
6. CONSEGUENZE DELLA RESTRIZIONE DEI CRITERI DI RIMBORSO DEL PALIVIZUMAB SUI NEONATI IN LAZIO

Antonio Addis, Valeria Belleudi, e Marina Davoli

Dipartimento di Epidemiologia della Regione Lazio, ASL Roma 1, Roma

Alessandro Mugelli, Alfredo Vannacci, Università di Firenze

DOMANDA

Cosa è accaduto ai neonati a rischio di infezione da virus respiratorio sinciziale a seguito della restrizione dei criteri di rimborso del palivizumab, un farmaco utilizzato per prevenire l'ospedalizzazione?

CONTESTO DELLA DOMANDA

Il virus respiratorio sinciziale (VRS) è considerato in tutto il mondo come la causa più comune di infezione delle vie respiratorie nei bambini fino al compimento del secondo anno di età e in questa popolazione provoca frequenti ospedalizzazioni [1]. Tale rischio diminuisce durante i primi 2 anni di vita, ma risulta essere maggiore a seconda del grado di prematurità e nei neonati con malattia polmonare cronica o altre malattie congenite [2]. In Italia, il VRS è associato al 31-49% di tutte le infezioni respiratorie acute [3-8].

Il palivizumab è un anticorpo monoclonale murino umanizzato ed è il principale agente farmacologico utilizzato per la prevenzione delle infezioni da VRS. In seguito allo studio Impact-VRS, il farmaco è stato approvato negli Stati Uniti e in Europa sulla base di dati che mostrano una riduzione significativa delle ospedalizzazioni per la malattia da VRS nei neonati prematuri e nei neonati con malattia polmonare cronica dopo la somministrazione intramuscolare mensile di palivizumab durante la stagione VRS [9].

A partire dalla sua introduzione nel mercato europeo il palivizumab è stato associato ad un intenso dibattito su quali siano le ideali popolazioni target per il trattamento. Tale controversia è il risultato di dati contrastanti sull'efficacia in diverse categorie di rischio ma anche del costo non trascurabile. In questo contesto, sono state pubblicate diverse raccomandazioni relative alla sua amministrazione [11,12] con indicazioni non sempre sovrapponibili.

L'indicazione terapeutica riportata nella scheda tecnica (SPC) approvata dall'Agenzia Europea dei Medicinali afferma che il palivizumab deve essere usato per la prevenzione di gravi patologie nel tratto respiratorio inferiore che richiedono il ricovero causato dal VRS in bambini ad alto rischio di malattia. Le categorie ad alto rischio vengono identificate nei bambini: (i) nati a ≤ 35 settimane di gestazione e fino a 6 mesi di età

all'inizio della stagione RSV; (ii) fino a 2 anni di età e che richiedono un trattamento per la displasia broncopolmonare nei 6 mesi precedenti; (iii) fino a 2 anni di età e con cardiopatia congenita emodinamicamente significativa.

In Italia, in seguito alla pubblicazione delle raccomandazioni riviste dell'American Academy of Pediatrics (AAP) nel 2014 [11], l'Agenzia italiana del farmaco (AIFA) ha deciso di adottare nuovi limiti per il rimborso del palivizumab da parte del Servizio sanitario nazionale (SSN). A partire da ottobre 2016, il farmaco è stato rimborsato solo per i bambini: (i) nati a ≤ 29 settimane di gestazione; (ii) fino a 2 anni di età e che richiedono un trattamento per la displasia broncopolmonare nei 6 mesi precedenti; (iii) < 1 anno di età e con cardiopatia congenita emodinamicamente significativa. Inoltre, per quanto non incluse nelle indicazioni terapeutiche ufficiali del farmaco, l'AIFA ha raccomandato il rimborso da parte dell'SSN anche per la profilassi con palivizumab per i bambini: (iv) fino all'anno di età e con gravi malformazioni congenite (ad esempio neuromuscolare, cardiaca); (v) fino a 2 anni di età nei bambini con immunodeficienze primitive o secondarie.

In pratica, le nuove limitazioni risultavano da una parte più conformi alle raccomandazioni dell'AAP-2014, limitando l'uso del medicinale rispetto a quanto previsto dalla scheda tecnica, ma dall'altra parte riconoscevano il rimborso per sottopopolazioni fragili non comprese nella stessa scheda tecnica.

Questo nuovo provvedimento ha suscitato una considerevole discussione tra il Ministero della salute, la Società italiana di neonatologia e le associazioni di pazienti, tanto da convincere l'AIFA, nell'ottobre 2017, a revocare l'ultima decisione riportando la situazione a quanto fatto in precedenza, ossia rimborsare il farmaco anche nei bambini nati in età gestazionale (GA) 30-35 settimane.

L'accordo ed il recepimento delle linee guida AAP-2014 aggiornate sono tuttora oggetto di discussione tra i vari specialisti pediatrici [13]. Tuttavia, la dichiarazione della conferenza di consenso di Pignotti e colleghi [14], che comprendevano l'opinione degli esperti e le prove disponibili, suggeriscono che la profilassi del palivizumab non è raccomandata per i bambini di età ≥ 29 settimane a meno che non vi sia co-morbilità. Le attuali linee guida italiane raccomandano la profilassi del palivizumab per i bambini di GA 29-35 settimane e un'età cronologica ≤ 6 mesi all'inizio della stagione epidemica [15]. Queste discrepanze, in base alle quali palivizumab produce un beneficio ottimale in base a diverse fonti di informazione (ad es. SPC, linee guida nazionali/internazionali), pone i prescrittori ed i pazienti in una posizione molto difficile [16]. L'esame delle conseguenze delle restrizioni dei criteri di rimborsabilità che si sono state brevemente in atto fornisce quindi un importante contributo fattuale alla controversia.

Questo studio è stato pubblicato su Archives of Disease in Childhood nel settembre 2018 [17].

COME SIAMO ARRIVATI ALLA RISPOSTA

Abbiamo voluto accertare, utilizzando dati del mondo reale, l'impatto dell'intervento AIFA durante il 2016-2017 di restrizione dei criteri di rimborsabilità sulla profilassi con palivizumab in termini di prevalenza di ospedalizzazione e consumo di palivizumab sulla popolazione target.

Sono state definite tre stagioni VRS (dal 1° ottobre al 30 aprile): due relative a quando i bambini di GA 30-35 mesi erano inclusi nel criterio di rimborsabilità (2014-15; 2015-16: periodo pre-intervento) e una quando questi bambini erano stati esclusi (2016-17: periodo post intervento).

Per ogni stagione VRS, sono stati considerati i ricoveri per bambini fino a 2 anni di età con una diagnosi di infezione da VRS (ICD-IX-CM 079.6, 466.11; 480.1) o con una diagnosi di altra infezione da virus respiratorio (AVR) (ICD-IX-CM 466.19; 480 escluso 480.1). Sono state anche identificate le ospedalizzazioni per VRS che hanno richiesto l'ossigenoterapia o la ventilazione meccanica (ICD-IX-CM 93.90; 96.7). Negli stessi periodi sono state documentate le prescrizioni di palivizumab (ATC J06BB16) per i bambini fino a 2 anni di età.

Durante le tre stagioni di infezione da VRS, 2014-2017, sono stati registrati > 41.000 ricoveri per bambini fino a 2 anni di età. Di questi, il 12,5% (n = 5.128) è stato ospedalizzato per infezione da virus respiratorio, con 1.729 casi di VRS. La distribuzione dell'età al momento del ricovero non era significativamente diversa prima dell'intervento in studio (p = 0,2951). Dettagli si possono osservare in **Tabella 1**.

Questa significativa riduzione della prevalenza della somministrazione di palivizumab in seguito alla restrizione dei criteri di rimborsabilità nel 2016, come abbiamo visto, non si è associata ad un aumento della prevalenza di ricovero per infezione da VRS per bambini fino a 2 anni di età. Al contrario, abbiamo rilevato una riduzione della prevalenza che potrebbe essere plausibilmente spiegata con una maggiore accuratezza nella codifica da parte delle amministrazioni ospedaliere stimolata dalle nuove procedure di rimborso o anche da un aumento dell'aderenza all'utilizzo del palivizumab nei bambini con un rischio più elevato di infezione da VRS. Un'altra possibile spiegazione potrebbe essere la variazione da un anno all'altro dell'intensità delle epidemie di VRS.

Se quanto osservato nella nostra popolazione del Lazio, in termini di riduzione della prevalenza delle prescrizioni di palivizumab (-48%), venisse confermato a livello nazionale (473.438 neonati in Italia nel 2016), l'effetto della limitazione all'uso del palivizumab potrebbe essere stimato in un risparmio pari a circa 7,5 milioni di Euro in un anno.

Tabella 1**Caratteristiche delle due coorti in studio: prima e dopo l'intervento**

	Before		After	
	1/10/2014-30/4/2016		1/10/2016-30/4/2017	
Population at risk at the start of RSV season				
Children <6 months	47.608		22.715	
Gestational age at birth	n	%	n	%
>=37	43.539	91,5	20.889	92,0
>35 & <37	1714	3,6	757	3,3
>32 & <=35	1714	3,6	765	3,4
>29 <=32	444	0,9	191	0,8
<=29	197	0,4	113	0,5
Children <24 months	193.386		91.516	
Hospitalizations				
Respiratory syncizial virus	1.228		501	
Age in months	n	%	n	%
0	242	19,7	108	21,6
1	339	27,6	126	25,1
2	220	17,9	90	18,0
3	116	9,4	53	10,6
4	63	5,1	39	7,8
5	51	4,2	20	4,0
6	40	3,3	12	2,4
6+	157	12,8	53	10,6
Other respiratory virus	2.280		1.119	
Other causes	25.041		10.994	

La **Figura 1** mostra l'andamento dell'infezione da VRS e Altri Virus Respiratori (AVR) secondo le tre stagioni. A seguito dell'intervento in studio, non è stato osservato un aumento del numero di ricoveri dovuti a infezioni da virus respiratorio. In particolare, le medie mensili per il numero di ospedalizzazioni per infezione da VRS per ciascuna delle tre stagioni sono state 76, 99 e 72, rispettivamente. Dopo la restrizione dei criteri di rimborso si è osservata una riduzione dei ricoveri ospedalieri per infezione da VRS del 18% (v. Tabella 1).

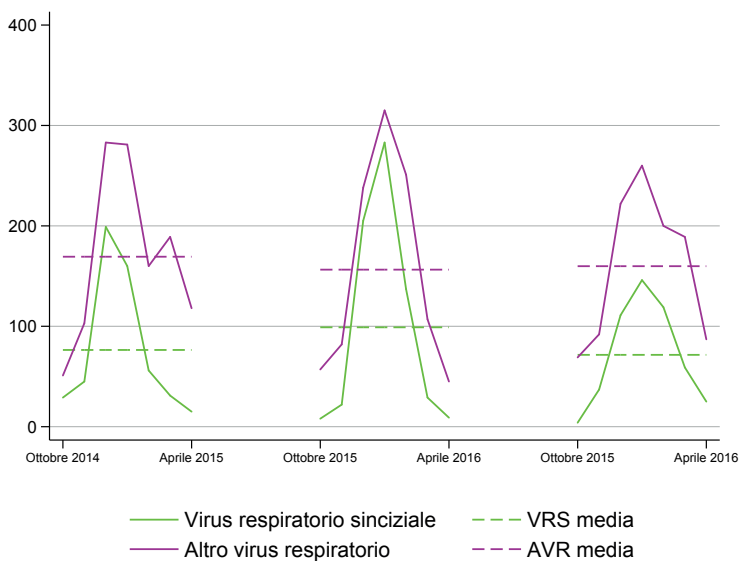
La **Figura 2** mostra il numero di prescrizioni di palivizumab prima e dopo la restrizione dei criteri di rimborso: è stata osservata una riduzione del numero di dosi di palivizumab rimborsate dal sistema sanitario regionale del 48% rispetto alle stagioni precedenti. Questa riduzione è stata associata a un risparmio stimato di 750.000 euro da parte del servizio sanitario.

RISPOSTA

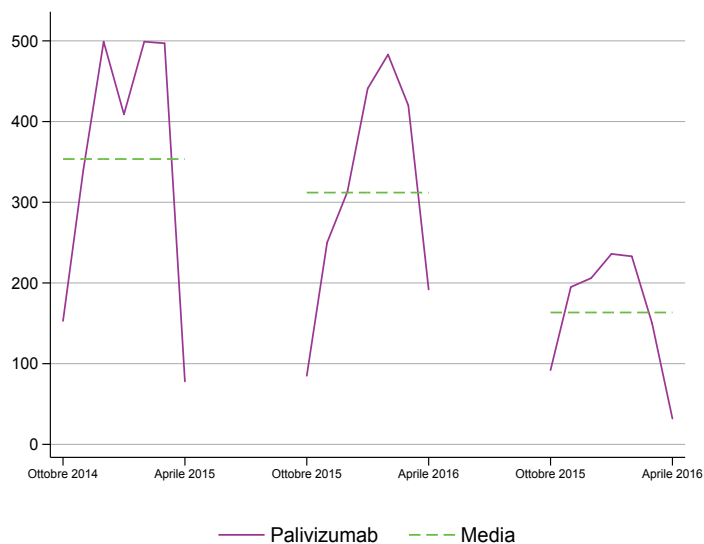
La nostra analisi mostra che la restrizione dei criteri di rimborsabilità del palivizumab adottata nel 2016 ha comportato nel Lazio una forte riduzione delle erogazioni, che non si è associata con un aumento delle ospedalizzazioni per infezione da VRS o da AVR nei bambini fino a 2 anni di età.

Figura 1

Numero di ricoveri ospedalieri per infezione da virus respiratorio sinciziale (VRS) e altri virus respiratori (AVR) prima e dopo la restrizione dei criteri di rimborsabilità

**Figura 2**

Numero di prescrizioni di palivizumab prima e dopo la restrizione dei criteri di rimborsabilità



Referenze

1. Bont L, Checchia PA, Fauroux B, et al. Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries. *Infect Dis Ther.* 2016; 5:271-98.
2. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics.* 2013;132(2).
3. Frassanito A, Nicolai A, Nenna R, et al. Acute viral respiratory tract infections and wheezing at follow-up in children <3 years. *Eur Respir J.* 2015;46(Suppl 59):PA1319.
4. Ferrara M, Cangiano G, Papasso S, et al. Bronchiolitis: a 9 years epidemic seasons analysis. *Eur Respir J.* 2014;44 (Suppl 58):P1258.
5. Zuccotti G, Dilillo D, Zappa A, et al. Epidemiological and clinical features of respiratory viral infections in hospitalized children during the circulation of influenza virus A(H1N1) 2009. *Influenza Other Respir Viruses.* 2011;5:e528–34.
6. Corsello G, Di Carlo P, Salsa L, et al. Respiratory syncytial virus infection in a Sicilian pediatric population: risk factors, epidemiology, and severity. *Allergy Asthma Proc.* 2008; 29:205–10.
7. Medici MC, Arcangeletti MC, Rossi GA, et al. Four year incidence of respiratory syncytial virus infection in infants and young children referred to emergency departments for lower respiratory tract diseases in Italy: the “Osservatorio VRS” Study (2000-2004). *New Microbiol.* 2006; 29:35–43.
8. Lanari M, Giovannini M, Giuffr   L, et al. Prevalence of respiratory syncytial virus infection in Italian infants hospitalized for acute lower respiratory tract infections, and association between respiratory syncytial virus infection risk factors and disease severity. *Pediatr Pulmonol.* 2002; 33:458–65.
9. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics.* 2013;132(2).
10. 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; 102:531-7.
11. 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 e620_e638.
12. Robinson JL, Le Saux N; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Child Health.* 2015; 20:321–333.
13. Friedman DM, Domachowske JB, Wong PC, et al. Perceived Risk of Severe Respiratory Syncytial Virus Disease and Immunoprophylaxis Use Among US Pediatric Specialists. *Clin Pediatr.* 2016; 55:724-37.
14. Pignotti MS, Carmela Leo M, Pugi A, et al. Consensus conference on the appropriateness of palivizumab prophylaxis in respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Pulmonol.* 2016; 51:1088-1096.

15. Bollani L, Baraldi E, Chirico G, et al. Revised recommendations concerning palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV). *Ital J Pediatr*. 2015 15; 41:97.
16. Addis A, Marchetti F, Bonati M. Registrazione, rimborso e uso appropriato dei farmaci non sono sinonimi: il caso del palivizumab. *Medico e Bambino* 2016; 35:507-512.
17. Belleudi V, Trotta F, Pinnarelli L, Davoli M, Addis A. Neonatal outcomes following new reimbursement limitations on palivizumab in Italy. *Archives of Disease in Childhood*. 2018 Sep 14; archdischild-2018-315349.