi;
3. bambini di età inferiore ai 2 anni con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa.

Trattamento di riferimento disponibile per la patologia elencata

L'unica opzione terapeutica precedentemente disponibile era rappresentata da IG umane anti-VRS per uso endovenoso (RespiGam, farmaco non disponibile in Italia). Le LG internazionali e nazionali presentano raccomandazioni più o meno restrittive rispetto alle casistiche studiate.

Evidenze disponibili per il farmaco in oggetto e loro trasferibilità

Le infezioni da VRS, essenzialmente la bronchiolite acuta, sono frequenti nei neonati, ma raramente sono gravi, eccetto che in certi gruppi a rischio. Nei neonati senza fattori di rischio circa l'1% delle bronchioliti portano a ospedalizzazione. Questa percentuale aumenta, fino al 25%, nei grandi prematuri, nei neonati con displasia broncopolmonare o con cardiopatia congenita¹.

Gli studi clinici attualmente disponibili per il palivizumab e per le IG umane anti-VRS sono stati condotti verso placebo con endpoint primario rappresentato dalla efficacia della profilassi nel ridurre l'incidenza di ospedalizzazione da VRS.

Indicazioni terapeutiche 1 e 2: lo studio IMPACT² è stato eseguito su 1502 neonati prematuri con età gestazionale non superiore di 35 settimane (in oltre l'80% dei casi si trattava di neonati con età gestazionale \leq 32 settimane) con meno di 6 mesi di vita e neonati di età inferiore a 2 anni con anamnesi di broncodisplasia. Il palivizumab ha ridotto l'incidenza di ospedalizzazione per infezione da VRS del 5,8% (in termini assoluti la percentuale di ospedalizzati è passata dal 4,8% per il farmaco rispetto a 10,6% per il placebo), senza mostrare differenze fra farmaco e placebo sui rischi di complicanze maggiori (decessi 0,4% rispetto a 1% con placebo), e sulla necessità di ventilazione assistita (0,7% rispetto a 0,2% con placebo).

Indicazioni terapeutiche 3: il trial CARDIAC³, ha incluso 1287 neonati di età inferiore a 2 anni, con cardiopatia congenita emodinamicamente significativa mai operata o parzialmente corretta dalla chirurgia. Nel periodo a maggior rischio di infezione da VRS, i neonati randomizzati hanno ricevuto 5 iniezioni intramuscolari pari a 15mg/kg di palivizumab o placebo. La mortalità, a 150 giorni dalla randomizzazione non è risultata statisticamente differente tra i gruppi (3,3% rispetto a 4,2%). Il tasso di ospedalizzazione per infezione da VRS è stato inferiore con il palivizumab (5,3% rispetto a 9,7%; $p=0,003$). La durata totale di giornate di ospedalizzazione e il numero di giorni in ossigenoterapia sono stati inferiori nel gruppo trattato con palivizumab, ma le differenze erano in media meno di un giorno per neonato. Le percentuali di ricovero in terapia intensiva e il numero di neonati trattati con ventilazione meccanica non sono stati differenti tra i due gruppi.

È stata inoltre condotta un'analisi per sottogruppi, non programmata prima dello studio, stratificando la popolazione in:

1. portatori di cardiopatie congenite cianogene (atresia polmonare con o senza difetto del setto interventricolare, tetralogia di Fallot, ventricolo unico, atresia della tricuspide, ventricolo dX a doppia uscita con trasposizione dei grossi vasi, anomalia di Ebstein, D trasposizione dei grossi vasi con o senza difetto interventricolare con o senza stenosi della polmonare),
2. portatori di cardiopatie congenite non cianogene.

Solo nel gruppo 2 la differenza nel tasso di ospedalizzazione per VRS è risultata statisticamente significativa (5% del farmaco rispetto a 11,8% del placebo) mentre non lo è stata nel gruppo 1 (5,6% rispetto a 7,9%), nonostante la numerosità dei due gruppi stratificati fosse simile.

Conseguenze del nuovo trattamento

I dati attualmente disponibili mostrano che il beneficio terapeutico, seppure limitato, del trattamento con palivizumab riguarda:

- i nati prematuri a meno di 32 settimane di gestazione e con meno di 6 mesi di età;
- i neonati di età inferiore a 2 anni trattati per broncodisplasia negli ultimi sei mesi;
- i neonati affetti da cardiopatia congenita con persistenza di problemi emodinamici.

Non c'è accordo fra i clinici sul fatto che la prematurità in assenza di problemi respiratori debba essere necessariamente considerata un elemento facilitante un'infezione grave da VRS.

In conclusione, la Commissione Regionale del Farmaco raccomanda di utilizzare il farmaco sulla base di una valutazione clinica caso per caso che consideri le evidenze esistenti ed il quadro clinico del singolo paziente.

Bibliografia

1. Prescrire Rédaction. Nouvelle indication: une réduction modérée du risque d'hospitalisation. *Rev Prescrire* 2004;24(254):657 *Pediatrics* 1998;102(3 Pt 1):531-7.
2. 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):648-51.
3. Feltes-TF et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *Journal of Pediatrics*. 2003; 143(4): 532-540.

Documento approvato dalla CRF nella seduta del 21 ottobre 2004