

Revisione delle valutazioni economiche europee sul Palivizumab

PAROLE CHIAVE:

PALIVIZUMAB

VIRUS RESPIRATORIO
SINCIZIALE (VRS)

NEONATI PREMATURI

VALUTAZIONI ECONOMICHE
COMPLETE (VEC)

Abstract L'infezione da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS), ha un andamento epidemico stagionale ed è assai diffusa nei primi due anni di vita, ma raramente assume forme di una certa gravità eccezion fatta per alcuni gruppi a rischio (i grandi prematuri e neonati con displasia broncopolmonare o cardiopatia congenita).

Ad oggi, non esiste un vaccino per il VRS e l'unico farmaco presente in commercio è il palivizumab, anticorpo monoclonale che determina un'immunizzazione passiva.

L'obiettivo della seguente revisione della letteratura è quello di fornire un'analisi critica delle Valutazioni Economiche Complete (VEC) pubblicate negli ultimi anni e focalizzate su tale trattamento. Sono stati selezionati 10 articoli rispetto ai 114 inizialmente individuati tramite *Pubmed*. Tutti gli studi, finanziati dall'azienda produttrice e basati su modelli tempo-vita, sono sempre a favore del farmaco nonostante il suo alto costo, eccetto uno indipendente che adotta un orizzonte di breve periodo e ne prescrive l'utilizzo solo nei casi più gravi. I risultati possono essere considerati fuorvianti quando includono la valutazione dei costi indiretti e della QoL.

In conclusione, la convenienza economica del palivizumab, al di là della sua dimostrata valenza clinica, è controversa, legata soprattutto al profilo di rischio dei bambini a cui viene somministrato e al costo del trattamento.

¹ CESAV, centro di Economia Sanitaria
"Angelo e Angela Valenti"

INTRODUZIONE

L'infezione da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS), pur interessando soggetti di ogni età, è assai diffusa nei primi due anni di vita¹ e si manifesta essenzialmente in bronchiolite,² ma raramente assume forme di una certa gravità (solo circa l'1% dei casi comporta un'ospedalizzazione), eccezion fatta per alcuni gruppi a rischio, in particolare i grandi prematuri, ma anche i neonati con displasia broncopulmonare o cardiopatia congenita (in tali casi la percentuale di ospedalizzazioni può aumentare fino al 25%).³

L'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) definisce prematuro il neonato partorito prima della 37^a settimana di gestazione.⁴ Tale condizione riguarda ogni anno circa 500 mila bambini in Europa (uno su dieci neonati), di cui 45 mila solo in Italia, pari al 6,9% delle nascite che avvengono nel nostro Paese.⁵ La prematurità, in base a vari gradi di rischio dovuti sia all'età gestazionale che al peso alla nascita, è classificata nel modo seguente:

- rischio moderato, con peso >1500 grammi ed età gestazionale >30 settimane;
- rischio elevato, con peso compreso tra 1000-1500 grammi ed età gestazionale tra 27-30 settimane;
- rischio elevatissimo, con peso <1000 grammi ed età gestazionale <27 settimane.

I bambini nati pretermine sono potenzialmente più problematici, in quanto il loro sistema immunitario non è completamente sviluppato e l'apparato respiratorio non è ancora in grado di espletare al meglio le proprie funzioni. È quindi di fondamentale importanza evitare che contraggano qualsiasi tipo di malattia e devono pertanto essere protetti, nei tempi dovuti, con trattamenti profilattici. Inoltre, uno studio²⁹ ha dimostrato che la bronchiolite da VRS nel primo anno di vita è frequentemente seguita da asma allergica che persiste in età adulta.

Il VRS è un agente patogeno con effetto citopatico sulla mucosa respiratoria che, alterando il rapporto ventilazione/perfusione, può causare un successivo stato ipossico, tanto grave quanto minore è l'età del bambino e in concomitanza di altre patologie croniche. Le infezioni si mani-

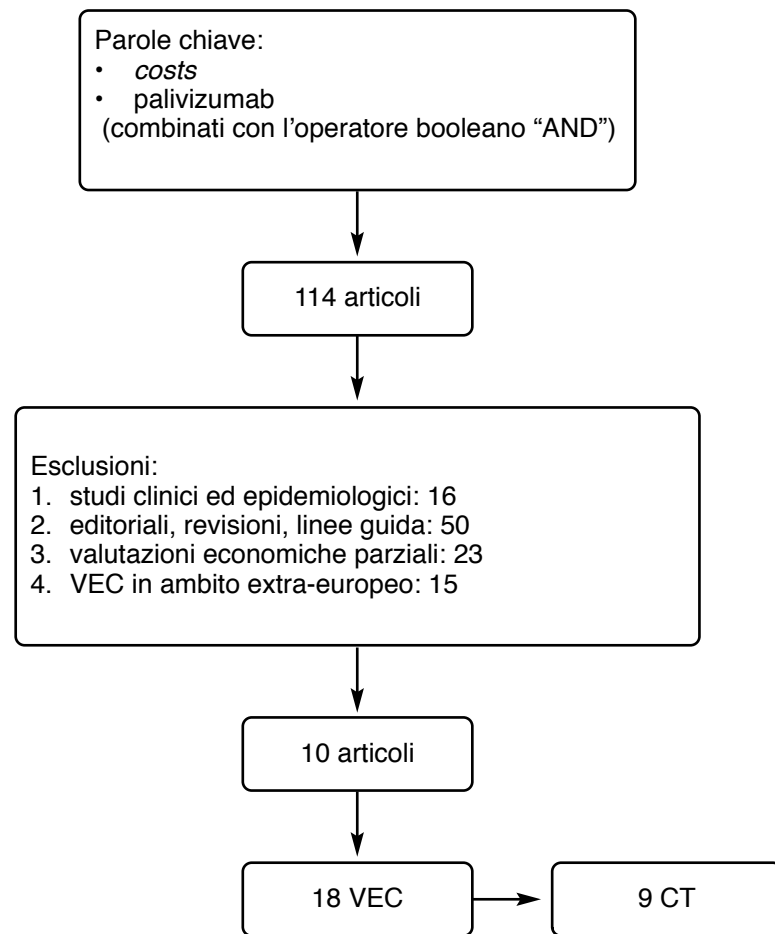
festano con andamento epidemico annuale, in Italia solitamente tra il tardo autunno e l'inizio della primavera. Il VRS appartiene alla famiglia dei *paramyxovirus*, sulla cui superficie è presente una proteina G, che determina l'attacco del virus alla cellula ospite, e una proteina F, che consente il passaggio all'interno della cellula. Quest'ultima è il bersaglio di uno specifico anticorpo monoclonale che, impedendo la penetrazione del virus nella cellula, ne previene l'infezione.

Ad oggi, non esiste un vaccino per il VRS e l'unico farmaco presente in commercio è il palivizumab (approvato in Europa e commercializzato in Italia a partire dal 1999),⁶ anticorpo monoclonale umanizzato, che determina immunizzazione passiva, ossia protezione immediata e di breve durata dall'infezione senza induzione di una risposta anticorpale. Questo farmaco ha sostituito di fatto il trattamento con immunoglobulina G; inoltre, va segnalato che da anni risulta in fase di sviluppo un altro anticorpo monoclonale (motavizumab), peraltro ad oggi non ancora registrato.⁷

Il palivizumab è indicato nella prevenzione di gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore provocate dal VRS in bambini ad alto rischio di malattia:

- nati con età gestazionale ≤ 35 settimane e di età < 6 mesi al momento dell'inizio dell'epidemia stagionale da VRS;
- età < 2 anni, trattati per displasia broncopulmonare (BronchoPulmonary Dysplasia, BPD) negli ultimi 6 mesi;
- età < 2 anni, con malattia cardiaca congenita (Congenital Heart Disease, CHD).

La profilassi con palivizumab prevede una somministrazione mensile durante la stagione in cui si prevede rischio di VRS nella comunità. Quando possibile, la prima dose dev'essere somministrata prima dell'inizio della stagione critica e le dosi successive una volta al mese, per un totale massimo di 5 iniezioni durante una stagione epidemica. Dato che l'infezione da VRS non conferisce immunità contro nuove infezioni da VRS, alcuni esperti raccomandano che anche i bambini già infettati continuino a ricevere dosi di palivizumab per tutta la stagione epidemica.⁸

Figura 1. *Strategia di ricerca in letteratura (2007-2012)*

CT= *Clinical Trial*; VEC= Valutazione Economica Completa.

La Società Italiana di Neonatologia (SIN) ha emanato specifiche linee guida nel 2000, successivamente aggiornate nel 2004, in cui l'immunoprofilassi viene raccomandata nei bambini con: a) età gestazionale ≤ 28 settimane, fino a un anno di età, b) età gestazionale 29-32 settimane, fino a un anno di età, se coesistono fattori di rischio aggiuntivi, c) età gestazionale 33-35 settimane, a giudizio del medico, a meno di 6 mesi dall'inizio della stagione epidemica, d) displasia broncopulmonare, fino ai 2 anni di età. Inoltre, siccome il VRS può essere causa di grave malattia delle basse vie respiratorie, viene considerato rischioso in quei bambini che presentano vari fattori di rischio, tra i quali: prematurità, malattia polmonare cronica, cardiopatie congenite, bas-

so peso alla nascita, gravidanze multiple, dimissione dall'ospedale dopo la nascita nel periodo epidemico, elevato numero di fratelli scolarizzati, frequenza di comunità scolastiche, esposizione ad inquinanti ambientali, ridotta frequenza di allattamento al seno, familiarità per atopia, malformazioni congenite delle vie aeree, malattia neuromuscolare grave, deficit immunitari, notevole distanza o difficoltà a raggiungere un ospedale in caso di malattia respiratoria grave. Pertanto, la SIN raccomanda l'utilizzo del trattamento profilattico anche qualora si presentino almeno due dei suddetti fattori concomitanti. È interessante notare che indagini sulle precedenti raccomandazioni hanno mostrato come esse siano seguite più fedelmente dai medici neonatologi

rispetto ai pediatri: infatti, le dosi di palivizumab realmente somministrate da questi ultimi rappresentavano solo la metà di quelle previste.⁹

L'obiettivo del presente lavoro di revisione della letteratura è stato quello di analizzare criticamente la metodologia delle Valutazioni Economiche Complete (VEC) pubblicate sul Palivizumab in ambito europeo. Tale revisione ha incluso anche una valutazione sommaria delle fonti di evidenza clinica utilizzate nelle VEC.

MATERIALI E METODI

È stata effettuata una ricerca su *Pubmed*, utilizzando le seguenti parole chiave: “costs” e “palivizumab”; limitando l'analisi a studi condotti in Paesi Europei e pubblicati in lingua inglese negli ultimi anni. Sono state inizialmente selezionate 114 pubblicazioni internazionali, 89 delle quali successivamente escluse per i motivi seguenti: a) 16 riguardavano studi clinici ed epidemiologici; b) 50 sono risultate revisioni della letteratura, editoriali e linee guida o raccomandazioni; c) 23 riportavano VE parziali (cioè, semplici analisi dei costi). Delle 25 VEC restanti, 15 sono state successivamente eliminate poiché non riferite a sistemi sanitari europei. La Figura 1 riassume il processo di selezione dei dieci lavori inclusi in questa revisione. Tali studi sono stati analizzati in base a una griglia di variabili giudicate rilevanti nella conduzione di una VEC (Figura 2).

RISULTATI

Analisi fonti di efficacia

Per la realizzazione delle VEC tutti gli studi hanno utilizzato come fonte informativa primaria registri sanitari e dati epidemiologici nazionali, avvalendosi anche di *Clinical Trials* (CT) e di studi osservazionali precedentemente pubblicati per completare le informazioni necessarie a condurre una VEC, in particolare quelle sull'efficacia del palivizumab. I sette CT ricavati dalla bibliografia degli studi (Tabella 1), pubblicati nel periodo 1993-2007, sono tutti multicentrici e randomizzati. In media, la dimensione dei campioni è risultata pari a 871 pazienti,

variando da un minimo di 249⁶⁷ a un massimo di 1.583⁴¹ soggetti trattati. La durata degli studi sembra ricalcare la stagionalità del virus: sono stati rilevati quattro CT con *follow-up* inferiore a un anno^{24,30,67,68} e, di questi, uno ha valutato un arco temporale solamente mensile per l'*endpoint* principale⁶⁸ (tasso di ospedalizzazione). Gli altri CT hanno seguito i pazienti per un periodo più lungo, ma comunque mai superiore ai due anni.

La qualità della vita è stata quasi esclusivamente ricavata da un solo studio,²⁸ finanziato dall'azienda produttrice del palivizumab, focalizzato sul consumo di risorse legato all'ospedalizzazione per VRS, nel quale viene valutata anche la QoL dei bambini che hanno contratto il VRS attraverso un questionario *Health Utility Index 2/3* (HUI2/HUI3) compilato dai genitori al compimento del quinto anno di età dei figli. Il campione originario di questo studio era costituito da 235 bambini con età gestazionale mediana di 27 settimane (intervallo di variazione: 22-31) che erano stati ricoverati nella prima settimana dopo la nascita in un'unità di cura intensiva per neonati e che successivamente avevano sviluppato BPD; il campione finale è risultato costituito da 190

Figura 2. *Parametri di valutazione delle VEC*

1.	Tipologia VEC
2.	Alternative terapeutiche
3.	Tipologia pazienti
4.	Orizzonte temporale
5.	Applicazione modelli
6.	Tipologia costi
7.	Punto di vista analisi
8.	Fonte consumo risorse
9.	Fonte costi unitari
10.	Risultati efficacia
11.	Risultati costi
12.	Analisi statistica costi
13.	Analisi sensibilità
14.	Conclusioni autori
15.	Supporto finanziario

TABELLA 1

Analisi CT

CT	ANNO	DURATA FOLLOW-UP	NUMERO PAZIENTI	CIECO	
				Singolo	Doppio
Groothuis ⁶⁷	1993	150 giorni	249	✓	
The PREVENT Study Group ⁶⁸	1996	180 giorni	510		✓
The IMpact-RSV Study Group ³⁰	1998	150 giorni	1502		✓
Feltes ²⁴	2003	150 giorni	1287		✓
Pedraz ⁴¹	2003	2 anni	1583	-	-
Navér ²⁴	2004	2 anni	390	-	-
Simoes ⁴⁷	2007	2 anni	575	-	-

CT= Clinical Trial

bambini suddivisi in due gruppi assai sbilanciati numericamente: il primo di soli 33 con infezione da VRS; il secondo di “controllo”, di 157 senza infezione. I dati di qualità della vita non sono mostrati nelle tabelle, ma solo citati nel testo e, soprattutto, solo quando la QoL viene misurata con il questionario HUI2 la differenza è risultata statisticamente significativa. Inoltre, la misurazione della QoL appare non del tutto appropriata, data la difficoltà di rilevare queste informazioni in bambini così piccoli, il prevedibile stato generale di apprensione da parte dei genitori e l'assenza di informazioni specifiche sul presunto miglioramento grazie al trattamento profilattico.

ANALISI VEC

Nei 10 studi selezionati sono state realizzate complessivamente 18 VEC; in otto lavori^{10,11,12,13,14,15,16,17} sono state condotte contemporaneamente un'Analisi Costo Efficacia (ACE) e un'Analisi Costo Utilità (ACU), mentre nei due^{18,19} restanti sono state effettuate esclusivamente un'ACU e un'ACE. In tutti i lavori il palivizumab è stato confrontato al *do nothing*, data la

mancanza di trattamenti farmacologici alternativi per prevenire l'infezione da virus sinciziale. Nove studi hanno fatto ricorso estensivamente al *modelling*, applicando tassi di sconto variabili sia per i costi che per l'efficacia; tutti questi studi valutano un periodo di osservazione *life-time*, anche se uno²¹ non lo dichiara esplicitamente. Il decimo studio, invece, si è concentrato su risultati a breve termine.²² Sei lavori^{13,15,18,19,20,21} hanno eseguito l'analisi separatamente dal punto di vista sia del sistema sanitario sia della società, tre lavori^{14,17,22} hanno condotto l'analisi esclusivamente secondo l'ottica della società, includendo indistintamente costi diretti e indiretti (perdita di attività lavorativa), mentre il restante¹⁶ ha preso in considerazione solo quelli diretti (e quindi solo il punto di vista sanitario). Tutti gli studi hanno svolto un'analisi di sensibilità a più scenari, riguardante sia i costi che l'efficacia. Dalle conclusioni degli autori, emerge in generale che il palivizumab determinerebbe una riduzione del tasso di ospedalizzazioni, risultando costo-efficace in tutti gli studi. Inoltre, in due lavori^{15,18} si segnala addirittura una situazione di dominanza qualora vengano inclusi anche i costi indiretti. Infine,

va segnalato che in sette studi^{13,14,15,16,17,19,21} almeno uno degli autori è risultato essere un dipendente della casa farmaceutica produttrice del palivizumab, in cinque casi^{14,17,18,20,21} è stata dichiarata una sponsorizzazione da parte dall'azienda produttrice del farmaco, mentre solamente uno²² (quello non basato sul *modelling* e con orizzonte temporale a breve termine) è risultato finanziato da un ente pubblico. È curioso sottolineare, infine, che (un consulente olandese di farmacoeconomia risulta essere coinvolto come co-autore addirittura in 6 dei 10 lavori europei analizzati (Tabella 2).

Resch, 2012, Austria

In questo studio multicentrico gli autori hanno effettuato sia un'ACE che un'ACU, basate su un campione di 1.579 bambini ricoverati in ospedale a causa di infezioni per VRS delle basse vie respiratorie. Questo studio retrospettivo è stato condotto dal punto di vista del sistema sanitario austriaco, con orizzonte temporale *life-time*, mentre i dati raccolti si riferiscono al periodo 1993-2009. Visto il lungo intervallo analizzato, è stato applicato un tasso di sconto pari al 5% per l'attualizzazione dei costi e dell'efficacia. Un modello ad albero decisionale estrapolato da un lavoro inglese,²⁰ precedentemente pubblicato da uno degli autori, è stato adattato al presente studio. Tale modello è stato basato su numerose assunzioni, fra le quali lo stato di perfetta salute per tutti i pazienti dopo i 16 anni di età. Inoltre, l'aspettativa di vita per i bambini affetti da VRS, non esistendo dati clinici, è stata stimata in base ai dati epidemiologici della popolazione generale austriaca.²⁰ I dati di mortalità sui bambini ad alto rischio con CHD sono stati estratti da un CT²¹ americano, mentre quelli del gruppo di controllo sono stati presi da uno studio canadese.²² Inoltre, ulteriori informazioni sui bambini prematuri sono state ricavate da uno studio osservazionale ancora in corso ai tempi dello studio,²³ mentre i dati sulle ospedalizzazioni di lungo termine da VRS sono derivati da un database locale (periodo 1993-2002) e da un sistema elettronico di monitoraggio (2002-2009).²⁴ L'efficacia clinica è stata valutata in anni di vita guadagnati e

qualità della vita dei bambini, ottenute da dati ricavati da letteratura.^{25,26,27,28,29,30} I costi unitari, accuratamente descritti, sono stati ottenuti dal tariffario nazionale (LKF-System) per le ospedalizzazioni e tutti i trattamenti nosocomiali, mentre per il farmaco è stato adottato il prezzo di listino. La perdita di attività lavorativa prospettica dei bambini, stimata con dati di mortalità desunti dalla letteratura,^{24,25} è stata valutata secondo le linee guida austriache per le VE.³¹

Il 25% dei bambini ricoverati è stato assistito in terapia intensiva. Nei bambini trattati con palivizumab il tasso di ospedalizzazione è risultato essere più basso rispetto al gruppo di controllo, eccezion fatta per i prematuri <33 settimane. L'*Incremental Cost Effectiveness Ratio* (ICER) per *Life Year Gained* (LYG) è risultato pari a €34.956 per tutti i neonati prematuri, €35.056 per quelli <33 settimane gestazionali, €35.233 per quelli compresi fra 33 e 35 settimane, €35.611 per i bambini con patologia respiratoria e €8.956 per quelli con CHD, riflettendo in pratica i costi aggiuntivi del palivizumab; l'*Incremental Cost Utility Ratio* (ICUR) è ammontato, rispettivamente, a €26.212, €26.292, €24.392, €24.654, e €8.484. Sembrerebbe quindi che la qualità della vita dei bambini influisca positivamente sui risultati finali in tutti i casi, eccetto che per i pazienti con CHD. E' stata, inoltre, svolta un'accurata analisi di scenario, valutando il palivizumab dal punto di vista della società e includendo, quindi, anche i costi indiretti derivati dalla futura perdita di attività lavorativa dei bambini prematuri; come prevedibile, i risultati hanno mostrato in questo caso rapporti incrementali più convenienti per tutte le popolazioni in studio. Nonostante le numerose assunzioni, gli autori ritengono costo-efficace il trattamento profilattico nella prevenzione della infezione da VRS in bambini ad alto rischio. Infine, va sottolineato che uno degli autori risulta dipendente della casa farmaceutica produttrice del palivizumab.

Neovius, 2011, Svezia

Questo lavoro valuta la profilassi con palivizumab solo nei bambini prematuri

<29 settimane di gestazione, popolazione per la quale esistono dati relativi a quella svedese nel periodo 1990-2005. Sono state realizzate in modo prospettico sia un'ACE che un'ACU dal punto di vista della società su un campione di 2.865 bambini prematuri. Gli autori si sono avvalsi di un modello di Markov, effettuando numerose assunzioni: durante il primo anno si è ipotizzato che i bambini fossero a rischio di ricovero, patologia asmatica e morte, mentre per gli anni successivi le assunzioni hanno riguardato solo gli ultimi due fattori. L'orizzonte temporale utilizzato è *life-time*, con un *follow-up* medio di 10,2 anni; gli autori hanno proceduto all'applicazione di uno sconto pari al 3% per l'attualizzazione sia dei costi sia dell'efficacia (valutata in termini di anni guadagnati e qualità di vita, rispettivamente, per l'ACE e l'ACU).

I dati sulla mortalità sono stati recuperati collegando tre registri nazionali, mentre il rischio di ospedalizzazione da VRS è stato ottenuto da un CT svedese. Il rischio di evento asmatico è stato ricavato da dati presenti in letteratura,^{29,31,32,33} inoltre, è stata assunta una pari incidenza di tale rischio per i due bracci al raggiungimento della maggiore età. Per le ospedalizzazioni sono state utilizzate le tariffe ospedaliere, il costo unitario del farmaco è stato calcolato in base alle indicazioni dell'agenzia nazionale³² (con dosaggio dedotto dalla letteratura),²⁹ mentre la perdita di produttività dei genitori è stata valutata in base a specifiche statistiche svedesi; infine, la qualità della vita dei bambini è stata ricavata dalla letteratura.^{28,33} Includendo tutti gli effetti della profilassi, è stato stimato un ICUR pari a €18.344 per QALY e un ICER di €25.956 per LYG (€1=10,63

TABELLA 2

Caratteristiche socio-demografiche del campione di bambini analizzato

STUDI	TIPOLOGIA VEC		PVA		TASSO DI SCONTO	ORIZZONTE TEMPORALE
	ACE	ACU	SSN	società'		
Resch, 2012, Austria ¹³	✓	✓	✓	✓	5%	life-time
Neovius, 2011, Svezia ¹⁴	✓	✓		✓	3%	life-time
Rietveld, 2010, Olanda ²²	✓			✓	-	12 mesi
Nuijten, 2010, Spagna ¹⁵	✓	✓	✓	✓	3%	life-time
Chirico, 2009, Italia ¹⁶	✓	✓	✓		3%	life-time
Carbonell-Estrany, 2009, Spagna ²¹		✓	✓	✓	3%	-
Nuijten, 2009, Olanda ¹⁷	✓	✓		✓	4%/1,5%*	life-time
Nuijten, 2009, Germania ¹⁸	✓	✓	✓	✓	5%	life-time
Resch, 2008, Austria ¹⁹	✓	✓	✓	✓	5%	life-time
Nuijten, 2007, UK ²⁰	✓	✓	✓	✓	3,5%	life-time

ACE= Analisi Costo Efficacia; ACU= Analisi Costo Utilità; BPD= BronchoPulmonary Dysplasia; CHD= Congenital Heart Disease; PVA= Punto di Vista dell'Analisi; VEC= Valutazione Economica Completa.

SEK, anno 2009). In Svezia lo *Swedish National Board of Health and Welfare* ha fissato tre valori soglia³⁰: 1) il più basso (€9.407/QALY) identifica il *range* per i prodotti *very cost-effective*; 2) il livello intermedio (€47.037/QALY) identifica i prodotti considerati *cost-effective*; 3) l'ultimo valore (€94.073/QALY) viene definito *limited cost-effective*. Pertanto, seppure con numerose assunzioni, il palivizumab è stato valutato di moderata costo-efficacia. Infine, è stata eseguita un'accurata analisi di sensibilità relativamente a mortalità e asma e svolta anche un'analisi di scenario, in cui è stato valutato il rischio di morte per neonati ricoverati per VRS rispetto ai ricoverati non-VRS. Va sottolineato che il presente lavoro è stato finanziato dalla casa farmaceutica produttrice del palivizumab e uno degli autori risulta dipendente della stessa azienda.

Rietveld, 2010, Olanda

Il terzo studio in ordine cronologico valuta il rapporto costo-efficacia dell'immunizzazione passiva contro il VRS rispetto ai pazienti che non hanno effettuato una specifica profilassi. Lo studio di tipo retrospettivo, è focalizzato su bambini pretermine <36 settimane di gestazione in 29 ospedali pediatrici olandesi; pertanto, gli autori hanno presupposto che siano stati inclusi tutti i neonati afferenti alle strutture coinvolte (140.661). L'analisi, condotta dal punto di vista della società nel periodo 1996-1999, si concentra su risultati a breve termine, con ricoveri entro un anno; di conseguenza, non è stato applicato alcun tasso di sconto.

In un precedente lavoro³⁵ Rietveld e colleghi avevano costruito un modello di regressione, utilizzato anche in questo studio, per stimare i rischi di ospedalizzazione

	SUPPORTO FINANZIARIO		CATEGORIE PAZIENTI A RISCHIO**	
	Azienda farmaceutica	Dipendente aziendale	CHD	BPD
		✓	✓	✓
	✓	✓		(asma)
	ente pubblico			✓
		✓		✓
		✓		✓
	✓			
	✓	✓	✓	✓
	✓		✓	
		✓	✓	✓
	✓		✓	✓

*4% per gli outcome economici; 1,5% per quelli clinici

** Tutti gli studi considerano la categoria a rischio dei bambini prematuri.

in base a cinque parametri (età gestazionale, patologia polmonare, peso alla nascita, sesso e età) e l'andamento medio stagionale delle infezioni da VRS. Anche i costi relativi all'ospedalizzazione sono stati ricavati da un modello pubblicato sempre dagli stessi autori in un lavoro precedente.³⁶ Per il costo del palivizumab è stato adottato il prezzo ufficiale, moltiplicando la singola dose per il peso medio dei bambini ospedalizzati nel periodo in cui è stata svolta l'analisi. Inoltre, è stato assunto che il costo di somministrazione del trattamento profilattico coincida con quello di una visita del medico di medicina generale. Ancora, per calcolare i costi non sanitari è stato assunto che i genitori abbiano perso due ore di lavoro per ogni somministrazione; la perdita di produttività è stata monetizzata utilizzando il valore del salario orario medio (€16).

Successivamente, gli autori non hanno proceduto a calcolare un unico rapporto incrementale, differenziandolo per i mesi di trattamento e ottenendo quindi numerosi ICER, con valori oscillanti da €13.190 (mese di Dicembre) a €833.695 (mese di Ottobre). Infine, è stata svolta un'analisi di sensibilità univariata (per i mesi di immunizzazione passiva più convenienti) su rischi e costi di ospedalizzazione, costi di somministrazione e efficacia in cui si è evidenziato che il rapporto costo-efficacia del palivizumab varia in base alle caratteristiche del bambino e al periodo temporale in cui si effettua la profilassi. Concludendo, gli autori concordano sulla convenienza dell'immunizzazione passiva, anche se solo per i bambini ad alto rischio. Il presente lavoro è stato l'unico tra quelli analizzati finanziato da un ente pubblico; pertanto gli autori non dichiarano alcun conflitto di interesse.

Nuijten, 2010, Spagna

L'analisi economica di questo studio, incentrato sulla realtà spagnola (seppur condotto da autori di nazionalità olandese), ha riguardato bambini prematuri (<32 settimane di gestazione), con alto rischio di sviluppare gravi infezioni da VRS richiedenti ospedalizzazione. Lo studio è stato condotto secondo la prospettiva del

servizio sanitario spagnolo e della società relativamente all'anno 2006; l'orizzonte temporale utilizzato è *life-time* e gli autori hanno proceduto all'applicazione di uno sconto pari al 3% per l'attualizzazione sia dei costi che dell'efficacia. I costi dovuti a VRS hanno incluso anche le voci di spesa relative alle conseguenze cliniche a lungo termine e la perdita di produttività legata alla morte prematura del neonato. È stato creato un modello ad albero decisionale, utilizzando *in primis* i dati di ospedalizzazione di uno specifico CT³⁷ e successivamente altri lavori pubblicati e statistiche demografiche nazionali. Tale modello ha implicato numerose assunzioni, ad esempio ai bambini ad alto rischio che non sono stati ricoverati per VRS è stata assegnata una qualità di vita migliore rispetto a quelli ospedalizzati; inoltre, questo modello presuppone che, oltre i 16 anni di età, non ci sarà alcuna differenza in termini di QoL tra i diversi bracci in analisi, indipendentemente dallo sviluppo dell'infezione.

Gli autori hanno adottato il prezzo ufficiale per i farmaci e le tariffe per le prestazioni ospedaliere;^{38,39} ulteriori dati clinici⁴⁰ e di QoL,²⁸ non disponibili per la Spagna, sono stati ottenuti da studi internazionali. Inoltre, è stato stimato il costo dell'operatore sanitario che effettua la somministrazione del palivizumab, ipotizzando un tempo medio per inoculazione pari a 20 minuti e successivamente moltiplicandolo per lo stipendio medio di un infermiere del SSN spagnolo.⁴¹ I costi indiretti, in termini di perdita di produttività, sono stati stimati attraverso dati di mortalità provenienti dalla letteratura^{25,42} moltiplicati per il reddito medio pro-capite spagnolo annuale per ogni anno di età lavorativa (17-65 anni) perso.⁴³

Alla luce di tutte le assunzioni e ipotesi effettuate, gli autori sono pervenuti a stimare ICER e ICUR fortemente favorevoli per il trattamento di profilassi, rispettivamente pari a €18.872 e €12.814 per il caso base, che si riducono a €9.570 e €6.498 valutando anche le conseguenze a lungo termine e arrivando addirittura a una situazione di dominanza qualora vengano inclusi i costi indiretti. Sono state eseguite due analisi di scenario: la prima

presupponeva che non vi fosse alcuna differenza nella mortalità tra i due bracci, mentre la seconda si è basata sul differente tasso osservato nei 2 anni successivi all'ospedalizzazione per VRS,²⁵ evidenziando che una variazione di mortalità comporta una modifica dei soli costi indiretti di lungo periodo. Inoltre, è stata condotta un'analisi di sensibilità facendo variare il tasso di attualizzazione, il tipo di fiala (da 50mg o 100mg) del farmaco, i costi e la durata delle ospedalizzazioni; come prevedibile, è emerso che la convenienza economica del palivizumab è assai sensibile al suo prezzo. Concludendo, sebbene non risultino dichiarazioni esplicite sul conflitto di interessi, va segnalato che uno dei due autori è dipendente dell'azienda produttrice del palivizumab.

Chirico, 2009, Italia

In questo lavoro sono state realizzate due VEC (ACE e ACU) focalizzate su tre gruppi di pazienti: neonati <33 settimane di gestazione, tra 33-35 settimane e prematuri con BPD. L'analisi retrospettiva è stata condotta secondo l'ottica del SSN seguendo i pazienti *life-time*; è stato adottato un tasso di sconto pari al 3% per l'attualizzazione sia dei costi sia dell'efficacia. Per lo studio è stato utilizzato un modello⁴² precedentemente pubblicato da due degli autori e aggiornato in base a una successiva pubblicazione,⁴³ in cui si valuta la probabilità che un bambino possa sviluppare infezione da VRS e, conseguentemente, essere ricoverato in ospedale; anche le stime di mortalità e qualità della vita sono state dedotte dallo studio originale. L'efficacia è stata valutata in termini di LYG e QALY. Le fonti delle risorse consumate non sono state esplicitate chiaramente, essendo stato fatto esclusivamente riferimento al modello originario.

I costi relativi alla somministrazione del palivizumab sono stati estrapolati da uno specifico decreto nazionale,⁴⁴ nel quale viene anche indicata la posologia del farmaco stesso, mentre per le ospedalizzazioni sono state adottate le tariffe DRG⁴⁵ in vigore nel periodo in cui è stato svolto lo studio. Gli autori, vista la mancanza di dati nazionali disponibili per il *wheezing* ricorrente, hanno utilizzato il costo medio

annuo ricavato da una presentazione a un congresso medico italiano.⁴⁶

I risultati mostrano un aumento sia di LYG che di QALY in tutti i pazienti trattati con la procedura profilattica, determinando un ICER e un ICUR rispettivamente pari a €15.569 e €8.677, con valori che però variano notevolmente suddividendo i pazienti nei tre gruppi: €17.886 e €9.380 nei neonati <33 settimane di gestazione; €28.417 e €14.937 nei bambini compresi fra 33-35 settimane; €4.332 e €2.732 per i prematuri con BPD. Inoltre, è stata effettuata un'ampia analisi di sensibilità riguardante lo schema di dosaggio del farmaco, il costo medio annuo per un paziente con *wheezing* ricorrente e la probabilità di svilupparlo entro 24 mesi dall'arruolamento; è emerso che la posologia (e quindi il prezzo) del palivizumab risulta essere il parametro che maggiormente influenza il rapporto costo-efficacia. Alla luce dei valori soglia internazionali, gli autori hanno ritenuto il palivizumab costo-efficace anche per il SSN italiano.

Infine, nonostante la dichiarazione di assenza di conflitto di interessi formulata dagli autori, uno di essi è risultato essere dipendente della casa farmaceutica produttrice del farmaco.

Carbonell-Estrany, 2009, Spagna

Questa valutazione economica si è concentrata sul rapporto costo-utilità del palivizumab in neonati prematuri con età gestazionale compresa fra 32-35 settimane e due o più fattori di rischio. Il disegno dello studio è stato basato su un modello decisionale, i cui dati sono stati estrapolati da studi scientifici, peraltro non citati in bibliografia, come non esplicitata è risultata la numerosità del campione di pazienti. L'analisi è stata effettuata dal punto di vista sia del servizio sanitario spagnolo (costi diretti) sia della società (includendo anche quelli indiretti) e l'efficacia è stata valutata in termini di QALY. È stato applicato uno sconto pari al 3% per l'attualizzazione sia dei costi sia dell'efficacia, anche se non risulta chiaro l'orizzonte temporale del lavoro. Le fonti di costi e efficacia non sono state citate né nel testo né in bibliografia, invero assai scarna e incompleta. L'ICUR è risultato

pari a €13.849/QALY dal punto di vista del servizio sanitario e a €4.605/QALY da quello della società; pertanto il palivizumab è stato considerato costo-efficace, in quanto nettamente inferiore a €30.000/QALY, il valore soglia giudicato socialmente accettabile in Europa a detta degli autori. Inoltre, è stata condotta un'analisi di sensibilità su costi e efficacia, anche in questo caso assai scarsamente commentata, che mostra una variazione ridotta dell'ICUR, con valori sempre inferiori alla soglia precedentemente indicata. Infine, è da notare che l'azienda produttrice del farmaco ha sponsorizzato lo studio.

Nuijten, 2009, Olanda

La seconda valutazione economica, focalizzata sulla realtà olandese, sempre pubblicata da Nuijten e collaboratori, rispecchia fedelmente la struttura e il modello del precedente studio inglese,²⁰ successivamente adattato con dati di costo⁴⁷ e tariffe⁴⁸ nazionali. Anche in questo lavoro sono state realizzate due VEC (un'ACE e un'ACU), l'analisi è stata condotta secondo la prospettiva della società e l'orizzonte temporale utilizzato è *life-time*; quindi gli autori hanno provveduto ad applicare tassi di sconto per attualizzare i costi (4%) e l'efficacia (1,5%). Data la mancanza di evidenze cliniche sull'aspettativa di vita dei neonati pretermine e con BPD, è stato assunto che la stessa fosse analoga a quella media dei bambini olandesi di un anno di età,⁴⁹ mentre per i neonati con CHD è stata ipotizzata leggermente inferiore.⁶⁵ Inoltre, vista la differenza di costo delle due formulazioni di palivizumab (fiala da 50 mg e 100mg) e il ridotto peso dei bambini prematuri, nel caso base sono state adottate entrambe le fiale, coerentemente con quanto riportato nei CT di riferimento,^{24,30} mentre per l'analisi di scenario è stata utilizzata solo quella di capacità maggiore. Gli autori hanno assunto che ogni somministrazione avesse il costo di una visita medica (€20,49) e che la dispensazione del farmaco in farmacia comportasse un margine di €6,11. Il costo medio del ricovero ospedaliero è stato basato su un unico lavoro presente in letteratura,⁵⁰ adeguato all'inflazione. I costi

associati a patologie asmatiche sono stati estrapolati dalla letteratura. Inoltre, sono stati calcolati i costi indiretti dovuti alla perdita di giornate di lavoro da parte dei genitori dei bambini, basandosi su un lavoro olandese,⁵⁵ e quelli dovuti alla futura perdita di produttività dei bambini dovuta alla morte precoce.⁵¹

Tenendo conto dei soli costi diretti, è stato stimato un ICER pari a €24.977 per i pazienti affetti da BPD e un ICUR di €20.236, che si riduce a €11.336 includendo anche i costi indiretti. Per i pazienti con CHD l'ICER è risultato pari a €7.310 e l'ICUR a €7.067; includendo i costi indiretti, nel secondo caso il risultato è stato addirittura dominante.

Inoltre, è stata condotta un'analisi di sensibilità, in cui è stato modificato il costo dell'ospedalizzazione in base ai valori massimi e a quelli minimi riportati nei gruppi in analisi; per i neonati affetti da CHD non erano disponibili dati, ragione per cui gli autori hanno assunto che il costo fosse equivalente a quello del caso base. Inoltre, è stata effettuata un'analisi di scenario, in cui è stato fatto variare il tasso di ospedalizzazione, in accordo con due studi presenti in letteratura,^{67,68} pervenendo alla prevedibile conclusione che i risultati del modello utilizzato risultano assai sensibili a questo parametro. Gli autori concludono affermando che il palivizumab è una profilassi costo-efficace in Olanda, sia nel breve che nel lungo periodo. Infine, è da notare che lo studio risulta sponsorizzato dall'azienda produttrice del farmaco, con co-autori dipendenti della ditta stessa.

Nuijten, 2009, Germania

Questo ennesimo lavoro di Nuijten e collaboratori è focalizzato sulla realtà tedesca, utilizzando, come già fatto in precedenza,²⁰ un modello decisionale volto a valutare l'economicità del palivizumab in un'ipotetica coorte di neonati prematuri con CHD. Lo studio è stato condotto nella prospettiva della società e del sistema sanitario su un orizzonte *life-time*, applicando un tasso di sconto pari al 5%. I dati clinici sono stati ricavati dalla letteratura esistente,^{20,24,28,48,52,53,66} mentre quelli economici⁵⁴ e demografici⁵⁵ sono ovvia-

mente riferiti alla nazione in analisi. In particolare, sono stati utilizzati i DRG⁶⁰ per i pazienti ospedalizzati, mentre per le dosi di farmaco somministrate in *day hospital* è stato valutato il costo amministrativo totale per l'intera stagione infettiva, peraltro descritto in modo poco trasparente. Inoltre, sono stati calcolati i costi indiretti valutando le perdite di produttività presente dei genitori⁵⁸ e quella futura dei bambini, basandosi su una stima fornita dall'OCSE.⁵⁷

Per il caso base l'ICER è risultato pari a €10.116, l'ICUR a €9.529; valutando esclusivamente i costi diretti, i risultati sono stati prevedibilmente meno soddisfacenti (rispettivamente €19.391 e €18.266), ma pur sempre inferiori al valore soglia di €30.000⁵⁶ indicato dagli autori (peraltro ricavato da uno studio americano). Inoltre, gli autori hanno effettuato un'analisi di scenario utilizzando i dati relativi al *Cardiac Study*⁴⁷ e mostrando risultati più favorevoli per il palivizumab rispetto a quelli ottenuti con il caso base. Infine, è stata effettuata un'analisi di sensibilità facendo variare il tasso di sconto dal 3% al 10%, da cui è emerso che, come prevedibile, i risultati sono assai sensibili a tale modifica. Concludendo, gli autori avvalorano la convenienza economica del palivizumab per pazienti con CHD e, qualora somministrato per l'intera stagione infettiva, la persistenza dei benefici nel lungo periodo. Come esplicitamente dichiarato, questo lavoro è stato finanziato dalla casa produttrice del farmaco, come del resto tutti gli altri siglati dal pluricitato autore in questione.

Resch, 2008, Austria

L'obiettivo di questo studio è stato quello di stimare il rapporto costo-efficacia e costo-utilità del palivizumab in Austria. L'analisi è stata condotta secondo la prospettiva del sistema sanitario austriaco e successivamente estesa a quella della società. È stato sviluppato un modello decisionale, suddividendo un'ipotetica coorte di neonati prematuri in tre gruppi: età gestazionale <35 settimane, con BPD e con CHD. Il caso base, derivato da uno studio presente in letteratura, prevede l'inclusione dei soli costi del farmaco e delle cure

ospedaliere associate a infezione da VRS,⁵⁹ in quanto in Austria mancano dati relativi a ulteriori eventi clinici (ad esempio quelli relativi alle sequele respiratorie). È stato adottato l'orizzonte temporale *lifetime* e applicato uno sconto del 5% sia sui costi sia sull'efficacia. L'efficacia è stata valutata in termini di numero di ricoveri evitati per VRS, dato estrapolato dalla letteratura esistente.²⁵ Per realizzare il modello sono state utilizzate diverse fonti di dati, fra cui CT^{24,30,60,61} e statistiche demografiche nazionali.⁶² I dati sulla mortalità sono stati ottenuti da due CT,^{63,64} successivamente combinati fra loro; per l'aspettativa di vita dopo il ricovero per VRS, data la mancanza di dati clinici disponibili, gli autori hanno assunto fosse identica a quella media di un bambino di un anno (calcolo basato su dati demografici austriaci). Solo per i pazienti con CHD è stata effettuata una lieve riduzione nell'aspettativa di vita, coerentemente con quanto pubblicato in uno studio inglese.⁶⁵ Inoltre, è stata ipotizzata per tutti i bambini un'aspettativa di vita normale dopo i 16 anni. Per quanto concerne i parametri di utilità, gli autori hanno assunto che quelli inglesi,²⁷ in base ai quali sono stati calcolati i QALY, potessero essere applicabili anche in Austria. L'utilizzo delle risorse sanitarie è stato ricavato da studi clinici riguardanti il palivizumab;^{24,30} inoltre, è stato assunto che il farmaco fosse somministrato da un pediatra e che il numero di visite mediche fosse corrispondente al numero di somministrazioni di palivizumab, il cui costo è stato estratto da uno specifico tariffario austriaco.⁶⁵ I costi unitari per visite ambulatoriali pediatriche sono stati calcolati come media delle tariffe ufficiali delle quattro regioni austriache;⁶⁶ inoltre, sono stati stimati i costi indiretti in termini di perdita di produttività dovuta alla morte precoce dei bambini secondo l'approccio del capitale umano.

L'ICER è stato stimato pari a €29.558 nei neonati pretermine, €45.369 nei bambini con BPD e €12.091 nei bambini con CHD; nella prospettiva della società l'ICER si è rivelato più conveniente in tutte le popolazioni in analisi e addirittura dominante in alcuni casi (33-35 settimane di età gestazionale). L'ICUR è stato sti-

mato, rispettivamente, pari a €20.704, €31.867, €11.390 per il sistema sanitario. Infine, è stata condotta un'analisi di sensibilità, variando il tasso di sconto dal 3% al 10%, e un'analisi di scenario includendo gli effetti collaterali da episodi asmatici⁶⁵ e il *co-payment* da parte dei genitori. Nonostante le molteplici assunzioni, gli autori affermano che l'uso del palivizumab è risultato comunque conveniente nei bambini austriaci ad alto rischio. Concludendo, è possibile notare la mancanza di dichiarazioni sul conflitto di interessi, sebbene le uniche note più che sospette risultano l'affiliazione di un autore, dipendente della casa farmaceutica produttrice di palivizumab, nonché la presenza del "solito" consulente olandese fra gli autori.

Nuijten, 2007, UK

Questo lavoro era mirato a valutare il rapporto costo-efficacia del palivizumab nei bambini nati pretermine ≤ 35 settimane di gestazione, con BPD e con CHD. La prospettiva dello studio è stata quella del *National Health Service* (NHS) britannico, in accordo con le linee guida del *NICE*.⁶⁷ L'analisi è stata basata su un orizzonte temporale *life-time*, applicando un tasso di sconto su costi ed efficacia pari a 3,5%. È stato sviluppato un modello decisionale, con dati ricavati da due studi clinici,^{24,30} prezzi ufficiali, elenchi tariffari e statistiche demografiche nazionali del Regno Unito. La popolazione in analisi rispecchia i criteri di inclusione dei due CT^{24,30} di riferimento, dai quali sono stati ricavati i dati clinici, ad eccezione della probabilità di sviluppare sequele, estrapolata da due differenti lavori^{25,68} e dei tassi di ospedalizzazione.^{67,68} Inoltre, gli autori hanno utilizzato una metanalisi⁶⁹ per calcolare il tasso di mortalità dei neonati affetti da CHD. Vista la mancanza di dati clinici disponibili circa l'aspettativa di vita dopo il ricovero per VRS, gli autori hanno al solito ipotizzato che fosse analoga a quella di un bambino di un anno (calcolo basato su dati demografici inglesi). Ancora, dopo i 16 anni è stata come sempre ipotizzata per tutti i bambini una normale aspettativa di vita. La fonte dei dati relativi alla qualità della vita dei bambini è risultata un ulteriore CT²⁸ presente in letteratura.

L'efficacia è stata valutata in termini di riduzione delle ospedalizzazioni dovute a VRS, mentre le risorse consumate, dettagliatamente esposte, sono state estrapolate da tre studi.^{70,71,72} Per il caso base è stato

possibile riscontrare solo una breve descrizione dei risultati, con un ICER pari a €32.986 (€1=£0,691993, cambio medio anno 2003) e un ICUR pari a €24.162; al contrario, per le sottopopolazioni considerate è presente un'ampia e dettagliata esposizione dei dati. L'ICUR è risultato di €21.507 per neonati pre-termine, €30.279 per i soggetti affetti da BPD e €9.630 per i neonati con CHD.

Inoltre, è stata effettuata un'accurata analisi di sensibilità e di scenario, in cui la procedura profilattica è stata valutata anche dal punto di vista della società, includendo l'aumento del rischio di ospedalizzazione e i costi indiretti derivati dalla futura perdita di produttività dovuta alla mortalità precoce dei bambini per infezione da VRS.^{73,74,75} Tale analisi ha posto in evidenza un ICUR pari a €11.610, decisamente inferiore rispetto a quello registrato per i soli costi diretti.

Gli autori concludono affermando che la profilassi con palivizumab è conveniente per tutti i sottogruppi in analisi e che l'efficacia clinica e i benefici economici possono persistere anche successivamente alla stagione infettiva. Resta da sottolineare che il presente lavoro è stato redatto e finanziato con il contributo della casa produttrice del palivizumab.

DISCUSSIONE

L'intento del presente lavoro è stato quello di fornire una revisione critica delle VEC europee focalizzate sul trattamento profilattico del VRS. In generale, la revisione condotta ha permesso di evidenziare come caratteristiche comuni a quasi tutti gli studi: a) la metodologia utilizzata, basata su modelli *life-time*; b) l'assenza di alternative terapeutiche, essendo il palivizumab l'unico trattamento profilattico attualmente disponibile in Europa; c) la criticità del costo del farmaco, uno dei primi anticorpi monoclonali lanciati sul mercato, evidenziata nelle analisi di sensibilità.

Nonostante i lavori analizzati siano quasi tutti apparentemente corretti sotto il profilo metodologico, l'adozione arbitraria di numerose stime e assunzioni necessarie a condurre una VEC basata sul *modelling* con prospettiva *life-time* sembra portare a conclusioni molto incerte, spesso riconducibili alle aspettative degli autori stessi, finanziati quasi sempre dall'azienda commercializzatrice del farmaco e spesso pure affiancati in qualità di co-autori da dipendenti della stessa. Inoltre, va ricordato che la durata del *follow-up* negli studi clinici utilizzati come fonte di efficacia è prevedibilmente sempre di gran lunga inferiore all'orizzonte temporale delle VEC analizzate. I risultati, pressoché unanimemente condivisi nelle VEC esaminate, avallano l'utilizzo del palivizumab come trattamento profilattico in neonati prematuri, con costi accettabili associati ad aumento sia dell'efficacia clinica che della qualità della vita; due studi^{15,17} hanno addirittura dimostrato la dominanza del trattamento qualora vengano inclusi anche i costi indiretti dei bambini per morte prematura^{15,17} e dei genitori per assistenza ai figli malati.¹⁷ L'unico studio che conclude a favore del trattamento solamente per i casi più gravi è, forse non a caso, il solo con orizzonte temporale di breve periodo e non sponsorizzato.

In generale, gli autori hanno prevedibilmente registrato un rapporto costo-efficacia più favorevole quando è stato considerato il punto di vista della società rispetto a quello del SSN e la tecnica usata è stata la ACU. Peraltro, tutti gli studi hanno considerato i costi indiretti indotti dalla futura perdita di produttività lavorativa per morte precoce dei bambini pre-maturi. L'inclusione di questi costi è assai discutibile, non solamente per l'assenza di dati clinici a supporto dell'infezione da VRS quale causa di mortalità nell'infanzia,²⁵ ma soprattutto per l'ovvia aleatorietà di stimare costi di mancata produttività di bambini prematuri proiettati nel lungo periodo, resa ancora più evidente in un periodo di crisi economica come quello attuale. Inoltre, la misurazione della QoL misurata da parte dei genitori appare forzata, oltre che incerta nei risultati dell'unico studio²⁸ sperimentale condotto su un

campione assai ridotto di osservazioni nel gruppo con VRS.

Negli ultimi anni sono state condotte tre analoghe revisioni della letteratura, di cui riportiamo brevemente i contenuti delle due più interessanti. Nella più recente⁸⁰ sono state analizzate tutte le VEC pubblicate a livello mondiale fino al 2011 sul palivizumab. Tale lavoro risente per definizione dell'eterogeneità dei sistemi sanitari dei Paesi in cui sono state svolte le analisi, talmente forti da renderne difficilmente comparabili i risultati di vari studi (ad esempio, risulta arduo effettuare un confronto fra i sistemi sanitari europei e quello americano, a carattere prevalentemente "privatistico"). In generale, gli autori concludono che il rapporto costo-efficacia si riduce per ogni rischio addizionale e, per tale motivo, sottolineano l'importanza di un'attenta selezione dei bambini a rischio (definizione variabile da nazione a nazione) a cui somministrare il farmaco. Limitando il confronto esclusivamente agli studi condotti in Europa, è possibile notare che nove lavori su undici sono risultati coincidenti. Gli altri due studi sono lavori classificati^{58,81} come analisi di costo-efficacia. In particolare, una di queste⁵⁸ condotta in Germania mostra che il costo per ospedalizzazione evitata è più contenuto nei bambini maschi con malattia polmonare cronica, dimissione ospedaliera fra Ottobre e Dicembre e presenza di fratelli che frequentano l'asilo. Siccome il costo del palivizumab ha un impatto minore sul rapporto di costo-efficacia in caso di BPD, gli autori affermano che sarebbe più razionale limitare l'utilizzo del farmaco a questa classe di rischio, sottolineando come i dati di efficacia mostrino che il palivizumab riduce le ospedalizzazioni, ma non può evitare le possibili complicazioni per VRS o ridurre la mortalità (visto anche il tasso fortunatamente molto ridotto). Pur essendo lo studio supportato dall'azienda produttrice del farmaco, gli autori concludono comunque a sfavore dell'utilizzo indiscriminato del farmaco nei bambini pre-termine, affermando che questa convenienza potrebbe essere modificata solo da una riduzione del costo del palivizumab.

Una revisione analoga della letteratura⁸² pubblicata nel 2010, anch'essa riferita a tutti gli studi pubblicati nel mondo, conclude similmente che la profilassi per VRS dovrebbe limitarsi alla popolazione ad alto rischio durante i mesi di picco dell'infezione e che le categorie a rischio su cui focalizzare la somministrazione dovrebbero essere principalmente i bambini prematuri (≤ 32 settimane) e quelli con BPD/CHD.

Infine, va segnalato che il *National Institute for Health and Clinical Excellence* (NICE) si è occupato del palivizumab ben due volte.^{83,84} Il primo rapporto del 2008⁸³ conclude che i costi potenziali del palivizumab sarebbero molto superiori ai probabili risparmi ottenibili dalla riduzione dei tassi di ospedalizzazione, rendendo improbabile la convenienza economica di tale farmaco qualora somministrato a tutti i bambini per i quali è raccomandato; diversamente, la sua somministrazione per bambini particolarmente a rischio (ad esempio, bambini con BPD associata a due o più fattori di rischio aggiuntivi) potrebbe essere più giu-

stificata. Il successivo rapporto⁸⁴ del 2011 giunge a conclusioni ancora simili, evidenziando che il palivizumab può essere costo-efficace per i bambini con BPD/CHD, mentre nei sotto-gruppi senza BPD/CHD dovrebbero essere osservati almeno due ulteriori fattori di rischio concomitanti all'età gestazionale e all'età all'inizio della stagione del VRS.

In conclusione, la convenienza economica del palivizumab è controversa, legata soprattutto al profilo di rischio dei bambini a cui viene somministrato e al costo del trattamento. I risultati ottenuti dagli studi analizzati possono essere considerati addirittura fuorvianti quando includono la valutazione dei costi indiretti e della QoL. Peraltro, l'incertezza della valutazione economica nulla toglie all'importanza clinica dell'unico trattamento profilattico disponibile per un'infezione potenzialmente dannosa per la salute dei bambini pre-maturi, soggetti a rischio per la cui sopravvivenza società moderne e avanzate come quelle europee sono comunque tenute a non lesinare risorse.

BIBLIOGRAFIA

- ¹ Kini NM, Robbins JM et al. Inpatient care for uncomplicated bronchiolitis: comparisons with Milliman and Robertson guidelines. *Archives of Pediatrics and Adolescent Medicine* 2001; 155: 1323-1327.
- ² Simoes EA. Respiratory syncytial virus infection. *Lancet*. 1999; 354(9181): 847-52.
- ³ Committee on Infectious Diseases. Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. *Pediatrics*. 2009; 124:1694-1701.
- ⁴ http://www.who.int/pmnch/media/news/2012/preterm_birth_report/en/index3.html. (ultimo accesso 22/02/2012)
- ⁵ <http://www.it.european-lung-foundation.org/17971-nascita-pretermine-e-polmoni.htm>. (ultimo accesso 22/02/2012)
- ⁶ http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/human/medicines/000257/human_med_001070.jsp&mid=WC0b01ac058001d124. (ultimo accesso 22/02/2012)
- ⁷ <http://en.wikipedia.org/wiki/Motavizumab>. (Ultimo accesso 7/03/2013)
- ⁸ http://www.ema.europa.eu/docs/it_IT/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000257/WC500056908.pdf. (ultimo accesso 22/02/2012).
- ⁹ Hall C. Respiratory syncytial virus. In: Feigin R, Cherry J, editors. "Textbook of pediatric infectious diseases, vol. 2". Philadelphia: WB Saunders Co, 1998: 2087.
- ¹⁰ Società Italiana di Neonatologia. Raccomandazioni per la prevenzione della malattia da virus respiratorio sinciziale (RSV). *Riv Ital Pediatr* 2000; 26: 379-381.
- ¹¹ Raccomandazioni della Società Italiana di Neonatologia per la prevenzione delle malattie da virus respiratorio sinciziale (VRS). Aggiornamento 2004. Redatto dal Consiglio Direttivo della Società Italiana di Neonatologia.
- ¹² Macagno F on behalf of the "Progetto Italiano

- Sorveglianza e Profilassi VRS[®] Investigators (PREVIENI Study, PREvenzione del Virus respiratorio siniziale: Indagine Epidemiologica Nazionale Italiana). Main results of a national multicenter study assessing the compliance of pediatric centers to Italian Society of Neonatology recommendations on prevention of Respiratory Syncytial Virus infection. *Pediatr Med Chir*. 2005 May-Aug; 27(3-4): 70-77.
- 13 Resch B, Sommer C et al. Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus infection in high-risk children, based on long-term epidemiologic data from Austria. *Pediatr Infect Dis J*. 2012 Jan; 31(1): e1-8.
- 14 Neovius K, Buesch K et al. Cost-effectiveness analysis of palivizumab as respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants in Sweden. *Acta Paediatr*. 2011 Oct; 100(10): 1306-1314.
- 15 Nuijten MJ, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data. *Eur J Health Econ*. 2010 Feb; 11(1): 105-115.
- 16 Chirico G, Ravasio R, Sbarigia U. Cost-utility analysis of palivizumab in Italy: results from a simulation model in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection (RSV) among high-risk preterm infants. *Ital J Pediatr*. 2009 Feb 25; 35(1): 4.
- 17 Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands. *J Med Econ*. 2009; 12(4): 291-300.
- 18 Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in children with congenital heart disease in Germany. *J Med Econ*. 2009; 12(4): 301-8.
- 19 Resch B, Gusenleitner W et al. Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. *Clin Ther*. 2008 Apr; 30(4): 749-760.
- 20 Nuijten MJ, Wittenberg W, Lebmeier M. Cost effectiveness of Palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis. *Pharmacoeconomics*. 2007; 25: 55-71.
- 21 Carbonell-Estrany X, Lázaro y de Mercado P. Health economics and RSV. *Paediatr Respir Rev*. 2009 Jun; 10 Suppl 1: 12-13.
- 22 Rietveld E, Steyerberg EW et al. Passive immunisation against respiratory syncytial virus: a cost-effectiveness analysis. *Arch Dis Child*. 2010 Jul; 95(7): 493-498.
- 23 Statistik Austria. Lebenserwartung in Gesundheit, 2005. Disponibile a: http://www.statistik.at/web_de/index.html.
- 24 Feltes T, Cabalka A et al. Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr*. 2003; 143: 532-540.
- 25 Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *J Pediatr*. 2003;143 (Suppl): S150-S156.
- 26 Clinical Trials Number NCT01077271. Compliance to Synagis (Palivizumab) Under Daily Pediatrician's Conditions in Premature Infants 33-35 wGA. Disponibile in: http://clinicaltrials.gov/ct2/results?term_NCT01077271.
- 27 RSV Hotline Austria. Disponibile a: <https://hc4you.hcsolutions.at/rsv>. 2010.
- 28 Greenough A, Alexander J et al. Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child*. 2004; 89: 673-678.
- 29 Sigurs N, Aljassim F et al. Asthma and allergy patterns over 18 years after severe RSV bronchiolitis in the first year of life. *Thorax*. 2010; 65: 1045-1052.
- 30 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; 102: 531-537.
- 31 Sigurs N, Bjarnason R et al. Asthma and immunoglobulin E antibodies after respiratory syncytial virus bronchiolitis: a prospective cohort study with matched controls. *Pediatrics*. 1995; 95: 500-505.
- 32 Sigurs N, Bjarnason R et al. Respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy is an important risk factor for asthma and allergy at age 7. *Am J Respir Crit Care Med*. 2000; 161: 1501-1507.
- 33 Sigurs N, Gustafsson PM et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med*. 2005; 171:137-141.
- 34 Walter E. Österreichische Guidelines zur gesundheitsökonomischen Evaluation. *Pharmacoecoen Ger Res Artic*. 2006; 4: 55-63.
- 35 Naver L, Eriksson M et al. Appropriate prophylaxis with restrictive palivizumab regimen in preterm children in Sweden. *Acta Paediatr* 2004; 93: 1470-1473.
- 36 <http://www.tlv.se/in-english-old/in-english/>.
- 37 Chiou CF, Weaver MR et al. Development of the multi-attribute Pediatric Asthma Health Outcome Measure (PAHOM). *Int J Qual Health Care* 2005; 17: 23-30.
- 38 Socialstyrelsen. National Board of Health and Welfare <http://www.socialstyrelsen.se>.
- 39 Rietveld E, Vergouwe Y et al. Respiratory syncytial virus hospitalisation in young children: development of a clinical prediction rule. *Pediatr Infect Dis J*. 2006; 25: 201-207.
- 40 Rietveld E, De Jonge HC et al. Anticipated costs of hospitalization for respiratory syncytial virus infection in young children at risk. *Pediatr Infect Dis J*. 2004; 23: 523-529.
- 41 Pedraz, C, Carbonell-Estrany et al., IRIS Study Group: Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalisations in premature infants. *Pediatr. Infect. Dis. J*. 2003; 22(9): 823-827.

- ⁴² Lázaro y de Mercado P, Figueras Aloy J et al. The efficiency (cost-effectiveness) of palivizumab as prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in premature infants with a gestational age of 32–35 weeks in Spain. *An Pediatr (Barc)* 2006; 65(4): 316–324.
- ⁴³ Orden 234/2005, de 23 de febrero, del Consejero de Sanidad y Consumo, por la que se fijan los precios públicos por la prestación de los servicios y actividades de naturaleza sanitaria de la Red de Centros de la Comunidad de Madrid. *Boletín Oficial de la Comunidad de Madrid (BOCM)* núm. 56, 8 de Marzo de, 2005.
- ⁴⁴ Nuijten, MJC. Data management in modelling studies: the selection of data sources. *Pharmacoeconomics* 1998; 3(3): 305–316.
- ⁴⁵ Retribuciones del personal sanitario: Generalitat de Valencia. Disponible a: <http://www.dival.es>.
- ⁴⁶ Ravasio R, Lucioni C, Chirico G: Costo-efficacia di palivizumab versus non profilassi nella prevenzione delle infezioni da VRS nei bambini pretermine, a diversa età gestazionale. *PharmacoEconomics – Italian Research Articles* 2006; 8(2) :105-117.
- ⁴⁷ Simoes EA, Groothuis JR et al. Palivizumab Long-Term Respiratory Outcomes Study Group: Palivizumab prophylaxis, respiratory syncytial virus, and subsequent recurrent wheezing. *J Pediatr* 2007;151: 34-42.
- ⁴⁸ Decreto U.A.C./C. n° 96/2000. Pubblicato in *Gazzetta Ufficiale* n. 43 del. 2000.
- ⁴⁹ Conferenza delle Regioni e Province Autonome: Tariffa Unica Convenzionale per le prestazioni di assistenza ospedaliera. Regole e tariffe valide per il 2006. Roma 2005.
- ⁵⁰ Dal Negro RW, Turco P, Canonica WG, Progetto S.I.R.I.O (Social Impact of Respiratory Integrated Outcomes): Ricerca multicentrica nazionale sui costi generati dalle malattie respiratorie, V Congresso Nazionale di Medicina Respiratoria, Milano 6–9 ottobre 2004, Proceedings.
- ⁵¹ Oostenbrink JB, Bouwmans CAM et al Handleiding voor kostenonderzoek; methoden en standaard kostprijzen voor economische evaluaties in de gezondheidszorg. [Manual for costing: methods and standard costs for economic evaluations in health care] Amstelveen: College voor Zorgverzekering (CVZ); 2004.
- ⁵² College Tarieven Gezondheidszorg (CTG). Tarieflijst instellingen 2004. Utrecht: CTG.
- ⁵³ Centraal Bureau voor de Statistiek. Voor Burg, 2005.
- ⁵⁴ Rietveld E, DE Jonge HC et al. Anticipated costs of hospitalization for respiratory syncytial virus infection in young children at risk. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23: 523-529.
- ⁵⁵ Miedema CJ, Kors AW et al. Medical consumption and socioeconomic effects of infection with respiratory syncytial virus in The Netherlands. *Pediatr Infect Dis J*. 2001 Feb; 20(2): 160-163.
- ⁵⁶ Wang EE, Law BJ et al. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) study of admission and management variation in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J Pediatr*. 1996 Sep; 129(3): 390-395.
- ⁵⁷ Rodriguez WJ, Parrott RH. Ribavirin aerosol treatment of serious respiratory syncytial virus infection in infants. *Infect Dis Clin North Am*. 1987 Jun; 1(2): 425-439.
- ⁵⁸ Roeckl-Wiedmann I, Liese JG et al. Economic evaluation of possible prevention of RSV-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr*. 2003 Apr; 162(4): 237-244.
- ⁵⁹ Statistisches bundesamt Deutschland. www.destatis.de.
- ⁶⁰ 3M Medica – health information Systems. DRG online grouper . <http://www.grdrg.de/GrouperCGI/OnlineGrouper.exe>.
- ⁶¹ Organization for Economic Co-operation and Development (OECD). *OECD Employment Outlook* 2004. www.oecd.org.
- ⁶² Laufer F. Thresholds in cost-effectiveness analysis--more of the story. *Value Health*. 2005 Jan-Feb; 8(1): 86-87.
- ⁶³ Pringle C. Prevention of bronchiolitis. *Paediatr Respir Rev*. 2000;1:228-234.
- ⁶⁴ Meissner HC, Long SS, for the 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: 1447-1452.
- ⁶⁵ Wren C, O'Sullivan JJ. Survival with congenital heart disease and need for follow up in adult life. *Heart*. 2001; 85: 438-443.
- ⁶⁶ Statistik Austria. <http://www.statistik.at>.
- ⁶⁷ GroothuisJR, Simoes EA et al, for the Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. *N Engl J Med*. 1993; 329: 1524-1530.
- ⁶⁸ PREVENT Study Group. Reduction of RSV hospitalization among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics*. 1997; 99: 93-99.
- ⁶⁹ Efficiency Targeted Financing for Hospitals 2006, Vienna Hospitals (Wiener Kran kenanstaltenverbund) 2006.
- ⁷⁰ Austrian health insurance companies (Oberosterreichische Gebietskrankenkasse, Tiroler Gebietskrankenkasse, Steiermarkische Gebietskrankenkasse and Wiener Gebietskrankenkasse). Official Tariff Lists. 2006.
- ⁷¹ NICE. Guidance for manufacturers and sponsors: technology appraisals No. 5, 2001 Disponibile a: <http://www.nice.org.uk/page.aspx?o=201974>.

- ⁷² American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases and Committee of Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 1998 Nov; 102 (5): 1211-1216.
- ⁷³ Wang E, Tang NK. Immunoglobulin for preventing respiratory syncytial virus infection *Cochrane Database Syst Rev.* 2007; (2): CD001725.
- ⁷⁴ Netten A, Curtis L. Unit costs of health and social care 2000. Canterbury, UK: Personal Social Services Research Unit, University of Kent at Canterbury, 2000
- ⁷⁵ Thomas M, Bedford-Russella A, Sharland M. Hospitalisation for RSV infection in ex-preterm infants: implications for use of RSV immune globulin. *Arch Dis Child* 2000; 83: 122-127.
- ⁷⁶ Greenough A, Cox S et al. Health care utilization of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV Infection. *Arch Dis Child* 2001; 85: 463-468.
- ⁷⁷ Simoes EA, Sondheimer HM et al. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease: Cardiac study group. *J Pediatr* 1998 Oct; 133 (4): 492-499.
- ⁷⁸ International Labour Organization (ILO). Yearbook of Labour Statistics, 1998. Geneva: ILO, 1998.
- ⁷⁹ Organisation for Economic Co-operation and Development (OECD). OECD employment outlook: edizione 2004. Disponibile a: <http://puck.sourcoecd.org/vl=4300666/cl=14/nw=1/rpsv/ij/ocdthemes/99980045/v2004n8/s1/p11>.
- ⁸⁰ Hussman JM, Abby Li et al. A review of cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus. *Expert Rev. Pharmacoecon. Outcomes Res.* 2012; 12(5): 553-567.
- ⁸¹ Rackham OJ, Thorburn K, Kerr SJ. The potential impact of prophylaxis against bronchiolitis due to the respiratory syncytial virus in children with congenital cardiac malformations. *Cardiol. Young* 2005;15 (3): 251-255.
- ⁸² Prescott WA Jr, Doloresco F et al. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis: a critical and systematic review. *Pharmacoeconomics* 2010; 28 (4): 279-293.
- ⁸³ D Wang, C Cummins et al. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment* 2008; Vol. 12(36): iii, ix-x, 1-86.
- ⁸⁴ Wang D, Bayliss S, Meads C. Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technology Assessment* 2011; 15(5): iii-iv, 1-124.