

Posizione del Board del Calendario Vaccinale per la Vita e della Società Italiana di Neonatologia sul possibile utilizzo di anticorpi monoclonali a lunga emivita per la prevenzione universale delle malattie da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS o RSV) nel neonato

Il Virus Respiratorio Sinciziale o VRS (*Respiratory Syncytial Virus – RSV*) è uno dei principali agenti patogeni che colpiscono le vie respiratorie nei bambini più piccoli.

A livello mondiale, il VRS provoca ogni anno tra i bambini di età inferiore a 5 anni circa 33 milioni di casi di infezioni delle basse vie respiratorie che richiedono assistenza medica, 3,6 milioni di ospedalizzazioni e la morte di oltre 100.000 bambini, con un costo indotto di circa 4,82 miliardi di Euro.

Oltre il 60% dei bambini contrae il VRS entro il compimento di 1 anno di età, e quasi tutti si infettano almeno una volta entro il compimento dei 2 anni di età. Considerando un'intera coorte di nascita, oltre il 20% sviluppa un'infezione severa da VRS con necessità di assistenza medica ambulatoriale, mentre quasi il 4% del totale della coorte di bambini nel primo anno di vita richiede ospedalizzazione. Dei bambini ospedalizzati, circa il 20% ha necessità di ricovero in reparti di terapia intensiva. Inoltre, circa il 70% dei bambini che hanno avuto bronchiolite da VRS va incontro a broncospasmo ricorrente negli anni successivi e quasi il 50% sviluppa asma bronchiale.

Il virus provoca anche frequenti reinfezioni in soggetti di età più avanzata. Tutti i bambini sono a rischio di sviluppare una forma di infezione severa delle basse vie aeree da VRS, come bronchiolite e polmonite, tale da richiedere assistenza medica, ambulatoriale o ospedaliera. Questo perché il rischio di infezione severa da VRS dipende da più fattori, tra cui in particolare:

- stagionalità, in Italia solitamente di 5 mesi compresi nel periodo ottobre/novembre - marzo/aprile
- età inferiore ad 1 anno, specie inferiore ai 3 mesi

Vi sono fattori di rischio aggiuntivi per una prognosi più grave, quali nascita pretermine, displasia bronco-polmonare, cardiopatie congenite emodinamicamente significative, e altre malattie che implicano deficit immunitari o neuromuscolari. Tuttavia, dati italiani raccolti in 5 diverse stagioni invernali dimostrano che l'88% delle ospedalizzazioni per VRS si sono avute in bambini sani e nati a termine.

Non vi sono terapie specifiche per la cura di infezioni gravi da RSV, il solo farmaco autorizzato (*ribavirina*) è di complessa gestione per problematiche di sicurezza di utilizzo. Pertanto, la cura delle gravi forme di malattia delle basse vie respiratorie si limita più spesso a terapie sintomatiche e misure di supporto (idratazione e ossigeno).



Fino ad oggi, la sola misura preventiva efficace nei confronti di VRS era l'anticorpo monoclonale *Palivizumab*, indicato per la prevenzione delle più gravi forme di malattia del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione.

Tuttavia, le indicazioni di tale presidio preventivo sono limitate a una percentuale esigua di bambini ovvero ai 1. bambini nati con età gestazionale uguale o inferiore alle 35 settimane (in realtà limitati in alcune Regioni solo ai nati con meno di 29 settimane di età gestazionale, in altre in nati con meno di 32 settimane di età gestazionale) e con un'età inferiore ai 6 mesi al momento dell'inizio dell'epidemia stagionale da VRS; 2. bambini di età inferiore ai 2 anni trattati per displasia broncopolmonare negli ultimi 6 mesi; 3. bambini di età inferiore ai 2 anni con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa.

Peraltro, la protezione conferita da una dose di *Palivizumab* dura circa 1 mese, rendendo necessarie fino a 5 dosi a stagione del farmaco, con evidenti problemi di adesione completa al regime prescritto, e di costi. L'utilizzo di questo anticorpo monoclonale per la protezione di tutti i nuovi nati si scontra quindi con insolubili problemi organizzativi ed economici.

Dopo l'allentamento nell'uso dei dispositivi di protezione individuale introdotti durante la pandemia da COVID-19, particolarmente le mascherine, si è assistito ad una rilevante recrudescenza delle malattie da VRS, legata anche alla pressoché mancata circolazione di qualsiasi virus respiratorio nella stagione 2020/21. Ciò ha aumentato in misura notevole il numero dei suscettibili, tanto che già nell'inverno 2021/22 l'infezione da VRS ha mostrato un picco di incidenza anticipato e ben più alto rispetto alle stagioni pre-pandemiche, con conseguente sovraccarico delle strutture sanitarie deputate alla cura dei bambini più piccoli. Da una valutazione della letteratura, è emersa non solo una aumentata incidenza del virus – in coincidenza con la riduzione delle misure di contenimento della pandemia da COVID 19 – ma anche una maggior aggressività dello stesso, con conseguente aumento della necessità di ossigenoterapia e occupazione delle terapie intensive.

Il VRS ha contribuito in maniera assolutamente rilevante, insieme ai virus influenzali, anche alla precoce e intensa stagione di incidenza di malattie infettive respiratorie registrata nei mesi di novembre e dicembre 2022.

Da quanto brevemente delineato, si comprende come **la prevenzione delle infezioni e delle malattie da VRS nell'infante rappresenti chiaramente una priorità di sanità pubblica**, come del resto riconosciuto e sottolineato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2021.

Nei mesi scorsi è stato approvato definitivamente da EMA un nuovo anticorpo monoclonale, *Nirsevimab*, che si caratterizza per una lunga emivita (protezione dimostrata per almeno 5 mesi, quindi per un periodo corrispondente alla stagione di rischio autunnale/invernale), e utilizzabile pertanto in singola somministrazione. Tale presidio ha dimostrato negli studi pre-registrativi di essere sicuro e di poter ridurre dell'80% le infezioni respiratorie da VRS che richiedono assistenza medica, e del 77% le infezioni respiratorie da VRS che richiedono ospedalizzazione.



Con la disponibilità di *Nirsevimab* appare possibile una **strategia di prevenzione universale** delle malattie da Virus Respiratorio Sinciziale, che **andrebbe inquadrata in termini regolatori ed organizzativi alla stregua di un programma vaccinale che interessi l'intera coorte di nuovi nati.**

Per poter proteggere adeguatamente l'intera coorte dei nuovi nati, si dovrebbe pensare ad organizzare la somministrazione universale di tale anticorpo monoclonale direttamente in ambito ospedaliero, prima della dimissione dal reparto di maternità, per tutti i bambini nati nel periodo epidemico ottobre-marzo. I bambini nati in periodo aprile-settembre dovrebbero essere invece immunizzati passivamente ad ottobre dell'anno di nascita a cura dei servizi territoriali e del proprio pediatra di libera scelta.

Ovviamente, come per ogni programma di sanità pubblica, sarà necessario effettuare una valutazione di Health Technology Assessment (HTA), inclusiva di una modellizzazione economica, preliminare all'introduzione del programma di immunoprofilassi passiva.

Appare tuttavia evidente come tale percorso trovi un imprescindibile passo preliminare nel riconoscimento, per la prima volta e in modo innovativo, di ***Nirsevimab* quale presidio non classificato in ambito terapeutico, ma preventivo**, analogamente a quanto avviene ogni volta che un vaccino si rende disponibile, pur non trattandosi in questo caso di un vaccino. Ciò consentirebbe la gestione naturale di questa nuova modalità di immunizzazione (immunoprofilassi passiva universale) esattamente come si gestisce una campagna vaccinale, con attribuzione dei costi al budget prevenzione.

Il Board del Calendario per la Vita e la Società Italiana di Neonatologia (SIN), riconoscono nella disponibilità dell'anticorpo monoclonale *Nirsevimab* una novità di notevole importanza e di potenziale grande impatto per la sanità pubblica, e una possibilità preventiva universale che risponde ad un bisogno medico finora insoddisfatto.

Si rendono disponibili ad ogni utile interlocuzione e supporto alle autorità di sanità pubblica per la valutazione delle più adeguate strategie di utilizzo di tale presidio preventivo.

Nell'imminenza della autorizzazione all'immissione in commercio, auspicano che venga prontamente riconosciuta la novità anche in termini regolatori di *Nirsevimab*, considerando la sua classificazione non quale presidio terapeutico (come sempre avvenuto per gli anticorpi monoclonali) ma preventivo, nella prospettiva dell'inserimento nel Calendario Nazionale di Immunizzazione.

Il Board del Calendario per la Vita e la Società Italiana di Neonatologia

Board del Calendario per la Vita

Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Sanità Pubblica (SIItI), Presidente Prof. Roberta Siliquini



*Società Italiana di Pediatria (SIP), Presidente Prof.ssa Annamaria Staiano
Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), Presidente Dr Antonio D'Avino,
Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG), Segretario Dr. Silvestro Scotti,
Coordinamento Scientifico Board del Calendario per la Vita, Prof. Paolo Bonanni
(Componenti Board Tecnico-Scientifico: Angela Amodeo, Chiara Azzari, Martino Barretta, Elena
Bozzola, Pietro Buono, Paolo Castiglia, Michele Conversano, Giovanni Gabutti, Giancarlo Icardi,
Mirene Anna Luciani, Tommasa Maio, Luigi Nigri, Aurelio Occhinegro, Bruno Ruffato, Rocco
Russo)*

Società Italiana di Neonatologia

Luigi Orfeo (Presidente), Fabio Mosca, Massimo Agosti