



Regione del Veneto
Area Sanità e Sociale

**Linee di indirizzo per l'impiego del medicinale
Synagis[®] (palivizumab)
nella Regione del Veneto**

A cura della Commissione Tecnica Regionale Farmaci

Data di redazione del documento: novembre 2015

Documento approvato nella seduta del 19 novembre 2015 della Commissione Tecnica Regionale
Farmaci, ex DGR n. 952/2013

Commissione Tecnica Regionale Farmaci

SCROCCARO Giovanna – Servizio Farmaceutico – Regione del Veneto (Presidente)
ANDRETTA Margherita – Dipartimento Farmaceutico Territoriale – Azienda ULSS n. 20 di Verona
BONORA Enzo – Endocrinologia e Malattie Metaboliche – AOUI di Verona
CANCIAN Maurizio – Medico di Medicina Generale – SIMG
CASTELLO Roberto – Medicina Generale ad indirizzo Endocrinologico - AOUI di Verona
CONCIA Ercole – Malattie Infettive – AOUI di Verona
CONTE Pierfranco – Oncologia Medica - Istituto Oncologico Veneto
DE BONI Michele – Gastroenterologia – Azienda ULSS n. 2 di Feltre
FERRARESE Annalisa – Farmacia Ospedaliera – Azienda ULSS n. 18 di Rovigo
GASPARETTO Teresa – Coordinatrice del Progetto PRIHTA - Regione del Veneto
GIOMETTO Bruno - Neurologia - Azienda ULSS n. 16 di Padova
GIUSTI Pietro – Neuropsicofarmacologia – Università di Padova
GRION Annamaria – Dipartimento Farmaceutico Interaziendale – Azienda ULSS n. 16 di Padova
LEONE Roberto – Farmacologia Clinica - AOUI di Verona
PAULETTO Paolo – Dipartimento di Medicina Interna - Azienda ULSS n. 9 di Treviso
PERILONGO Giorgio - Dipartimento ad Attività Integrata Sperimentale (DAIS) per la Salute della Donna e del Bambino - AO di Padova
PERTILE Paolo – Scienze Economiche – Università degli studi di Verona
PIZZOLO Giovanni – Ematologia – AOUI di Verona
PUNZI Leonardo – Reumatologia – AO di Padova
RODEGHIERO Francesco – Unità Operativa di Ematologia – Azienda ULSS n. 6 di Vicenza
RONCON Loris – Cardiologia SOC – Azienda ULSS n. 18 di Rovigo
SAIA Mario – Sezione Attuazione Programmazione Sanitaria - Regione del Veneto
SAUGO Mario – Servizio Epidemiologico Regionale – Regione del Veneto
TESSARIN Michele – Direttore Sanitario - Azienda ULSS n. 9 di Treviso
TOTTOLO Paolo – Medico di Medicina Generale – FIMMG
VESCOVO Giorgio – Medicina interna - Azienda ULSS n. 16 di Padova
VIANELLO Andrea – Fisiopatologia Respiratoria - AO di Padova

Medici Specialisti

BARALDI Eugenio – Direttore UOC Patologia Neonatale - AO di Padova
BELLETTATO Massimo – Direttore UOC Pediatria – Azienda ULSS n. 6 Vicenza
BIBAN Paolo – Direttore UOC Pediatria ad Indirizzo Critico - AOUI di Verona
FILIPPONE Marco – Direttore UOC Pediatria - Azienda ULSS n. 15 Alta Padovana
VISENTIN Stefano – Direttore UO Terapia intensiva Neonatale e Patologia Neonatale – Azienda ULSS n. 9 Treviso

Metodologia e coordinamento

ADAMI Silvia - Settore Farmaceutico–Protesica–Dispositivi Medici - Regione Veneto
BARALDI Eugenio – Direttore UOC Patologia Neonatale - AO di Padova
BIBAN Paolo – Direttore UOC Pediatria ad Indirizzo Critico - AOUI di Verona

Settore Farmaceutico

RONI Chiara - Settore Farmaceutico–Protesica–Dispositivi Medici - Regione Veneto

Il presente documento è stato redatto avvalendosi della collaborazione dei Pediatri di riferimento regionale, in rappresentanza del Collegio dei Primari di Pediatria del Veneto, con il supporto metodologico del Coordinamento Regionale Unico sul Farmaco ed è stato approvato dalla Commissione Tecnica Regionale Farmaci.

Premessa e Obiettivi

Il virus respiratorio sinciziale (VRS) è il patogeno respiratorio che più frequentemente infetta i bambini nei primi due anni di vita; in un'elevata percentuale di queste infezioni (10-40%) vengono colpite le basse vie respiratorie (bronchiolite e polmonite) specialmente nei bambini di età compresa fra uno e sei mesi [1,2].

La bronchiolite è la causa principale di ospedalizzazione sotto l'anno di vita (circa l'1% dei bambini in Europa e USA), con picco di ospedalizzazione a 2 mesi di vita. Bambini di età inferiore a 3 mesi o con fattori di rischio preesistenti (es. prematurità, displasia broncopolmonare, cardiopatie congenite, fibrosi cistica, sindrome di Down, immunodeficienze, patologie neuromuscolari gravi) sono particolarmente a rischio di malattia grave e di ospedalizzazione, talvolta con necessità di ricovero in terapia intensiva. Un'infezione da VRS nel lattante, in particolare nei casi che hanno richiesto ospedalizzazione, può interferire con il normale sviluppo immunologico e polmonare e può associarsi a un aumento dell'incidenza di broncospasma ricorrente in età prescolare, asma e a una ridotta funzionalità respiratoria in età scolare.

Palivizumab è un anticorpo monoclonale IgG1K umanizzato diretto contro un epitopo nel sito antigenico A della proteina di fusione del VRS ed è indicato nella prevenzione di gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione, provocate dal VRS in bambini ad alto rischio di malattia VRS [3].

Con determina AIFA pubblicata in GU n. 124 del 30 maggio 2015, il farmaco è stato riclassificato a classe A-PHT, con prescrizione medica limitata a centri o specialisti – pediatra, neonatologo, cardiologo, pneumologo, infettivologo, cardiocirurgo, allergologo (RRL) e la prescrizione è soggetta a diagnosi e piano terapeutico.

In particolare, la prescrizione è a carico del SSN per le seguenti condizioni cliniche:

- 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 trattati per displasia broncopolmonare negli ultimi 6 mesi dove per trattati si intendono i bambini che sviluppano malattia polmonare cronica (CLD) e che hanno utilizzato corticosteroidi, diuretici, supplementazione di ossigeno;
- bambini di età inferiore ai 2 anni con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa, 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) o cianosi con saturazione sistemica inferiore a 90% o Ipertensione polmonare;
- prosecuzione di profilassi post-trapianto cardiaco.

La dose raccomandata è 15 mg per kg di peso corporeo, da somministrare per via intramuscolare una volta al mese durante i periodi in cui si prevede rischio di VRS nella comunità; il periodo di maggior rischio è compreso tra ottobre e aprile. Analizzando i dati di spesa dal DWH regionale, dal 1 ottobre 2014 al 31 marzo 2015 sono state erogate oltre 2.700 confezioni per una spesa complessiva di circa 2,4 milioni di euro.

Il presente documento è stato redatto con l'obiettivo di fornire uno strumento operativo condiviso, utile a uniformare la prescrizione di palivizumab nel territorio regionale, tenuto conto delle raccomandazioni delle più autorevoli linee guida nazionali e internazionali e nel rispetto delle indicazioni ministeriali rimborsate.

Le raccomandazioni esposte devono essere intese come un indirizzo terapeutico condiviso: resta pertanto compito e responsabilità di ogni medico individuare il trattamento più appropriato per ogni determinato paziente.

Materiali e metodi

Sono stati esplorati 6 database specifici per linee guida più un database biomedico generale (Medline) alla ricerca della miglior linea guida sulla profilassi dell'infezione da VRS con palivizumab.

Le Banche dati consultate sono le seguenti: National Clearinghouse Guideline (NCG), Piano Nazionale Linee Guida (PNLG), National Institute of Clinical Excellence (NICE), New Zealand Guidelines Group (NZGG), NHS R&D HTA Programme UK, Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN) e Medline Pubmed Search.

La ricerca è stata effettuata nel mese di Novembre 2015.

La ricerca sistematica di Linee Guida si è basata sulla seguente strategia:

Criteri di inclusione.

- Pazienti: bambini di età gestazionale inferiore alle 29 settimane ed età cronologica inferiore o uguale a 6 mesi all'inizio della stagione epidemica; lattanti con età gestazionale 29-31 settimane (da 29⁺⁰ fino a 31⁺⁶ settimane gestazionali) ed età cronologica inferiore o uguale a 6 mesi all'inizio della stagione epidemica in presenza di condizioni di rischio che predispongano a infezioni severe e/o necessità di ospedalizzazione; lattanti con diagnosi di displasia broncopolmonare (BPD) nel primo anno di vita; lattanti con cardiopatia congenita emodinamicamente significativa e meno di 12 mesi di vita all'inizio della stagione epidemica.
- Intervento: Palivizumab
- Outcome: Efficacia, sicurezza
- Publication type: Linee guida sulla profilassi dell'infezione da VRS, reperibili in full text, Arco di pubblicazione: dal 2011 al 2015, Contenenti specifiche raccomandazioni.

Criteri di esclusione: versioni precedenti, doppioni, non propriamente linee guida, solo sottogruppi di pazienti, linee guida incluse in linee guida più recenti di altre società\enti.

È stata infine chiesta un'opinione ai clinici regionali sulle linee guida di maggior utilizzo nella pratica clinica.

Le linee guida selezionate sono le seguenti:

- Raccomandazioni sulla profilassi dell'infezione da virus respiratorio sinciziale (VRS) con il palivizumab. Società Italiana di Neonatologia (SIN). Edizione Settembre 2015. [2]
- Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. Italian Journal of Pediatrics 2014, 40:65. [5]
- Update Guidance AAP for Palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. American Academy of Pediatrics. Pediatrics, Vol.134, Number 2, August 2014. [6]
- Clinical practice guideline AAP: the diagnosis, management and prevention of bronchiolitis in newborns and infants.2014. [7]
- Position Statement Canadian Paediatric Society: preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. 2015. [8]

Le suddette linee guida sono state sottoposte a una valutazione di qualità attraverso la check list AGREE II a 23 item. La linea guida che ha ottenuto il punteggio più alto nel numero maggiore di domini è il Policy Statement AAP, che è stato quindi tenuto in forte considerazione nella predisposizione del presente documento.

Le raccomandazioni espresse dal gruppo di lavoro sono state qualificate con un certo grado di Livello di prova e di Forza della raccomandazione, espressi rispettivamente in numeri romani (da I a VI) e in lettere (da A a E) ed è stato scelto di utilizzare questo sistema di grading in quanto molto più articolato rispetto a quello utilizzato dall'AAP e in quanto adottato sia dalle linee guida italiane che dal Piano Nazionale Linee Guida.

Il livello di prova si riferisce alla probabilità che un certo numero di conoscenze sia derivato da studi pianificati e condotti in modo tale da produrre informazioni valide e prive di errori sistematici.

La forza della raccomandazione si riferisce invece alla probabilità che l'applicazione nella pratica di una raccomandazione determini un miglioramento dello stato di salute della popolazione obiettivo cui la raccomandazione è rivolta.

Tabella 1: Livello di prova e forza delle raccomandazioni

LIVELLI DI PROVA	
I	Prove ottenute da più studi clinici controllati randomizzati e/o da revisioni sistematiche di studi randomizzati
II	Prove ottenute da un solo studio randomizzato di disegno adeguato
III	Prove ottenute da studi di coorte con controlli concorrenti o storici o loro metanalisi.
IV	Prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi
V	Prove ottenute da studi di casistica (serie di casi) senza gruppo di controllo
VI	Prove basate sull'opinione di esperti autorevoli o di comitati di esperti come indicato in linee guida o in <i>consensus conference</i> , o basata su opinioni dei membri del gruppo di lavoro responsabile di questa linea guida
FORZA DELLE RACCOMANDAZIONI	
A	L'esecuzione di quella particolare procedura o test diagnostico è fortemente raccomandata (indica una particolare raccomandazione sostenuta da prove scientifiche di buona qualità, anche se non necessariamente di tipo I o II)
B	Si nutrono dei dubbi sul fatto che quella particolare procedura/intervento debba sempre essere attentamente considerata
C	Esiste una sostanziale incertezza a favore o contro la raccomandazione di eseguire la procedura o l'intervento
D	L'esecuzione della procedura non è raccomandata
E	Si sconsiglia fortemente l'esecuzione della procedura

Il documento è da intendersi come strumento suscettibile di revisioni periodiche, alla luce di evidenze cliniche che apportino novità significative alle linee di indirizzo qui espresse.



Quesito 1: nei lattanti di età gestazionale inferiore alle 35 settimane ed età cronologica inferiore o uguale a 6 mesi all'inizio della stagione epidemica è raccomandato l'impiego di Palivizumab?

1.a. Raccomandazione

Nei lattanti di età gestazionale inferiore alle 29 settimane ed età cronologica inferiore o uguale a 6 mesi all'inizio della stagione epidemica l'impiego di Palivizumab è fortemente raccomandato.

Livello della prova: II

Forza della Raccomandazione: A

1.b. Raccomandazione

Nei lattanti con età gestazionale compresa tra 29⁺⁰ e 31⁺⁶ settimane ed età cronologica inferiore o uguale a 6 mesi all'inizio della stagione epidemica l'impiego di Palivizumab può essere considerato, in presenza di condizioni di rischio che predispongano ad infezioni severe e/o necessità di ospedalizzazione.

Livello della prova: IV

Forza della Raccomandazione: B

1.c. Raccomandazione

Nei lattanti con età gestazionale compresa tra 32 e 35 settimane (da 32⁺⁰ fino a 34⁺⁶ settimane gestazionali) ed età cronologica inferiore o uguale a 6 mesi all'inizio della stagione epidemica l'impiego di Palivizumab non è raccomandato.

Livello della prova: IV

Forza della Raccomandazione: D

Commenti

In generale, vi è consenso unanime nell'effettuare la profilassi con Palivizumab nei lattanti di età gestazionale inferiore alle 29 settimane ed età cronologica inferiore o uguale a 6 mesi all'inizio della stagione epidemica, per cui in questa categoria di pazienti la profilassi è fortemente raccomandata [1, 5-9].

Relativamente ai lattanti con età gestazionale compresa tra 29 e 35 settimane (da 29⁺⁰ fino a 34⁺⁶ settimane gestazionali) ed età cronologica inferiore o uguale a 6 mesi all'inizio della stagione epidemica, l'American Academy of Pediatrics non ne raccomanda l'impiego e sottolinea che il maggior rischio di ospedalizzazione si osserva nei prematuri nati sotto le 29 settimane di gestazione, per i quali l'incidenza di ospedalizzazione osservata è da 2 a 4 volte superiore rispetto ai tardi prematuri [6,7].

La posizione dell'American Academy of Pediatrics è stata condivisa anche dalla Canadian Paediatric Society, che nel 2015 ha aggiornato le precedenti raccomandazioni, riportando che la somministrazione di palivizumab non è più raccomandata nei pazienti nati di età gestazionale ≥ 30 settimane, a meno che non siano presenti malattie croniche polmonari o cardiopatia congenita [8]. Anche secondo la Canadian Paediatric Society l'incidenza di ospedalizzazione da VRS in questa categoria di pazienti è molto bassa ($\leq 7\%$).

Le linee guida italiane in realtà sono meno restrittive e riportano che l'impiego può essere considerato nei pazienti con fattori che predispongono al rischio di infezioni severe e/o necessità di ospedalizzazione, sulla base di prove ottenute da studi retrospettivi tipo caso-controllo o loro metanalisi [1].

Il Gruppo di Lavoro concorda sulla non completa trasferibilità dei dati epidemiologici americani e canadesi al contesto italiano e ritiene che nei lattanti con età gestazionale compresa tra 29 e 32 settimane l'impiego di palivizumab possa essere considerato in presenza di particolari fattori di rischio che predispongano a infezioni severe e/o necessità di

ospedalizzazione (es. età cronologica, trattamento con surfattante, convivenza con bambini di età <10 anni, frequentazione di asili nido, intubazione alla nascita)[9]. Il Gruppo di Lavoro ritiene che l'impiego in questa categoria di pazienti debba essere valutato caso per caso dal pediatra sulla base delle condizioni cliniche, della familiarità e della storia clinica del lattante.

Il Gruppo di Lavoro concorda invece con l'American Academy of Pediatrics e con la Canadian Paediatric Society nel non raccomandare la profilassi oltre le 32 settimane per la mancanza di solide evidenze a supporto dell'indicazione. Solo il 16 % dei bambini inclusi nello studio registrativo MI-CP018 (The Impact-RSV Study Group) aveva età gestazionale tra 32 e 35 settimane e oltre l'80% dei pazienti era nato con età gestazionale uguale o inferiore alle 32 settimane con una mediana di 29 settimane [10,11].

Quesito 2: nei bambini di età inferiore ai 2 anni trattati per displasia broncopolmonare negli ultimi 6 mesi è raccomandato l'impiego di Palivizumab?

2.a. Raccomandazione

Nei lattanti con diagnosi di displasia broncopolmonare nel primo anno di vita l'impiego di Palivizumab è fortemente raccomandato.

Livello della prova: II

Forza della Raccomandazione: A

2.b. Raccomandazione

La prosecuzione della profilassi anche durante il secondo anno di vita è fortemente raccomandata in bambini con diagnosi di BPD che necessitino di terapia medica (ossigeno, broncodilatatori, diuretici o terapia cronica con steroidi) nei sei mesi precedenti l'inizio della stagione epidemica.

Livello della prova: II

Forza della Raccomandazione: A

Commenti

La displasia broncopolmonare è una delle più importanti sequele della nascita pretermine e viene definita come la necessità di ossigenoterapia per almeno 28 giorni dopo la nascita. L'efficacia della profilassi con palivizumab in questa tipologia di pazienti è stata valutata nello studio MI-CP018, sopra citato [10,12].

In generale, vi è consenso unanime nell'effettuare la profilassi con Palivizumab nei lattanti con diagnosi di displasia broncopolmonare nel primo anno di vita. La prosecuzione della profilassi nel secondo anno di vita è fortemente raccomandata nei bambini che necessitino di terapia medica (ossigeno, broncodilatatori, diuretici o terapia cronica con steroidi) nei sei mesi precedenti l'inizio della stagione epidemica [1, 5-9].

Il gruppo di lavoro concorda con quanto espresso dalle linee guida esaminate ed esprime una raccomandazione forte per l'impiego nel primo anno di vita, con prosecuzione anche durante il secondo anno di vita se il bambino necessita di terapia medica nei sei mesi precedenti l'inizio della stagione epidemica.

Quesito 3: nei bambini di età inferiore ai 2 anni con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa è raccomandato l'impiego di Palivizumab?

3.a. Raccomandazione

Nei lattanti con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa nel primo anno di vita l'impiego di

<p>Palivizumab è fortemente raccomandato.</p> <p>Livello della prova: II Forza della Raccomandazione: A</p> <p>3.b. Raccomandazione Nei lattanti con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa nel secondo anno di vita l'impiego di Palivizumab può essere considerato in pazienti selezionati, tenuto conto delle relative condizioni cliniche e della storia clinica.</p> <p>Livello della prova: II Forza della Raccomandazione: A</p>
<p><i>Commenti</i></p> <p>La cardiopatia congenita si manifesta in circa 8 neonati su 1000; tali pazienti presentano un rischio aumentato di grave patologia delle basse vie respiratorie legata a infezione da virus respiratorio sinciziale, ospedalizzazione, con ricoveri mediamente più lunghi, talora in terapia intensiva e con frequente necessità di ossigenoterapia e di ventilazione meccanica per tempi più prolungati [2].</p> <p>L'efficacia della profilassi con palivizumab nel paziente affetto da cardiopatia congenita (CHD), emodinamicamente significativa, non operabile o parzialmente corretta dalla chirurgia, è stata valutata in uno specifico studio di fase III, in doppio cieco, verso placebo (studio MI-CP048) su un totale di 1287 pazienti di età ≤ 24 mesi [13].</p> <p>Tra le linee guida selezionate, vi è consenso unanime nell'effettuare la profilassi con Palivizumab nel primo anno di vita [1, 5-9] mentre solo il Documento Intersocietario italiano - che riassume le posizioni condivise di una ventina di società scientifiche italiane - ne raccomanda l'impiego anche nel secondo anno di età, in accordo con la Position Paper della Società Italiana di Cardiologia Pediatrica aggiornata al 2006 [5].</p> <p>Il Gruppo di Lavoro raccomanda, pertanto, fortemente la profilassi nel primo anno di vita, mentre nel secondo anno di età la profilassi può essere considerata in casi selezionati a discrezione del clinico prescrittore, tenuto conto delle condizioni cliniche, della familiarità e della storia del singolo paziente.</p>

<p>Quesito 4: nei bambini prematuri < 29 settimane con età compresa tra 6 e 12 mesi all'inizio della stagione epidemica e nei bambini sotto i 2 anni di vita rientranti in categorie speciali (es. pazienti con fibrosi cistica, pazienti con sindrome di Down, pazienti con severa immunodepressione, pazienti con malformazioni polmonari o patologie neuromuscolari) è raccomandato l'impiego di Palivizumab?</p>
<p>4.a. Raccomandazione L'impiego di Palivizumab non è autorizzato nelle suddette categorie di pazienti per cui non può essere espressa una raccomandazione positiva.</p>
<p><i>Commenti</i></p> <p>I pazienti con fibrosi cistica, sindrome di Down, severa immunodepressione, pazienti con malformazioni polmonari o patologie neuromuscolari rappresentano categorie a rischio di gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore e la rarità di molte di tali condizioni cliniche rende difficoltosa la realizzazione di studi randomizzati controllati sia sull'effettivo rischio di malattia grave da virus respiratorio sinciziale sia sull'efficacia dell'eventuale profilassi con palivizumab [2].</p> <p>Le evidenze a supporto di tali indicazioni sono scarse. Relativamente alla fibrosi cistica, uno studio randomizzato controllato condotto su 186 pazienti di età inferiore a 2 anni ha valutato l'efficacia e la sicurezza di palivizumab nel prevenire le ospedalizzazioni e la mortalità da infezioni da virus respiratorio sinciziale [14]. A sei mesi, un solo</p>

paziente per ciascun braccio è stato ospedalizzato per infezione da virus respiratorio sinciziale e non ci sono stati decessi. 19 pazienti del braccio palivizumab verso 16 del controllo hanno manifestato un evento avverso di grado grave. Lo studio non aveva la potenza sufficiente per rilevare differenze statisticamente significative negli esiti di efficacia e gli autori ritengono necessari ulteriori RCT per stabilire l'efficacia e la sicurezza di palivizumab.

In generale, per questa categoria di pazienti e per le altre sopraelencate non vi sono evidenze robuste di un reale vantaggio nell'utilizzo di palivizumab e si auspicano ulteriori ricerche per arrivare a una conclusione solida riguardo l'indicazione della profilassi, ragione per cui le linee guida dell'American Academy of Pediatrics e della Canadian Paediatric Society non ne raccomandano l'uso routinario [2; 6-8; 14-19]. Solo le linee guida SIN 2015, nonostante la mancanza di solide evidenze scientifiche, ritengono che i pazienti affetti dalla suddette patologie si possono giovare della profilassi con palivizumab durante la stagione epidemica e ne raccomandano, pertanto, l'impiego con una forza della raccomandazione B e livello di forza V [2].

Tuttavia, la normativa nazionale indica che il medico, nel prescrivere un farmaco, deve attenersi alle indicazioni terapeutiche, alle vie e alle modalità di somministrazione previste dall'autorizzazione all'immissione in commercio, in quanto valutate nella fase di sperimentazione del medicinale.

L'impiego di Synagis® nelle categorie terapeutiche di cui al quesito n. 4 rientra nell'ambito dell'uso "off-label" e può essere consentito solo tramite richiesta di autorizzazione per singolo paziente attraverso la Legge n. 94/98, secondo cui *"il medico in singoli casi può, sotto la sua diretta responsabilità, previa informazione del paziente e acquisizione del consenso dello stesso, impiegare un medicinale per un'indicazione o via di somministrazione o modalità di somministrazione diverse da quelle autorizzate, in assenza documentabile di alternative, purché tale impiego sia noto e conforme a lavori su pubblicazioni scientifiche accreditate in campo internazionale"* e, come definito in un provvedimento successivo, siano disponibili dati favorevoli di studi almeno di fase II [20-22].

A livello regionale, l'impiego "off label" è disciplinato con la DGR n. 685 del 13 maggio 2014 *"Impiego di medicinali, nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, per indicazioni diverse da quelle autorizzate; revoca delle deliberazioni della Giunta regionale n. 449/2007 e n. 4284/2004"* [23].

Il medico dovrà predisporre una richiesta di autorizzazione a uso "off label" del farmaco ed esclusivamente per singoli casi, sottoscritta anche dal Responsabile di Unità Operativa, che dovrà essere inviata alla Farmacia Ospedaliera del centro prescrittore presso cui il medico opera, la quale, verificata la completezza della stessa e la sussistenza di tutti i requisiti di legge, la inoltrerà alla Direzione Sanitaria per il conseguente provvedimento autorizzativo. La richiesta dovrà essere corredata della seguente documentazione:

- a) una relazione dettagliata sul paziente che comprenda la patologia, farmaco che si intende somministrare, razionale d'uso, benefici attesi, possibili effetti indesiderati e in cui sia esplicitata l'assenza di valida alternativa terapeutica. Dovrà inoltre essere allegata la bibliografia a supporto della stessa;
- b) dichiarazione di impossibilità di accedere al farmaco gratuitamente ai sensi del DM 8 maggio 2003, motivandone le cause;
- c) dichiarazione di acquisizione del consenso informato del paziente che dovrà essere conservato in cartella clinica;
- d) assunzione di responsabilità del medico.

La prescrizione di un farmaco "off label" a un paziente affetto da patologia rara (ovvero patologia inclusa nell'Allegato 1 del D.M. 279/2001) deve essere effettuata da uno specialista regolarmente certificato e inserito nel Registro Regionale Malattie Rare, esclusivamente sulla base della compilazione del piano terapeutico personalizzato (PTP) redatto attraverso il sistema informatico del Registro Regionale per le Malattie Rare. La prescrizione deve essere effettuata dal medico specialista abilitato, operante in uno dei centri accreditati dalla Regione del Veneto e deve attenersi alle disposizioni regionali vigenti in materia.

Costo della profilassi con Palivizumab

La dose raccomandata è 15 mg per kg di peso corporeo, da somministrare per via intramuscolare una volta al mese durante i periodi in cui si prevede rischio di VRS nella comunità; il periodo di maggior rischio è compreso tra ottobre e aprile. 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.

I costi sono stati calcolati utilizzando i prezzi di aggiudicazione della gara regionale 2015 (un flaconcino da 0.5 ml contenente 50 mg: € 490,37 pari a 9,81€/mg; un flaconcino da 1.0 ml contenente 100 mg: € 814,35 pari a 8,14€/mg) sulla base della dose raccomandata da scheda tecnica e ipotizzando un peso medio del lattante pari a 2,5 Kg.

Posologia	N max somministrazioni	Costo mese*	Costo mese*#	Costo terapia*#
15 mg/Kg/mese	5	Scenario senza possibilità di utilizzo dei residui	€ 490,37 (1 fl da 50 mg)	€ 2.451,85 (5 fl da 50 mg)
		Scenario drug-day usando flaconcino da 100 mg	€ 305,38	€ 1.526,91

*# In uno scenario senza la possibilità di utilizzo dei residui, il costo di una somministrazione a un bambino del peso di 2,5 kg è di circa 490 € mentre il costo della profilassi (5 somministrazioni totali) è di circa 2.450 €. La concentrazione delle somministrazioni in un preciso giorno della settimana (drug-day) utilizzando il flaconcino da 100 mg consentirebbe di ridurre gli sprechi, arrivando a un risparmio, nelle condizioni simulate, di circa 185 €/somministrazione e, su 5 somministrazioni, di circa 925 €/paziente.

Il Gruppo di Lavoro raccomanda, pertanto, di privilegiare il drug-day per un utilizzo migliore delle risorse.

**Bibliografia**

1. Midulla F. et al. Il Virus respiratorio sinciziale: la patogenesi del danno. *Pneumologia Pediatrica* 2002; 8: 6-15.
2. Raccomandazioni sulla profilassi dell'infezione da virus respiratorio sinciziale (VRS) con il palivizumab. Società Italiana di Neonatologia (SIN). Edizione Settembre 2015
3. Riassunto delle caratteristiche del prodotto SYNAGIS®
4. *Gazzetta Ufficiale* n.124 del 30 maggio 2015
5. Baraldi E, et al. Inter-society consensus document on treatment and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Italian Journal of Pediatrics* 2014, 40:65
6. Update Guidance AAP for Palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *American Academy of Pediatrics. Pediatrics*, Vol.134, Number 2, August 2014
7. Clinical practice guideline AAP: the diagnosis, management and prevention of bronchiolitis in newborns and infants. *Pediatrics*, Vol.134, Number 2, August 2014
8. Position Statement Canadian Paediatric Society: preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. 2015
9. Lanari M. et al, and the Study Group of Italian Society of Neonatology on Risk Factors for RSV Hospitalization. Risk factors for bronchiolitis hospitalization during the first year of life in a multicenter Italian birth cohort. *Italian Journal of Pediatrics* 2015, 41:40
10. EMEA 2004, Scientific Discussion, www.ema.eu
11. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The Impac-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998; 102(3 Pt 1): 531-7
12. Piva D, et al. Il follow up respiratorio della dysplasia broncopolmonare. *Pneumologia pediatrica* 2005; 19: 2-12.
13. Feltes TF, et al. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003; 143:532-40.
14. Robinson KA, et al. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database Syst Rev*. 2014 5;6:CD007743.
15. Giebels K, et al. Prophylaxis against respiratory syncytial virus in young children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol*. 2008;43(2):169-174.
16. Winterstein AG, et al. Palivizumab immunoprophylaxis effectiveness in children with cystic fibrosis. *Pediatr Pulmonol* 2013, 48:874-884.
17. Gaboli M, et al. Use of palivizumab in infants and young children with severe respiratory disease: a Delphi study. *Pediatr Pulmonol* 2014, 49:490-502.
18. Yi H, et al. Respiratory Syncytial Virus prophylaxis in Down Syndrome: a prospective cohort study. *Pediatrics* 2014,133:1031-1037.
19. Paes B, et al. Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Illness in Down Syndrome following prophylaxis with palivizumab. *Pediatr Infect Dis J* 2014, 33:e29-e33.
20. Legge dell' 8 aprile 1998 n. 94, di conversione del D.L. n. 23 del 17 febbraio 1998 (Legge Di Bella)
21. Legge del 27 dicembre 2006 n. 296 (Finanziaria 2007)
22. Legge del 24 dicembre 2007 n. 244 (Finanziaria 2008)
23. DGR del 13 maggio 2014 n. 685 "Impiego di medicinali, nell'ambito del Servizio Sanitario Nazionale, per indicazioni diverse da quelle autorizzate; revoca delle deliberazioni della Giunta regionale n. 449/2007 e n. 4284/2004".