

Linee di indirizzo per l'uso del Palivizumab nella profilassi della infezione da virus respiratorio sinciziale (VRS)

A cura della Commissione Regionale del Farmaco
(CoReFa)

*Documento discusso nella seduta CoReFa del 15/09/2016
ed approvato in data 21/09/2016*

COMMISSIONE REGIONALE DEL FARMACO (CoReFa)*

DIREZIONE REGIONALE SALUTE E POLITICHE SOCIALI DELLA REGIONE LAZIO

Lorella Lombardozi, Alessandra Mecozzi - Area Risorse farmaceutiche, Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali, Regione Lazio

DIPARTIMENTO DI EPIDEMIOLOGIA DEL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE (SSR) DEL LAZIO

Antonio Addis (Coordinatore), ricercatore

Marina Davoli, medico epidemiologo

CLINICI INDIVIDUATI ALL'INTERNO DEL SERVIZIO SANITARIO REGIONALE (SSR) DEL LAZIO

Aldo Bertoli, specialista in Medicina interna, Policlinico Tor Vergata

Teresa Calamia, farmacista ospedaliera, ASL Roma 1

Alberto Chiriatti, medico di Medicina generale, ASL Roma 3

Enrico Cortesi, specialista in Oncologia, Policlinico Umberto I

Roberta Di Turi, farmacista ospedaliera, ASL Roma 3

Enrico Girardi, specialista in Infettivologia, IRCCS Lazzaro Spallanzani

Anna Kohn, specialista in Gastroenterologia, A.O. San Camillo Forlanini

Gerardo Miceli Sopo, farmacista ospedaliero, ASL Roma 2

Felice Musicco, farmacista ospedaliero, IRCCS I.F.O.

Roberto Ricci, specialista in Cardiologia, Ospedale S. Spirito, ASL Roma 1

Giuseppe Traversa, medico epidemiologo, Istituto Superiore di Sanità

SEGRETERIA SCIENTIFICA

Laura Amato, Monica Pirri, Francesco Trotta - Dipartimento di Epidemiologia del Servizio Sanitario Regionale del Lazio

Alessandra Mecozzi, Massimo Sansone - Area Risorse farmaceutiche, Direzione Regionale Salute e Politiche Sociali, Regione Lazio

* Decreto del Commissario ad acta n. U00482 del 12 ottobre 2015 e successive integrazioni.

Il presente documento è stato redatto avvalendosi della consulenza di Pediatri e di Esperti dell'uso del farmaco nel settore materno infantile e della collaborazione della Dott.ssa Flavia Mayer del Dipartimento di Epidemiologia, Regione Lazio

Linee di indirizzo della Commissione Regionale del Farmaco della Regione Lazio

Al termine dell'approfondimento svolto, sulla base delle prove di efficacia e di sicurezza disponibili e della discussione effettuata all'interno della Commissione Regionale del Farmaco, l'uso del palivizumab è ritenuto una scelta consigliabile nelle seguenti sottopopolazioni:

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*

Tali conclusioni hanno tenuto conto delle recenti Linee Guida a livello nazionale ed internazionale.

Palivizumab nella profilassi della infezione da virus respiratorio sinciziale (VRS)

L'autorizzazione europea del palivizumab è stata 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) effettuata su 1502 bambini prematuri (prima delle 35 settimane e con broncopneumodislasi (1002 Synagis; 500 placebo), con 5 dosi mensili di 15 mg/kg, è stata registrata una riduzione dell'ospedalizzazione legata al VRS del 55 % ($p < 0,001$) (1).

La percentuale di ospedalizzazione dovuta a VRS nel gruppo placebo è stata del 10,6%, 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. 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 come giorni di degenza in terapia intensiva, né misurata in 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 (2). Anche in questo caso è stata registrata una riduzione del rischio assoluto di ospedalizzazione significativa (4,4%; $p < 0,003$). Per quanto la durata totale di giornate di ospedalizzazione e il numero di giorni in

ossigenoterapia siano stati inferiori nel gruppo trattato con palivizumab, le differenze erano in media di meno di un giorno per neonato. Inoltre, le percentuali di ricovero in terapia intensiva e il numero di neonati trattati con ventilazione meccanica non sono risultati differenti tra i due gruppi.

Una meta-analisi del 2013 di tutti gli studi randomizzati pre-registrativi (3) e alcuni studi post-marketing hanno confermato l'efficacia del palivizumab nel ridurre il rischio di ospedalizzazione associato al virus VRS (4-8).

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 dal 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 (LG) NAZIONALI ED 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 Stati Uniti d'America tra il 2000 ed il 2009 si è osservata una riduzione dal 17,9 al 14,9 per 1000 persone/anno (9).

Allo stesso tempo si sono resi disponibili nuovi dati riguardo la stagionalità del VRS, la farmacocinetica del palivizumab, l'effetto dell'età gestazionale e 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 di coorti raccolti attraverso grandi database è stato possibile verificare meglio il rischio di ospedalizzazione rispetto all'età gestazionale e quindi definire meglio la prematurità in cui intervenire eventualmente con la prevenzione terapeutica. Ciò ha portato all'aggiornamento delle raccomandazioni d'uso del palivizumab e ad una più precisa individuazione delle categorie a rischio che potrebbero trarre beneficio da questo trattamento (10). Alla luce di queste informazioni, recentemente 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 (10).

Le nuove linee guida americane e la discussione scientifica sui dati di efficacia nella pratica clinica del farmaco, hanno portato anche le Società Scientifiche italiane a pronunciarsi con raccomandazioni che dovrebbero aiutare il prescrittore ad utilizzare al meglio tale risorsa terapeutica.

L'AUTORIZZAZIONE AL RIMBORSO

Solo dopo diverso tempo dopo la sua autorizzazione al commercio (maggio 2015) l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha deciso di autorizzare il rimborso del farmaco da parte del Servizio Sanitario Nazionale (SSN) classificandolo in fascia A (11). In realtà il farmaco veniva già acquistato direttamente da diversi ospedali anche prima di questa decisione (Figura). In ogni caso l'inserimento del farmaco nel Prontuario Farmaceutico nazionale, avvenendo a valle di un'intensa discussione scientifica in merito al migliore utilizzo del farmaco, avrebbe dovuto rappresentare un'occasione per fare in modo che l'acquisto tenesse conto dei dati più recenti circa l'efficacia e l'utilizzo del palivizumab. In effetti la rimborsabilità del farmaco da parte del SSN è stata accompagnata da un piano terapeutico. 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 approvate 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 previsto dalle indicazioni terapeutiche del farmaco con addirittura un piccolo allargamento "off-label".

In questo scenario non aiutano le raccomandazioni provenienti dalle linee guida nazionali che, come riassunto nella tabella sottostante, sono a volte più vicine alla scheda tecnica mentre in altri casi alle raccomandazioni dell'AAP (12-14). A ciò si aggiungono le ulteriori differenze poste dalle interpretazioni regionali, sia per quanto riguarda le linee guida sia per quanto concerne la regolamentazione degli acquisti consentiti agli ospedali del SSN (si veda il caso delle Linee di indirizzo della Commissione regionale del Veneto) (15). 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 quando le scelte di includere od escludere una certa sottopopolazione derivano dal mero tentativo di risparmio. Abbiamo cercato, quindi, di confrontare i diversi punti tenendo conto principalmente delle prove di efficacia disponibili.

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 precisa sotto cui raccomandare la profilassi con il palivizumab. Nonostante la scheda tecnica del farmaco e l'attuale piano terapeutico fissino il limite più largo, diverse LG nazionali ed internazionali preferiscono restringere la popolazione dei potenziali bambini da trattare. In effetti, l'analisi di alcune coorti importanti di bambini nati prematuri mostra che il tasso di ospedalizzazione legato al VRS aumenta in modo significativo nei bambini pretermine sotto le 29 settimane di età gestazionale (28 settimane e 6 giorni). Relativamente ai lattanti con età gestazionale compresa tra 29 e 35 settimane, l'AAP non ne raccomanda l'impiego. La Società Italiana di Neonatologia (SIN) nelle sue LG è meno drastica rispetto a questo limite. Le direttive della SIN delle regioni Emilia Romagna e Lombardia pongono il limite (come l'AAP) al di sotto delle 29 settimane. Infine, le linee di indirizzo adottate dalla Regione Veneto e dalla sua Commissione Tecnica Regionale Farmaci raccomandano l'impiego di palivizumab tra 29^{ma} e 31^{ma} settimana solo nei bambini di 6 mesi al momento dell'inizio dell'epidemia stagionale di VRS in presenza di condizioni di rischio che predispongano ad infezioni e/o necessità di ospedalizzazione (15). Associata alla prematurità la scheda tecnica ed il rimborso consentirebbero l'uso del medicinale solo nei bambini che abbiano fino a 6 mesi all'inizio della stagione epidemica. Quest'ultima ha una durata di circa sei mesi, cominciando ad ottobre e finendo ad aprile. Secondo quanto riportato dalle linee guida AAP, una profilassi di 5 dosi di palivizumab a 15mg/Kg per dose è capace di assicurare per più di 6 mesi una concentrazione plasmatica superiore a quella necessaria ad una corretta copertura. Per i bambini che nascono durante la stagione 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 1° 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 (1). La prosecuzione della profilassi nel 2° 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 2° 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 larghi, salvo poi venir ridimensionati in

forme più o meno stringenti dalle LG 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. Il trial - 1287 bambini (638 palivizumab e 648 placebo) con meno di 2 anni e con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa - ha mostrato una riduzione nel tasso di ospedalizzazione per VRS del 4,4% (9,7% nel gruppo placebo e 5,3% nei trattati; $p=0.03$). Nel corso dei 4 anni di studio, in sostanza sono stati registrati 29 casi di ospedalizzazione da VRS in meno nel gruppo dei pazienti trattati. La profilassi con il farmaco è apparsa meno efficace nei bambini con cardiopatie cianotiche rispetto a quelli con cardiopatie acianotiche. Nonostante il trial abbia arruolato una coorte considerevole di pazienti, non aveva la potenza adeguata per permettere una rilevazione di differenze tra i diversi sottogruppi con cardiopatia congenita. Una serie di analisi retrospettive di grandi database, capaci di rilevare le differenze tra i tassi di ospedalizzazione da VRS nelle diverse sottopopolazioni di bambini con malattia cardiaca congenita, ha convinto l'AAP a non raccomandare sopra i 12 mesi di età la profilassi con il farmaco (10).

Altre patologie ed utilizzo off label

Per quanto riguarda le altre patologie oggetto di controversia per cui potrebbe essere previsto l'uso del palivizumab, l'AAP riporta che non vi sono studi che sostengano l'utilizzo del palivizumab nei bambini con fibrosi cistica o sindrome di Down (10). In particolare si sottolinea che l'incidenza di ospedalizzazione da VRS nei bambini con fibrosi cistica sia poco comune e comunque non differente dagli altri bambini. A ciò si aggiunge che gli studi che hanno provato a verificare il beneficio della profilassi con palivizumab in questa popolazione di bambini non hanno dato esiti favorevoli (16-19). 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.

Ognuna di queste raccomandazioni rientra in ogni caso nell'ambito di un utilizzo "off-label" ossia, non essendo contemplata nella scheda tecnica del farmaco, deve essere somministrata 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. A tale riguardo la Commissione Consultiva Tecnico-scientifica della stessa AIFA ha risposto positivamente alla richiesta della SIN di ampliare l'accesso al trattamento con palivizumab per la prevenzione delle patologie del tratto respiratorio inferiore provocate dal VRS che richiedono ospedalizzazione per i bambini ad alto rischio di malattia, 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. In particolare, l'inserimento del palivizumab in questa lista di farmaci speciali garantisce la rimborsabilità a carico del SSN ed 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, per i bambini entro il primo anno di vita con gravi malformazioni tracheo-bronchiali congenite e per i bambini entro il secondo anno di vita con documentata immunodeficienza primitiva o secondaria (20).

CONSIDERAZIONI FINALI

Il caso palivizumab serve innanzitutto a mostrare la complessità e la varietà di interpretazioni dei dati di efficacia e sicurezza tra il modo 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 ed 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 come allo stesso tempo incompleti o mancanti di attenzione per qualche sottopopolazione. Sarebbe sbagliato pensare che tutto ciò sia semplicemente legato ad un tentativo di risparmio da una parte o di desiderio di cura dall'altra.

In termini pratici, l'esercizio di confronto permette al momento di registrare un consenso tra le raccomandazioni ufficiali e gli enti regolatori sui seguenti limiti alla prescrizione del palivizumab. Ciò permette di individuare una lista di sottopopolazioni che rispondono al meglio a quanto al momento riportato nella letteratura scientifica:

1. *prematùrità 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*

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. Recentemente è stata pubblicata su *Pediatrics* una larga sorveglianza, condotta negli Stati Uniti, sulle ospedalizzazioni per bronchiolite dei bambini con età gestazionale tra 29 e 36 settimane, senza sottostanti fattori di rischio, rispetto all'utilizzo o meno del palivizumab (21). Tra i neonati di età gestazionale tra la 29esima e la 32esima settimana, l'uso del palivizumab è stato associato a tassi di ospedalizzazione lievemente ridotti da infezione da VRS (3,1 % vs 5,0 % , $P= .04$), ma è stato osservato un aumento delle ospedalizzazioni per bronchiolite da infezioni non associate al VRS (3,3 % vs 1,9 % , $P= .05$). Non sono state osservate differenze significative sulle ospedalizzazioni per i bambini nati tra la 33esima e 36esima settimana di età gestazionale. L'editoriale (22) che accompagna il lavoro ribadisce che i risultati dello studio di Farber et al. (21) rafforzano le raccomandazioni dell'AAP (10) formalizzate nel 2014. Oggi mancano ancora adeguati studi sul rapporto costo/beneficio e costo/efficacia; così come studi sul dosaggio minimo efficace (23).

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.

Bibliografia

1. 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.
2. 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.
3. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, et al. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* 2013; :CD006602.
4. Frogel M, Nerwen C, Cohen A, et al. Prevention of hospitalization due to respiratory syncytial virus: results from the Palivizumab Outcomes Registry. *J Perinatol* 2008; 28:511.
5. 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; 112:1447.
6. 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; 19:1068.
7. Oh PI, Lanctôt KL, Yoon A, et al. Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes. *Pediatr Infect Dis J* 2002; 21:512.
8. 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; 41:1167.
9. Hasegawa K, Tsugawa Y, Brown DF, et al. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States, 2000-2009. *Pediatrics* 2013; 132:28.
10. 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; 134:415-420.
11. AIFA: 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).
12. Raccomandazioni sulla profilassi dell'infezione da virus respiratorio sinciziale (vrs) con il palivizumab. Società Italiana di Neonatologia A cura di: L. Bollani, E. Baraldi, G. Chirico, A. Dotta, M. Lanari, A. Del Vecchio, P. Manzoni, A. Boldrini, P. Paolillo, S. Di Fabio, L. Orfeo, M. Stronati, C. Romagnoli
http://www.neonatologia.it/upload/2314_Raccomandazioni_VRSdef.pdf

13. SIN Lombardia - Documento di indirizzo della SIN-Sezione Lombarda per la profilassi dell'infezione da Virus Respiratorio Sinciziale con palivizumab profilassi palivizumab
http://backoffice.neonatologia.it/upload/2439_lettera%20per%20Regione%20Lombardia%20Palivizumab.pdf
14. 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%20ago%202015.pdf
15. 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
16. 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(2):CD007743pmid:22336832
17. Giebels K, Marcotte JE, Podoba J, et al Prophylaxis against respiratory syncytial virus in young children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2008;43(2):169–174pmid:18085710
18. Winterstein AG, Eworuke E, Xu D, Schuler P Palivizumab immunoprophylaxis effectiveness in children with cystic fibrosis. Pediatr Pulmonol. 2013;48(9):874–884pmid:23139089
19. Cohen AH, Boron ML, Dingivan CA phase IV study of the safety of palivizumab for prophylaxis of RSV disease in children with cystic fibrosis. [abstr] Proc Am Thorac Soc. 2005;2:A178.
20. AIFA: trattamenti per prevenzione affezioni respiratorie pediatriche a breve in elenco 648/96
<http://www.agenziafarmaco.gov.it/it/content/aifa-trattamenti-prevenzione-affezioni-respiratorie-pediatriche-breve-elenco-64896>
21. Farber HJ, Buckwold FJ, Lachman B. Observed Effectiveness of Palivizumab for 29–36-Week Gestation Infants . Pediatrics 2016; 138 (2) e20160627
22. 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
23. Caldwell NA, Townsend C. Where are we with RSV prophylaxis? Arch Dis Child Educ Pract Ed 2016;101(1):38-42.

Tabella. Le diverse raccomandazioni per la profilassi con Palivizumab a confronto.

	Scheda Tecnica	Piano terapeutico 2015 ¹¹	AAP 2014 ¹⁰	SIN Italia 2015 ¹²	SIN Lombardia 2015 ¹³	SIN FVG 2015 ¹⁴	Linee di Indirizzo Regione Veneto 2015 ¹⁵
<i>Prematurità (Età Gestazionale)</i>	≤35 settimane ^a	≤35 settimane ^a	<29 settimane ^b	<35 settimane ^a <29 settimane ^b	<29 settimane ^b	<29 settimane ^b	< 31 settimane ^a <29 settimane ^a
<i>Displasia broncopolmonare</i>	< 2 anni	< 2 anni ^c	< 1 anno ^e < 2 anni ^c	< 1 anno < 2 anni ^c	< 2 anni ^c	<1 anno ^e < 2 anni ^c	< 1 anno < 2 anni ^c
<i>Malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa</i>	< 2 anni	< 2 anni ^d	< 1 anno	< 1 anno	≤ 2 anni	< 1 anno	< 1 anno < 2 anni ^f
<i>Fibrosi cistica</i>	No	No	No	Si	<i>f</i>	< 2 anni ^f	No
<i>Sindrome di Down</i>	No	No	No	Si	<i>f</i>	No	No
<i>Ernia diaframmatica congenita</i>	No	No	No	Si	<i>f</i>	No	No
<i>Patologie neuromuscolari congenite</i>	No	No	< 1 anno ^f	Si	<i>f</i>	< 1 anni ^f	No
<i>Gravi malformazioni congenite (trapianto)</i>	No	Post trapianto cardiaco	< 1 anno ^f	Post trapianto polmonare	<i>f</i>	< 1 anni ^f	No
<i>Immunodeficienze primitive o secondarie</i>	No	No	< 2 anni ^f	Si	<i>f</i>	< 2 anni ^f	No

^a età inferiore ai 6 mesi al momento dell'inizio dell'epidemia stagionale da VRS

^b età inferiore ai 12 mesi al momento dell'inizio dell'epidemia stagionale da VRS

^c che abbiano ricevuto terapia medica (ossigeno, corticosteroidi, broncodilatatori, diuretici) nei 6 mesi precedenti l'inizio della stagione epidemica

^d 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

^e età gestazionale <32 settimane

^f da valutare caso per caso in base alla gravità

☐ Trattamenti off-label

Figura. Numero di prescrizioni palivizumab registrate nella Regione Lazio

