



Palivizumab nella profilassi stagionale delle infezioni da virus respiratorio sinciziale

a cura del Gruppo di Lavoro regionale

Ottobre 2018

Doc PTR n. 315

Recepito con determina n. 19842 del 28/11/2018

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

Gruppo di Lavoro regionale

Rosina Alessandroni UO Neonatologia AOU Policlinico Sant'Orsola di Bologna

Gina Ancora UTIN Rimini AUSL Romagna

Alberto Berardi UO Neonatologia AOU Policlinico di Modena

Luca Casadio UO Pediatria e Neonatologia Ravenna AUSL Romagna

Francesco Di Dio UO Pediatria AUSL Reggio Emilia - ASMN

Giacomo Faldella UO Neonatologia AOU Policlinico Sant'Orsola di Bologna

Gianpaolo Garani UO Neonatologia AOU Sant'Anna di Ferrara

Giancarlo Gargano UO Pediatria AUSL Reggio Emilia - ASMN

Angela Lanzoni UO Pediatria AUSL Imola

Federico Marchetti UO Pediatria Ravenna AUSL Romagna

Licia Raimondi UO Neonatologia AOU Sant'Anna di Ferrara

Fabrizio Sandri UO Neonatologia AUSL Bologna

Marcello Stella UO Pediatria e Terapia intensiva pediatrica-neonatale Cesena AUSL Romagna

Silvia Vandini UO Pediatria AUSL Imola

Anna Maria Marata Farmacologo clinico, Servizio Assistenza Territoriale RER – Coordinatore CRF

Roberta Giroladini Farmacista, Servizio Assistenza Territoriale RER

Premessa.

Il Gruppo di Lavoro (GdL) della Regione Emilia Romagna 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 è emersa 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 Piano terapeutico (PT) per la prescrizione di palivizumab in regime SSN (GU n. 124 del 30.05.2015) in concomitanza con la 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, ad 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 che la SIN raccomandano di prendere in considerazione la profilassi solo se sono presenti condizioni che predispongono ad 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 per le indicazioni di palivizumab inserite in L. 648/96 e per i bambini affetti da displasia broncopolmonare di età inferiore ad 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 della 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 ad una popolazione selezionata. È, inoltre, necessario informare i pazienti/i genitori dei pazienti riguardo ai benefici e rischi attesi, esplorandone le aspettative e i valori e discutendo le possibili alternative.

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

Posizione del Gruppo di Lavoro regionale

Premesso che si concorda che la GU n. 262 del 09 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 Piano terapeutico regionale per la prescrizione di palivizumab (Documento PTR n. 293, aggiornamento di Ottobre 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 Società Italiana di neonatologia (SIN) 2015, attualmente in vigore, la profilassi con palivizumab sia **fortemente raccomandata**^a (livello delle evidenze II, raccomandazione di tipo A) nelle seguenti categorie di pazienti:

- bambini nati con età gestazionale (EG) ≤ 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.

^a 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.

- B.** Per quanto riguarda la categoria di pazienti per cui esiste una differenza tra il Piano terapeutico 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 ed *“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 ad infezioni severe e/o necessità di ospedalizzazione”*

il GdL esprime una **raccomandazione debole**:^b

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-bronchiali^c congenite entro il primo anno di vita;
- documentata immunodeficienza primitiva^d o secondaria^e 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 alla 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.

^b secondo il metodo GRADE, una **raccomandazione debole**, poiché espressione di un ampio grado di incertezza, si intende debba essere applicata ad 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.

^c si intendono ricomprese le ernie diaframmatiche

^d documentata geneticamente o mediante certificazione dello specialista

^e in corso di terapia sistemica che determini immunosoppressione o associata a neoplasia

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 ed 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 ("Consigli per la prevenzione delle infezioni respiratorie nei neonati a rischio"; vedi Allegato 2).

Assessorato Politiche per la salute – Commissione Regionale del Farmaco

PIANO TERAPEUTICO REGIONALE PER LA PRESCRIZIONE DI PALIVIZUMAB

| |
|--|
| Centro prescrittore _____ |
| Medico Specialista prescrittore (Nome e Cognome) _____ |
| Tel _____ e-mail _____ |

| |
|---|
| Paziente (nome e cognome) _____ |
| Data nascita _____ sesso M <input type="checkbox"/> F <input type="checkbox"/> Codice Fiscale _____ |
| Indirizzo _____ Tel _____ |
| ASL di residenza _____ Medico curante _____ |
| <i>Dati clinici:</i> Peso (kg) _____ Altezza (cm) _____ Età (mesi) _____ |

La prescrizione di Palivizumab nella prevenzione delle gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione, provocate dal virus respiratorio sinciziale (VRS) in bambini ad alto rischio di malattia VRS è a carico del SSR per le seguenti condizioni cliniche:

- Bambini nati con età gestazionale (EG) $\leq 35^{\S}$ settimane e con un'età inferiore a 6 mesi al momento dell'inizio della stagione epidemica*
- EG ≤ 29 settimane EG > 29 settimane

[§]secondo le indicazioni della American Academy of Pediatric Committee on Infectious Disease 2014 la profilassi è più efficace nei bambini nati prima di 29 settimane di EG. Rispetto a tale punto si vedano le raccomandazioni prodotte dal Gruppo di Lavoro regionale (Doc PTR n. 315)

* l'uso nei bambini nati con età gestazionale ≤ 29 settimane (cioè una EG $\leq 29 + 0$ settimane) ed età compresa tra 6 mesi e 1 anno all'inizio della stagione epidemica viene rimborsato ai sensi della L. 648/96.

- Bambini di età inferiore ai 2 anni che sono stati trattati per displasia broncopolmonare negli ultimi 6 mesi**
- ** per trattati si intendono i bambini che sviluppano malattia polmonare cronica e che hanno ricevuto una terapia medica - ossigeno, corticosteroidi, broncodilatatori, diuretici – continuativa nei 6 mesi precedenti l'inizio della stagione epidemica
- Bambini affetti da displasia broncopolmonare di età inferiore ad 1 anno con età gestazionale inferiore a 32 settimane
- Bambini di età inferiore a 2 anni[^] con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa. Questa viene intesa come condizione nella quale è presente 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

[^] rispetto a tale punto si vedano le raccomandazioni prodotte dal Gruppo di Lavoro regionale (Doc PTR n. 315)

- Prosecuzione di profilassi post trapianto cardiaco^{^^}

^{^^} rispetto all'età si vedano le raccomandazioni prodotte dal Gruppo di Lavoro regionale (Doc PTR n. 315)

Si ricorda che in accordo con quanto previsto dalla Legge 648/96 il palivizumab può essere prescritto nei seguenti casi:

- bambini nati con EG ≤ 29 sett. (cioè una EG $\leq 29 + 0$ settimane) ed età tra 6 mesi e 1 aa. all'inizio della stagione epidemica
- 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-bronchiali congenite entro il 1° aa. di vita. NB: si intendono ricomprese le ernie diaframmatiche
- documentata immunodeficienza primitiva (documentata geneticamente o certificata dallo specialista) o secondaria (in corso di terapia sistemica che determini immunosoppressione o associata a neoplasia) entro il secondo anno di vita

La prescrizione deve avvenire secondo i formalismi previsti per la L. 648/96. (<http://www.aifa.gov.it/content/legge-64896>)

SOMMINISTRAZIONI DI PALIVIZUMAB

Prima somministrazione

Data 1° somministrazione ___/___/___ peso (kg) _____ Dosaggio **15mg/kg** Posologia (ml) _____

Prosecuzione della profilassi: numero di somministrazioni previste _____

Data 2° somministrazione ___/___/___ Peso (kg) _____ Posologia (ml) _____ Somministrato da _____

Data 3° somministrazione ___/___/___ Peso (kg) _____ Posologia (ml) _____ Somministrato da _____

Data 4° somministrazione ___/___/___ Peso (kg) _____ Posologia (ml) _____ Somministrato da _____

Data 5° somministrazione ___/___/___ Peso (kg) _____ Posologia (ml) _____ Somministrato da _____

DOSE E DURATA DEL TRATTAMENTO

La dose raccomandata di Palivizumab è 15 mg per chilo di peso corporeo, da somministrare una volta al mese durante i periodi in cui si prevede rischio di VRS nella comunità****.

Volume (espresso in ml) di palivizumab che deve essere somministrato ad intervalli di un mese = [peso del paziente in kg] moltiplicato per 0,15.

Quando possibile, la prima dose deve essere somministrata prima dell'inizio della stagione critica. Dosi successive devono essere somministrate una volta al mese durante il periodo di rischio. Non è stata stabilita l'efficacia di palivizumab a dosi diverse da 15 mg per kg, o a dosaggi differenti da una volta al mese durante la stagione del VRS.

La maggior parte delle esperienze, inclusi importanti studi clinici di fase III, con palivizumab sono state acquisite con 5 iniezioni durante una stagione.

Per ridurre il rischio di ripetuti ricoveri ospedalieri, nei bambini che assumono palivizumab che sono stati ricoverati per VRS, si raccomanda di continuare la somministrazione di dosi mensili di palivizumab per la durata della stagione del virus.

******Il periodo di maggior rischio in Italia è compreso tra i mesi di Ottobre e Aprile.**

Data (gg/mm/aaaa) ___/___/_____

Timbro e firma del medico specialista prescrittore

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 primaria 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.