

MEDICINE & DRUGS

FOCUS ON:

**VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE (VRS):
PROSPETTIVE DI UNA NUOVA STRATEGIA DI PREVENZIONE
PER TUTTI I BAMBINI NEL PRIMO ANNO DI VITA**



VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE (VRS): PROSPETTIVE DI UNA NUOVA STRATEGIA DI PREVENZIONE PER TUTTI I BAMBINI NEL PRIMO ANNO DI VITA

AUTHORS' NAMES AND AFFILIATIONS

Paolo Bonanni

Professore Ordinario Igiene Generale e Applicata, Università degli Studi di Firenze

Elena Bozzola

Segretario Nazionale Società Italiana di Pediatria; Dirigente Medico di I Livello UOC di Pediatria Generale e Malattie Infettive, Ospedale Bambino Gesù-IRCCS

Martina Bruscagnin

Presidente Associazione Vivere Onlus

Claudio Costantino

Professore Associato in Igiene Generale ed Applicata, Università degli Studi di Palermo

Mauro M. De Rosa

Professore di Economia e regolazione del farmaco, Dipartimento Scienze del farmaco, Università degli studi del Piemonte Orientale - Novara"

Antonietta Martelli

Professore Ordinario di Farmacologia, Università di Genova

Francesco Saverio Mennini

Professore di Microeconomia e Economia Sanitaria.

Direttore Centro EEHTA del CEIS, Facoltà di Economia, Università degli Studi di Roma "Tor Vergata"; Presidente SIHTA

Fabio Mosca

Past President Società Italiana di Neonatologia SIN; Direttore UO Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Fondazione IRCCS Cà Granda Ospedale Maggiore Policlinico

Luigi Orfeo

Presidente Società Italiana di Neonatologia SIN; Direttore UOC Pediatria, Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale, Ospedale San Giovanni Calibita Fatebenefratelli, Roma

Annamaria Staiano

Presidente Società Italiana di Pediatria; Professore Ordinario di Pediatria, Direttore Dipartimento Scienze Mediche Traslazionali, Università degli Studi di Napoli "Federico II"

Ugo Trama

Dirigente UOD Politica del Farmaco e Dispositivi, Direzione Generale per la Tutela alla Salute e il Coordinamento del Sistema Sanitario Regionale, Regione Campania

VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE (VRS): PROSPETTIVE DI UNA NUOVA STRATEGIA DI PREVENZIONE PER TUTTI I BAMBINI NEL PRIMO ANNO DI VITA

INDEX

INTRODUZIONE.....	4
TERAPIE E PREVENZIONE DEL VRS.....	8
ECONOMIC BURDEN.....	10
EXPERT OPINION.....	12

INTRODUZIONE

VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE

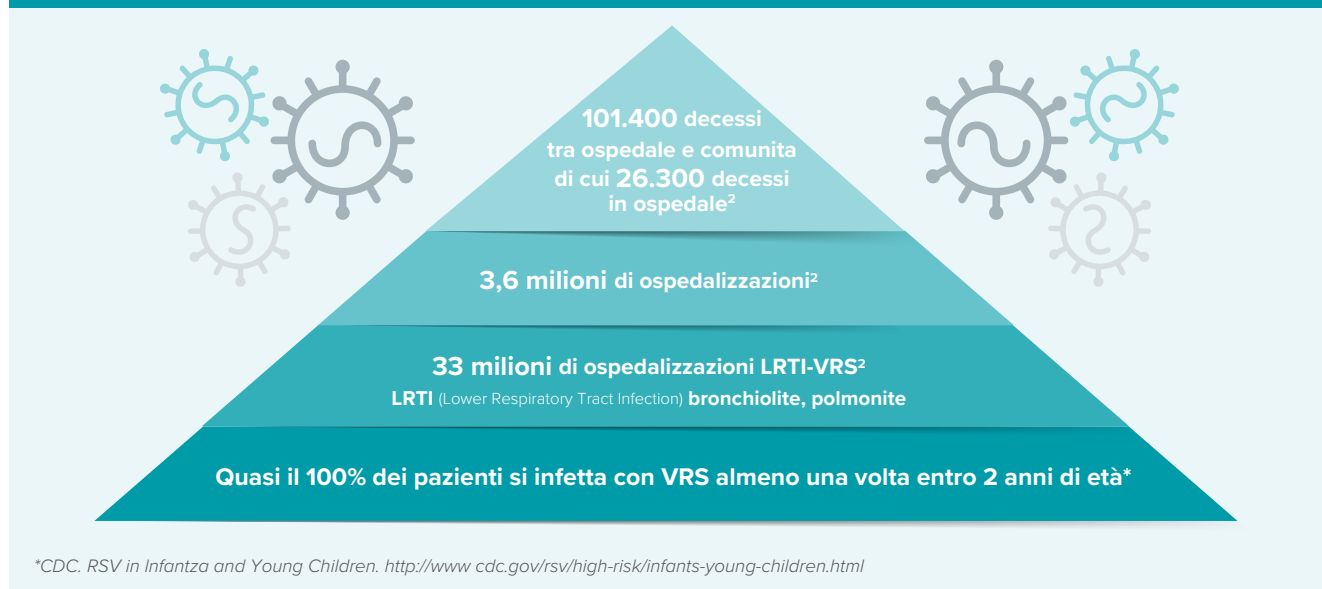
Il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) è il patogeno più frequentemente isolato come responsabile di infezioni respiratorie nei bambini entro i 5 anni di età e causa una vasta gamma di manifestazioni cliniche, incluse infezioni alle alte e alle basse vie respiratorie. A livello globale, nei bambini sotto 1 anno di età il VRS rappresenta in assoluto la seconda causa di mortalità dopo la malaria, la prima causa di mortalità tra le infezioni respiratorie e la prima causa di ospedalizzazione.¹

Il VRS viene trasmesso attraverso le secrezioni orali e nasali e, solitamente, inizia nel tratto respiratorio superiore diffondendosi rapidamente alle basse vie aeree. Le manifestazioni cliniche dell'infezione acuta da VRS sono pertanto relative alla sede in cui l'infezione si è estesa: infezione delle alte vie aeree, più comuni e con una sintomatologia simil-influenzale, tosse e raffreddore, e infezioni delle basse vie respiratorie (*Lower Respiratory Tract Infection*, LRTI), più severe, principalmente rappresentate da bronchiolite e polmonite. Inoltre, l'infezione da VRS si associa a un aumentato rischio a medio termine di otite media, infezioni respiratorie ricorrenti e utilizzo inappro-

priato di antibiotici, mentre più a lungo termine si associa ad un aumentato rischio di broncospasma e asma.¹

Globalmente, ogni anno tra i bambini di età 0-5 anni il VRS provoca 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 bambini² (**Figura 1**). Inoltre, ogni anno i costi sanitari diretti a livello globale nei bambini di età 0-5 anni sono di circa € 4,82 miliardi, di cui il 55% è rappresentato dai costi dovuti alle ospedalizzazioni mentre il 45% è dovuto ai costi delle cure territoriali.³ Questo grave *burden* di malattia è dovuto all'elevata circolazione del VRS e alla possibilità di frequenti reinfezioni nel corso della vita: infatti, oltre il 60% dei bambini si infetta con 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.¹ Inoltre, considerando un'intera coorte di bambini di questa età, oltre il 20% sviluppa un'infezione severa da VRS tale da richiedere assistenza medica ambulatoriale,⁴ mentre quasi il 4% del totale della coorte di bambini nel primo anno di vita richiede ospedalizzazione.⁵

FIGURA 1² • CARICO DELLA MALATTIA DOVUTO A VRS A LIVELLO PEDIATRICO NEL MONDO



Il virus respiratorio sinciziale (**Figura 2**) umano è un virus dell'ordine Mononegavirales, sottofamiglia Pneumovirinae, Genere Orthopneumovirus, e il suo involucro contiene tre glicoproteine di superficie transmembrana virali:^{1,6}

- la glicoproteina G, che media l'attacco del VRS alla cellula ospite
- la proteina di Fusione F, che consente la fusione della membrana virale con quella della cellula ospite
- la proteina idrofobica SH.

Le proteine G ed F consentono al VRS di infettare le cellule umane. La proteina F, in particolare, è anche responsabile dell'aggregazione delle cellule multinucleate attraverso la fusione delle loro membrane plasmatiche, portando alla formazione di *sincizi* (da qui il nome Virus Respiratorio Sinciziale) e quindi alla diffusione dell'infezione.⁶ La glicoproteina G e la proteina di fusione F sono preminenti nella loro capacità di indurre la produzione di anticorpi neutralizzanti ed è noto che un'efficace e tempestiva risposta contro la proteina F riesce a prevenire le manifestazioni gravi dell'infezione.⁷ Inoltre, poiché

la proteina F è caratterizzata da una rilevante conservazione tra i diversi ceppi, rappresenta un eccellente target per i poten-

ziali vaccini e anticorpi monoclonali.⁸

FIGURA 2 • IL VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE

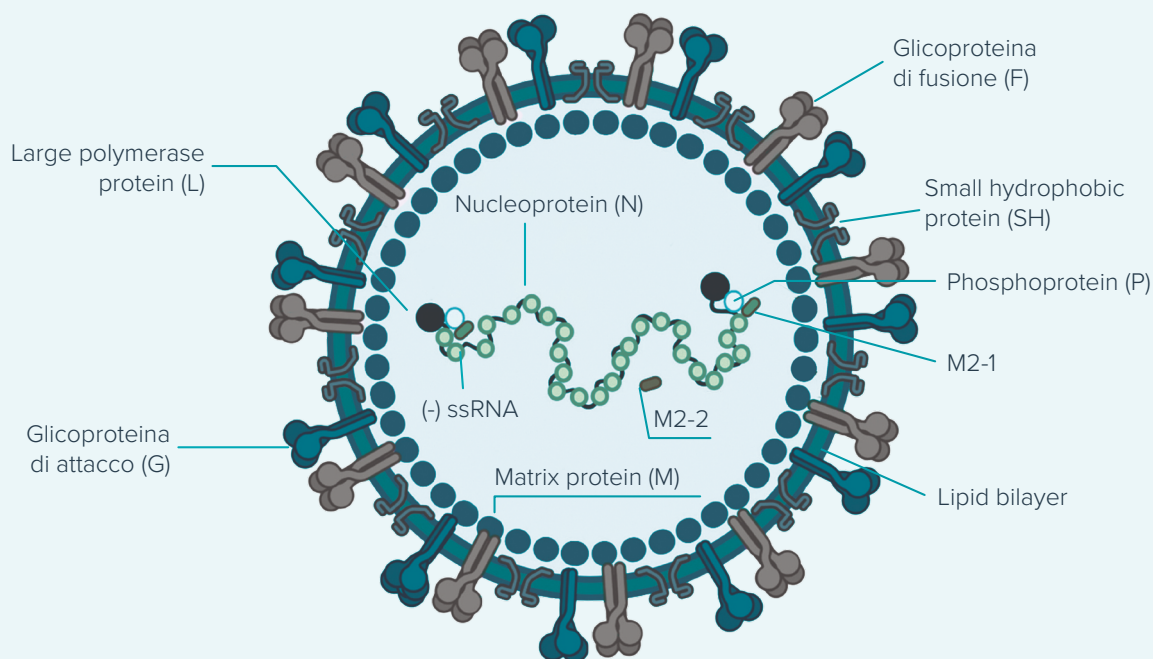


Figura adattata da "Figure 1" in Jung HE, Kim TH, Lee HK. Contribution of Dendritic Cells in Protective Immunity against Respiratory Syncytial Virus Infection. *Viruses*. 2020 Jan 15;12(1):102. doi: 10.3390/v12010102. PMID: 31952261; PMCID: PMC7020095.

FATTORI DI RISCHIO E STAGIONALITÀ DEL VRS

L'infezione severa da VRS è determinata dalla ampia circolazione del virus, da fattori di rischio individuali relativi ai bambini, e a fattori di rischio sociali e ambientali (Tabella 1).

La circolazione e la stagionalità del VRS differiscono a seconda di latitudini e condizioni meteorologiche. Nelle regioni temperate dell'emisfero settentrionale, Italia compresa, la stagionalità e la circolazione del virus ha una durata solitamente di 5 mesi e avviene generalmente nel periodo che va da ottobre/novembre a marzo/aprile.⁹

Tutti i bambini sono a rischio di sviluppare una forma di infezione severa 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:¹

- stagionalità, in Italia solitamente di 5 mesi tra ottobre/novembre e marzo/aprile⁹
- età, inferiore ad 1 anno, specie alla prima stagione VRS.

Ulteriori fattori di rischio di infezione severa da VRS sono:¹

- nascita pretermine
- cardiopatia congenita
- displasia broncopolmonare

- specifiche e gravi patologie che determinano deficit immunitario e neuromuscolare.

Inoltre, da non sottovalutare sono i fattori sociali e ambientali, come la presenza di fratelli, il precoce inserimento in asilo nido e in comunità, l'esposizione al fumo di sigaretta, il mancato allattamento materno, etc.¹

E infatti, è già noto in letteratura che la maggior parte dei bambini ospedalizzati per infezione respiratoria da VRS sono bambini nati sani e a termine, con età inferiore ad 1 anno.¹⁰⁻¹² Questi dati sono stati confermati anche a livello nazionale da un'analisi condotta su cinque stagioni VRS in un gruppo di ospedali italiani, durante le quali quasi 9 bambini ospedalizzati per VRS su 10 (88%) erano nati sani e a termine, ovvero non eleggibili per gli attuali protocolli di profilassi.¹³

Pertanto, poiché i rischi maggiori di ospedalizzazione da VRS sono dovuti alla stagionalità e all'età, tutti i neonati e bambini dovrebbero essere protetti dal VRS. Ad oggi, c'è quindi un importante bisogno insoddisfatto di prevenzione per tutti i neonati e bambini alla loro prima stagione di VRS. Il bisogno medico è insoddisfatto anche per la cura, poiché mancano agenti antivirali specifici per il VRS con buon profilo di efficacia e tollerabilità. Sono invece disponibili e raccomandati dalle Linee Guida internazionali solo trattamenti che possono dare sollievo alla sintomatologia, di supporto nei casi di infezione più severa cioè quando in ospedale si richiede un supplemento di ossigeno, idratazione e nutrizione.¹

TABELLA 1 • FATTORI CHE DETERMINANO IL RISCHIO DI INFEZIONE SEVERA DA VRS IN ETÀ PEDIATRICA^{1,9}

Principali fattori di rischio	Altri fattori aggiuntivi
<ul style="list-style-type: none"> • Stagionalità, in Italia solitamente di 5 mesi tra ottobre/novembre e marzo/aprile • Età, inferiore ad 1 anno, specie alla prima stagione VRS 	<ul style="list-style-type: none"> • Nascita pretermine • Cardiopatia congenita • Displasia broncopolmonare • Specifiche e gravi patologie che determinano deficit immunitario e neuromuscolare • Fattori sociali e ambientali, come il precoce inserimento in comunità/nido, fumo di sigaretta, allattamento artificiale

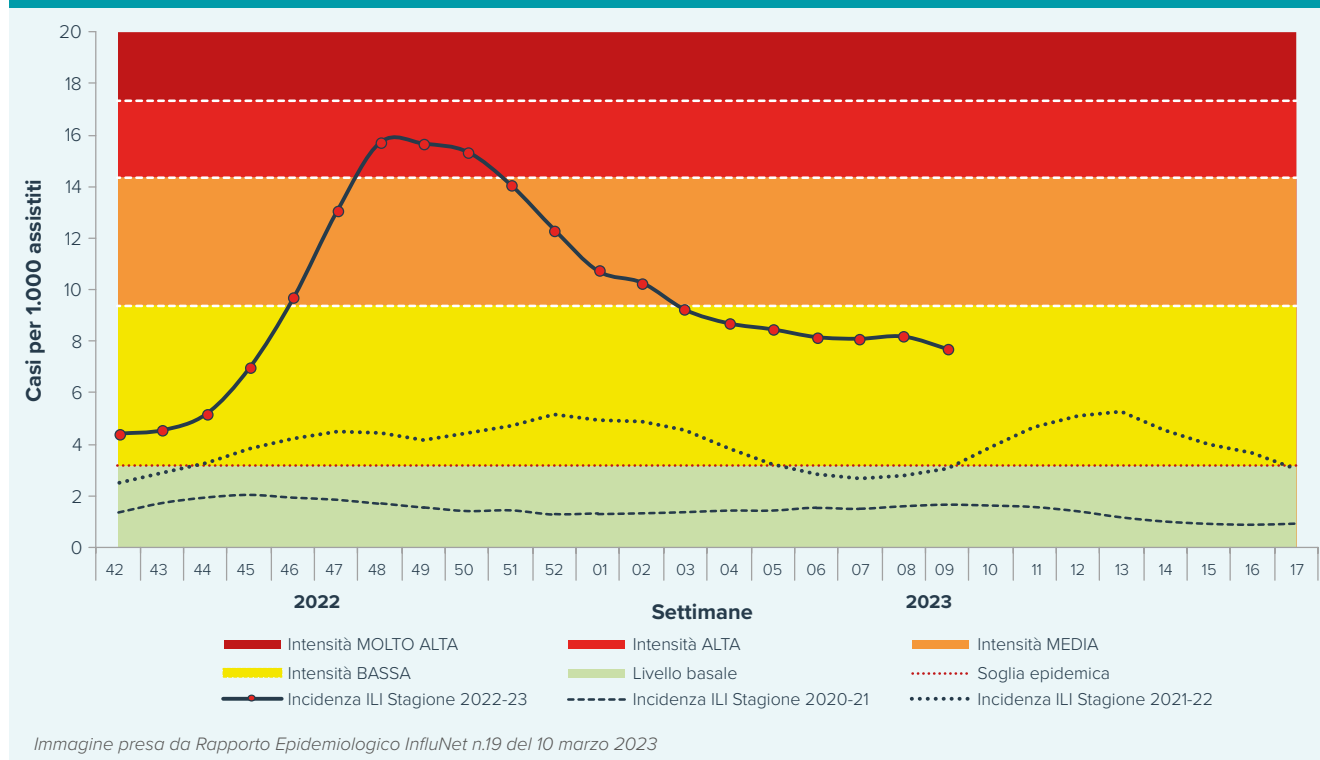
IL VRS DURANTE LA PANDEMIA DA SARS-CoV-2

Le misure per prevenire e controllare la diffusione del virus SARS-CoV-2 (*lockdown*, uso obbligatorio di dispositivi di protezione individuale) che sono state implementate a partire dal 2020 hanno rallentato globalmente anche la circolazione di tutti gli altri virus respiratori, incluso il VRS.¹⁴ Dopo l'applicazione su larga scala della vaccinazione contro SARS-CoV-2, le misure di protezione individuale (specie l'uso delle mascherine) sono state allentate e ciò ha determinato una ripresa della circolazione di tutti gli altri virus respiratori. E infatti, mentre nella stagione 2020-21 i casi di VRS sono risultati in netto calo rispetto agli anni precedenti, la stagione seguente 2021-22 ha registrato un inizio e un picco anticipato, con una numerosità complessiva molto più alta rispetto al passato.¹⁴ Ciò è stato verosimilmente dovuto al più alto numero di bambini suscettibili che non si erano infettati con il VRS e al più alto numero di bambini con meno anticorpi materni anti-VRS perché nati da madri che probabilmente non avevano avuto una recente infe-

zione naturale da VRS. Per tale motivo, la stagione 2021-22 ha messo in seria difficoltà numerosi ospedali pediatrici italiani e pediatri di famiglia, che hanno dovuto fronteggiare un'ondata di casi molto impegnativa.¹⁴⁻¹⁶

Inoltre, come già sottolineato da numerosi esperti, in futuro potremo avere stagioni con la contemporanea circolazione di almeno tre importanti virus respiratori, quali SARS-CoV-2, influenza e appunto il VRS. Questo potrà quindi determinare una tripla epidemia stagionale che potrebbe mettere in forte difficoltà l'assistenza sanitaria territoriale ed ospedaliera.¹⁷

E infatti, già all'inizio dell'attuale stagione 2022-23, la Rete Italiana di Sorveglianza Influenzale (InfluNet) ha registrato la contemporanea e rilevante circolazione di SARS-CoV-2, influenza e VRS, con un tasso di incidenza complessivo di tutte le sindromi simil-influenzali (*Influenza Like Illness*, ILI) che fin dalle prime settimane di monitoraggio è risultato ben più alto rispetto alle precedenti stagioni (**Figura 3**).¹⁸

FIGURA 3 • RAPPORTO INFLUNET EPIDEMIOLOGICO 2023-09¹⁸

In particolare, nei bambini di età inferiore a 5 anni il tasso di incidenza dei casi ILI (per tutte le cause virali) è stato pari a 21,5 casi per 1.000 assistiti, durante la nona settimana del 2023 (dal 27 febbraio al 5 marzo 2023)¹⁸ (Figura 4).

Infine, il Rapporto InluNet Virologico della settimana 09/2023¹⁹ mette in evidenza che su un totale di 21.933 campioni clinici

raccolti dai diversi laboratori il 24,7% sono risultati positivi al virus influenzale, di cui l'88,6% di tipo A. Nell'ambito dei virus A, tra i campioni finora analizzati, il 7% è risultato positivo al SARS-CoV-2 e il 22,4% ad altri virus respiratori, per la maggior parte VRS (14%)¹⁹ (Figura 5).

FIGURA 4 • RAPPORTO INFLUNET EPIDEMIOLOGICO 2023-09¹⁸

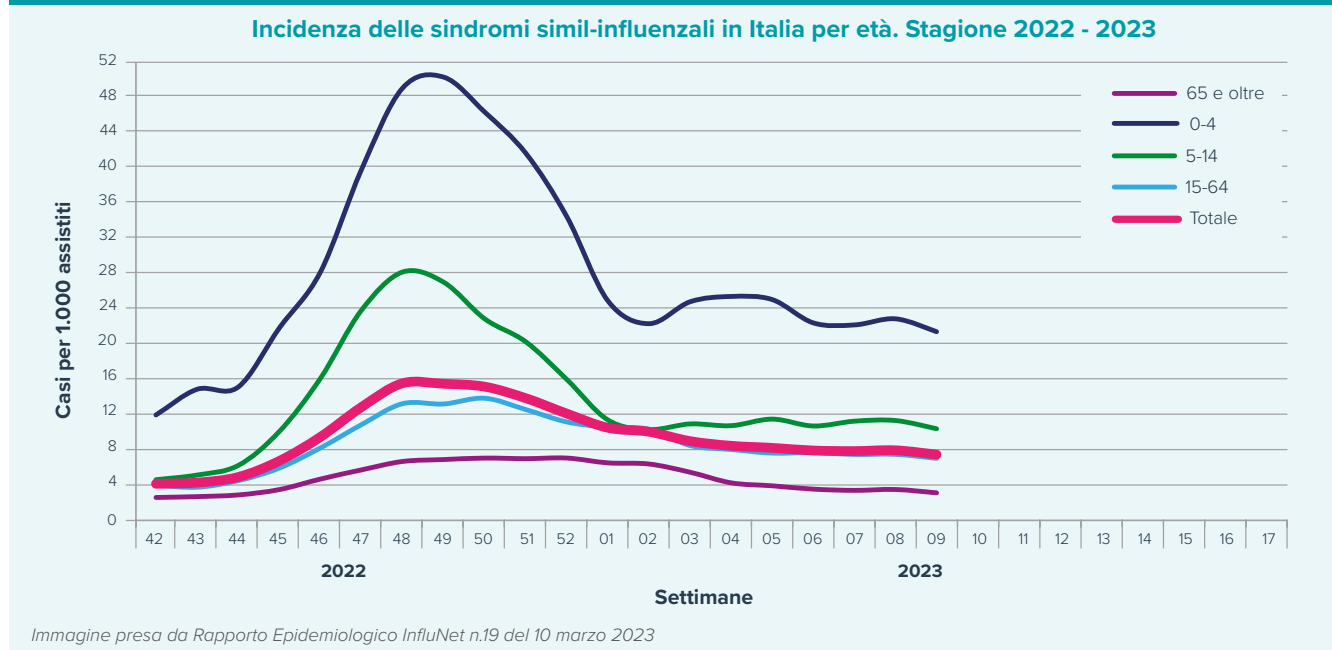
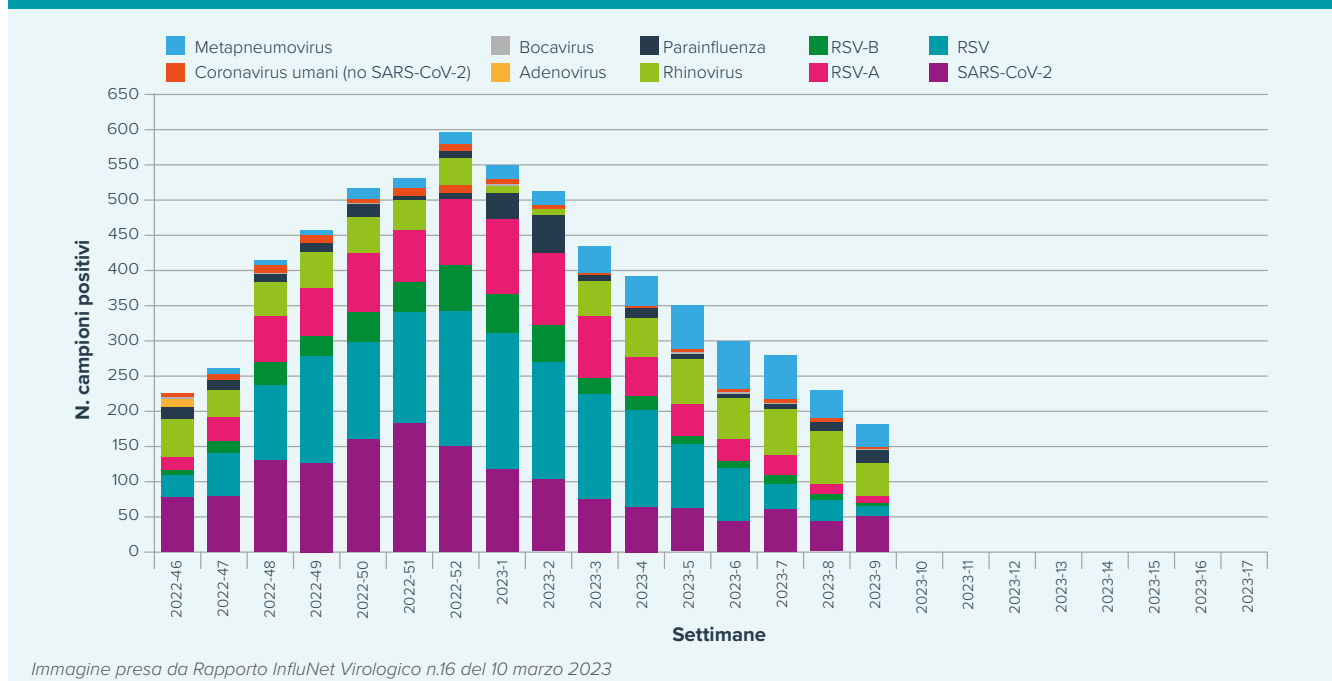


FIGURA 5 • ANDAMENTO SETTIMANALE DEI CAMPIONI RISULTATI POSITIVI AD ALTRI VIRUS RESPIRATORI (STAGIONE 2022/2023)¹⁹



Dato che non è realistico immaginare di tornare alle precedenti rigide misure di prevenzione come quelle applicate nelle prime ondate di SARS-CoV-2 per ridurne la circolazione, è quindi

fondamentale utilizzare al meglio le forme di prevenzione di cui disponiamo.

TERAPIE E PREVENZIONE DEL VRS

Ad oggi, non esiste una terapia specifica per la malattia da VRS e il trattamento previsto è per lo più rappresentato da interventi che possono alleviare i sintomi e fornire supporto al bambino. Relativamente alla prevenzione, non sono ancora disponibili soluzioni per il VRS, sebbene siano in fase di studio vaccini pediatrici, vaccini materni e anticorpi monoclonali a lunga durata d'azione in singola somministrazione.^{20,21}

I bambini che sviluppano una forma lieve di malattia possono essere trattati in ambito ambulatoriale con cure di supporto, mentre nei casi di infezione severa sono previste cure di supporto volte a garantire un'adeguata idratazione, nutrizione e, quando necessario, supplementazione di ossigeno.^{1,22}

L'unico agente antivirale autorizzato per il trattamento dell'infezione da VRS è la *ribavirina*. Tuttavia, questo antivirale non è raccomandato nelle Linee Guida a causa della sua complessa gestione in termini di sicurezza di utilizzo (*safety*) e della mancanza di dati riproducibili sul rapporto efficacia/ beneficio clinico.^{23,24}

Per quanto riguarda la prevenzione, ormai da più di 20 anni è disponibile l'anticorpo monoclonale palivizumab, approvato in più di 90 Paesi, e indicato per la prevenzione di gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione, provocate da VRS. Tuttavia, questo anticorpo è indicato solamente in un ristretto gruppo di neonati e bambini, cioè quelli nati pretermine con età gestazionale ≤ 35 settimane e nei nati con gravi condizioni patologiche, come cardiopatia congenita e displasia broncopolmonare.²⁵ In Italia, queste stesse indicazioni sono state confermate dalle raccomandazioni delle Società Scientifiche SIP-SIN-SIMRI* e seguite da AIFA relativamente alle questioni di rimborsabilità e di piano terapeutico del farmaco.²⁶ Inoltre, la *palivizumab* ha una breve emivita e la protezione conferita da una singola dose dura circa un mese, rendendo pertanto necessarie fino a 5 dosi per proteggere un bambino durante la stagione di circolazione del VRS.^{1,25} Ulteriore limitazione ad un accesso più ampio è l'elevato costo.¹

Lo sviluppo di vaccini pediatrici, vaccini materni e anticorpi monoclonali a singola somministrazione per la protezione di tutti i neonati e bambini alla prima stagione di VRS è stato indicato dall'**Organizzazione Mondiale della Sanità** come una importante priorità di salute pubblica.²⁷⁻²⁸ Attualmente, diversi candidati vaccini e anticorpi sono in sperimentazione, e con elevata probabilità alcuni di questi saranno disponibili nei prossimi anni,²⁰ mentre un anticorpo monoclonale a lunga durata d'azione in singola somministrazione è stato di recente approvato dalla **Commissione Europea** in seguito alla raccomandazione del CHMP (*Committee for Medicinal Products for Human Use*) di EMA.^{30,34}

Di seguito sono riassunte le principali caratteristiche di questi anticorpi monoclonali a lunga durata d'azione e dei vaccini materni e vaccini pediatrici.¹

- Gli **anticorpi monoclonali a lunga durata d'azione** sono stati studiati per la protezione di tutti i neonati e bambini alla loro prima stagione di VRS. Questi anticorpi prevedono una **singola somministrazione**, in siringa preriempita e dosaggio fisso, con conseguente **protezione estesa di almeno 5 mesi** e quindi che copre tutta la prima stagione di VRS del bambino, periodo nel quale il VRS può determinare infezioni in forme più gravi. Sono stati studiati con somministrazione alla nascita, o comunque il prima possibile, nei casi in cui il bambino sia nato durante la stagione del VRS (in Italia, solitamente di 5 mesi tra ottobre/novembre e marzo/aprile); o con somministrazione entro 1 anno di età prima dell'inizio della stagione del VRS (in Italia, solitamente ad ottobre), nei casi in cui il bambino sia nato al di fuori della stagione del VRS.
- I **vaccini materni** somministrati alle gestanti potrebbero proteggere i neonati fin dalla nascita e nei loro primi mesi di vita, grazie al passaggio degli anticorpi materni attraverso la placenta. L'efficacia di questa strategia dipende fortemente dalla tempistica di somministrazione rispetto alla nascita del bambino, e da questa rispetto al picco dei contagi da VRS. Inoltre, l'efficacia di questa strategia potrebbe risultare compromessa nei casi di nascita pretermine, quasi sempre imprevedibili, poiché non ci sarebbe il tempo necessario per il passaggio di anticorpi materni. La durata della protezione degli anticorpi materni solitamente varia da 2 a 4 mesi.¹
- La **vaccinazione pediatrica**, invece, offrirebbe protezione più a lungo termine dal contagio ma non sarebbe verosimilmente somministrabile nei primi mesi di vita del bambino, che costituiscono il periodo di massima vulnerabilità al VRS. I vaccini pediatrici dovrebbero quindi essere utilizzati in sinergia con i vaccini materni o con l'immunizzazione passiva con i nuovi anticorpi monoclonali a lunga durata d'azione, per ottenere una protezione completa che sia continua dalla nascita e nel corso della prima infanzia.¹

Inoltre, come già ampiamente dimostrato da numerosi studi i cui risultati sono stati sintetizzati in una recente revisione della letteratura, la prevenzione delle infezioni da VRS nel primo anno di vita può prevenire anche gli effetti e sequele del VRS a medio termine, come otite media, infezioni respiratorie ricorrenti e utilizzo inappropriato di antibiotici, e può anche prevenire gli effetti e sequele del VRS a lungo termine, come broncospasmo e asma.^{30,34}

*Società Italiana di Pediatria (SIP); Società Italiana di Neonatologia (SIN); Società Italiana per le Malattie Respiratorie Infantili (SIMRI)

In futuro, sarà quindi necessario implementare nuove strategie di prevenzione che possano ottimizzare l'accesso a questi possibili futuri strumenti, al fine di realizzare una efficace prevenzione del VRS, potendo così ridurre sia il *burden* clinico ed economico causato dall'infezione acuta e sia il relativo *burden* causato dagli effetti e sequele del VRS nel medio e lungo termine.

NIRSEVIMAB

Nirsevimab è un anticorpo monoclonale a lunga durata d'azione, indicato per la prevenzione delle infezioni respiratorie da VRS in tutti i neonati e bambini alla loro prima stagione di VRS. A differenza di palivizumab, nirsevimab offre con un'unica somministrazione una protezione di durata estesa per almeno 5 mesi, ovvero per un periodo perfino superiore alla tipica durata della stagionalità del VRS (in Italia, solitamente di 5 mesi tra ottobre/novembre e marzo/aprile)⁹. Nirsevimab ha dimostrato sicurezza ed efficacia in tutti i neonati e bambini alla prima stagione di VRS, ovvero nei bambini nati a termine e nati pretermine di tutte le età gestazionali (anche nati <29 settimane di gestazione), nati sani e nati con condizioni patologiche (tra le quali cardiopatia congenita e displasia broncopolmonare).³⁰⁻³²

Il 16 Settembre 2022 il CHMP dell'EMA ha indicato nirsevimab per la prevenzione delle infezioni respiratorie da VRS in tutti i neonati e bambini alla prima stagione di VRS.^{33,34} A questo ha fatto seguito l'approvazione di nirsevimab in Commissione Europea, con la pubblicazione del Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto e il Report delle valutazioni dei trial clinici in cui nirsevimab ha dimostrato di essere sicuro ed efficace.^{30,32} Relativamente ai trial clinici, nirsevimab ha dimostrato di essere sicuro ed efficace nella protezione contro le LRTI causate da VRS, raggiungendo i seguenti risultati:³⁶⁻³⁹

- **79,5% di efficacia** nella riduzione dell'incidenza delle infezioni respiratorie da VRS che richiedono assistenza medica
- **77,3% di efficacia** nella riduzione dell'incidenza delle infezioni respiratorie da VRS che richiedono ospedalizzazioni
- **86,0% di riduzione delle LRTI** da RSV che richiedono ricovero in terapia intensiva

- **sicurezza e tollerabilità** dimostrata in tutti i trial clinici con singola somministrazione in dosaggio fisso e siringa preriempita
- **durata di protezione di almeno 5 mesi**, sovrapponibile all'intera durata di una stagione VRS.

L'immunizzazione con nirsevimab consiste in una singola somministrazione che conferisce una rapida protezione di durata di almeno 5 mesi, e quindi più che sufficiente per una tipica stagione VRS in Italia, con dosaggio fisso e in siringa preriempita,^{14,34-37} rispetto al palivizumab che invece richiede una somministrazione mensile, che quindi può variare da 1 a 5 dosi in base alla nascita del bambino rispetto alla stagione VRS, e con dosaggio basato sul peso del bambino da preparare prima.²⁵ Inoltre, poiché nirsevimab ha un meccanismo d'azione specifico per la proteina F del VRS, non si prevede né che comporti rischi né che interferisca con la risposta immunitaria ai vaccini ed è quindi possibile la co-somministrazione con i vaccini pediatrici di routine.⁴⁰

D'altro canto, gli anticorpi materni per il VRS, che sono spesso presenti nei neonati e che permangono per i primi mesi di vita, non risultano sufficientemente efficaci nel proteggere il bambino alla prima stagione di VRS, come dimostrato dai dati che vedono questi bambini più a rischio di forme severe di VRS, inclusa l'ospedalizzazione, rispetto ai bambini più grandi.¹¹³

Inoltre, nel corso dei primi trial clinici, nirsevimab era stato incluso da EMA nel programma delle *PRiority MEDicines (PRIME)*, ovvero il programma per tutte quelle medicine che hanno un particolare potenziale per colmare il bisogno medico insoddisfatto dei pazienti e per le quali EMA fornisce un supporto scientifico e normativo. EMA, infatti, aveva già valutato positivamente nirsevimab durante i trial clinici, riconoscendone il potenziale preventivo come di *"grande interesse per la salute pubblica e l'innovazione terapeutica"*.⁴¹

Recentemente, con Determina n. 9/2023, nirsevimab è stato classificato da AIFA in fascia CNN (farmaci in fascia C, non negoziati).^{**}

^{**}Agenzia Italiana del Farmaco - Determina n. 9/2023 (23A00122) [HYPERLINK "http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2023/01/16/12/sg/pdf"](http://www.gazzettaufficiale.it/eli/gu/2023/01/16/12/sg/pdf) (GU Serie Generale n.12 del 16-01-2023)

ECONOMIC BURDEN

A livello globale il VRS è il patogeno più frequentemente isolato come responsabile di infezioni respiratorie nei bambini entro i 5 anni di età mentre nei bambini sotto 1 anno di età il VRS rappresenta in assoluto la seconda causa di mortalità dopo la malaria, la prima causa di mortalità tra le infezioni respiratorie e la prima causa assoluta di ospedalizzazione.¹

In Italia un recente studio ha messo in evidenza il grave impatto economico della bronchiolite, di cui il VRS è la principale causa in età pediatrica. La bronchiolite, infatti, richiede un impegno di risorse economiche elevate anche per i pazienti ospedalizzati

che soffrono di forme lievi-moderate. Nel periodo gennaio-dicembre 2017 sono stati ricoverati per bronchiolite presso l'Ospedale Pediatrico Bambino Gesù di Roma 531 bambini di età inferiore all'anno. I bambini ospedalizzati con bronchiolite da VRS presentavano una durata di ricovero mediamente più lunga e una maggiore frequenza di essere ricoverati in terapia intensiva (72% delle bronchioliti in terapia intensiva era causata dal VRS).⁴² Di conseguenza, il costo medio dell'ospedalizzazione per bronchiolite da VRS è stato più alto rispetto alle bronchioliti causate da altro patogeno, risultato in linea con la letteratura esistente⁴³ (Tabella 2).⁴²

TABELLA 2⁴² • DATI DI RICOVERO DI BAMBINI CON INFEZIONE DA VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE VS. INFEZIONE DA ALTRI VIRUS RESPIRATORI

	VRS	Altro	p-value
	n = 310	n = 217	
Età (giorni)	77,98 (± 58,02)	78,80 (± 64,16)	ns
Maschi (%)	45,8	54,83	ns
Ricovero (giorni) Costo totale (e)	4,98 (± 2,18) 1.783.562,76	4,22 (± 2,16) 1.170.746,54	< 0,001
Costo medio (e)	5.753,43 (± 2.041,62)	5.395,15 (± 2.040,87)	0,04
Imaging (e)	18,95 (± 28,62)	16,00 (± 26,41)	ns
Laboratorio (e)	3.486,38 (± 1.126,19)	3.454,70 (± 1.204,50)	ns
PICU (%)	4,19	2,30	ns

Adattato da Table 4 in Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy: The Acute Hospitalization Cost. Bozzola E, Ciarlito C, Guolo S, Brusco C, Cerone G, Antilici L, Schettini L, Piscitelli AL, Chiara Vittucci A, Cutrera R, Raponi M, Villani A. *Front Pediatr*. 2021 Jan 18;8:594898. doi: 10.3389/fped.2020.594898. eCollection 2020.40.

L'infezione da VRS è responsabile di un numero considerevole di visite ambulatoriali e di accesso in pronto soccorso (PS), che complessivamente hanno un peso economico simile a quello dell'ospedalizzazione.³ Oltre ai costi sanitari per la malattia acuta, il VRS è anche associato ad un notevole **burden economico** dovuto alle conseguenze a medio e lungo termine dell'infezione, dovuto alla necessità di visite di *follow-up* e ricoveri ospedalieri.⁴³ Più in generale, i costi sanitari annuali che sono necessari nel corso della prima infanzia sono significativamente maggiori nei bambini che avevano contratto un'infezione severa da VRS nei primi anni di vita rispetto ai bambini che non avevano contratto l'infezione severa da VRS ($p < 0,0001$).⁴⁴ Inoltre, ai costi sanitari diretti si associano i **costi indiretti** che gravano sulle famiglie colpite, principalmente in termini di perdita di giornate di lavoro e costi per l'assistenza generale di cui necessita il bambino con VRS.

Uno studio⁵ di prossima pubblicazione, oltre a definire il *burden* economico e sociale di VRS in Italia in termini di eventi sanitari

e costi associati considerando l'attuale strategia di profilassi che protegge solo i neonati ad alto rischio, ha valutato i potenziali benefici in termini di costi ed eventi sanitari di **una nuova strategia di profilassi** che protegga tutti i neonati. (È stato previsto un tasso di copertura pari al 60% per tutti i neonati).

L'analisi ha dimostrato come una strategia di profilassi che protegge tutti i neonati determina, dal punto di vista epidemiologico, una **riduzione di circa 98.000 eventi sanitari causati da VRS** che richiedono assistenza medica (ospedalizzazioni, accessi in PS e visite mediche), **più di 6.000 casi di asma/wheezing** ricorrente e, dato non trascurabile, una **riduzione di circa il 26% dei morti**, rispetto all'attuale strategia di protezione dei soli bambini gravemente pretermine o con patologie cardio-respiratorie.

Tutto questo si traduce in un vantaggio economico per il sistema e per la società molto importante che è stato quantificato in una **riduzione di spesa totale pari a circa 30 milioni di euro** ogni anno rispetto alla situazione attuale. Nello specifico:

- € 15,8 milioni per le ospedalizzazioni (- 44%)
- € 4 milioni per accessi in PS (- 44%)
- € 1,6 milioni per visite (- 46%)
- € 3,5 milioni per asma (- 44%)
- € 3,5 milioni per wheezing ricorrente (- 44%).

Ancora, la riduzione del numero di morti comporterebbe una **riduzione di costi indiretti pari a -€ 0,9 milioni (- 26%)**.

Il modello stima quindi complessivamente una **possibile riduzione di circa € 30 milioni di costi diretti sanitari ogni anno**.

Recenti analisi[§] hanno posto in evidenza che sebbene il prezzo di un trattamento abbia il suo peso, in termini di garanzia di un accesso rapido ai trattamenti delle singole Regioni, molto dipende dal modello organizzativo gestionale piuttosto che dal prezzo. Conseguentemente, rendere efficienti i modelli organizzativi gestionali, più snelli e più mirati all'intervento che deve essere effettuato, garantirebbe un accesso più rapido ed appropriato con evidenti vantaggi tanto dal punto di vista sia clinico ed epidemiologico, che economico ed organizzativo.

Il VRS determina, quindi, effetti negativi sia in termini economico gestionali per il sistema sanitario sia in termini di impatto economico per i caregiver e il sistema welfare nel suo complesso. Inoltre, le modalità di profilassi attualmente disponibili, oltre ad essere costose ed indicate solo per una popolazione ristretta di neonati con nati gravemente pretermine o con patologie cardiache o respiratorie, richiedono una somministrazione di dosi plurime nel corso della stagione epidemica che complica ulteriormente la *compliance* e la corretta adesione al dosaggio indicato.

La valutazione di una nuova strategia di prevenzione dovrebbe essere basata sull'impatto sulla Sanità Pubblica di una malattia infettiva indipendentemente dalla soluzione di prevenzione.

IPOTESI IMPATTO STRATEGIA DI PREVENZIONE VRS CON NIRSEVIMAB IN TUTTI I NEONATI E BAMBINI ALLA LORO PRIMA STAGIONE DI VRS

Considerato che in letteratura è noto che oltre il 60% dei bambini si infetta con 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 e tra i neonati e bambini alla prima stagione di VRS, o comunque con età inferiore a 1 anno, oltre il 20% sviluppa un'infezione severa da VRS tale da richiedere assistenza medica ambulatoriale,⁴ mentre quasi il 4% del totale della coorte di bambini nel primo anno di vita richiede ospedalizzazione,⁵ **se si prende in considerazione una coorte di 400.000 nati** (come recentemente registrato da ISTAT in Italia) **è possibile stimare che:**

- oltre 80.000 bambini ogni anno avranno un'infezione severa da VRS tale da richiedere assistenza medica ambulatoriale
- quasi 16.000 bambini ogni anno avranno un'infezione severa da VRS tale da richiedere ospedalizzazione.

Pertanto, **una strategia di prevenzione con nirsevimab rivolta a tutti i neonati e bambini alla prima stagione avrebbe il potenziale di ridurre fino all'80% i casi di VRS che richiederebbero assistenza ambulatoriale e di ridurre fino al 77% dei casi di VRS che richiederebbero l'ospedalizzazione.**³⁶⁻³⁸



[§]Mennini FS, comunicazione personale

#Mennini FS, comunicazione personale

EXPERT OPINION

A giugno 2021 è stato pubblicato il Documento dal titolo “VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE (VRS): PROSPETTIVE DI UNA NUOVA STRATEGIA DI PREVENZIONE PER TUTTI I BAMBINI NEL PRIMO ANNO DI VITA” elaborato da un Gruppo di Lavoro *multistakeholder* che ha analizzato le problematiche che la patologia rappresenta in tutti i bambini e individuato delle possibili soluzioni gestionali che potrebbero garantire una profilassi contro VRS estesa a tutti i nati a termine e pretermine.⁴⁵

Grazie alla disponibilità di nuovi dati, al cambio netto di scenario relativo all'epidemiologia del VRS, e alla disponibilità di nuove soluzioni che potranno essere decisive nel contenimento delle conseguenze causate dal VRS, il gruppo di lavoro, integrato anche nella composizione del *panel*, ha ritenuto opportuno aggiornare la pubblicazione. Si è reso necessario, infatti, mettere a disposizione dati aggiornati che rafforzino ulteriormente **l'importanza di adottare misure preventive che garantiscano una profilassi sicura contro il VRS, estesa a tutti i neonati e bambini alla loro prima stagione di VRS.**

ASPETTO REGOLATORIO E INCLUSIONE NEL PIANO NAZIONALE DELLE IMMUNIZZAZIONI

Il Gruppo di Lavoro condivide unitariamente l'importanza e l'utilità di implementare un programma di immunizzazione esteso a tutti i neonati e bambini alla prima stagione di VRS con l'anticorpo monoclonale nirsevimab. Con l'approvazione da parte di EMA, nirsevimab rappresenta, di fatto, la prima soluzione disponibile di prevenzione del VRS attraverso l'immunizzazione passiva per tutti i neonati e bambini alla loro prima stagione VRS.

Alla luce di quanto detto finora, si rende necessaria un'azione che valuti, anche in Italia, il reale impatto che VRS determina dal punto di vista clinico, gestionale ed economico per il sistema sanitario e per il sistema *welfare* nel suo complesso.

Attualmente, in Italia, la formulazione di raccomandazioni sulle politiche vaccinali deve essere sostenuta da evidenze scientifiche. Nella stesura del nuovo **Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV)**, il Ministero della Salute, ha dovuto tenere conto degli effetti della pandemia Covid -19 rispetto all'intero impianto di prevenzione vaccinale a livello globale. Nell'era post Covid -19, infatti, alcune malattie infettive, con un forte impatto in termini di Sanità Pubblica, sono riemerse causando nuove epidemie o comunque più gravi del passato, come è ad esempio successo per le ultime stagioni di VRS e come molti esperti ritengono possa riverificarsi anche in futuro. In tal senso, il Gruppo di Lavoro concorda nell'affermare che **la valutazione di una nuova strategia di prevenzione del VRS dovrebbe tener conto dell'impatto sulla Sanità Pubblica, indipendentemente dalla soluzione di prevenzione.**

In questo contesto si inserisce il *National Immunization Technical Advisory Group (NITAG)*, Organo indipendente ricostituito in Italia con Decreto del 29 settembre 2021, successivamente integrato con Decreto del 15 dicembre 2021, con l'obiettivo di supportare il Ministero della Salute nella formulazione di raccomandazioni “*evidence based*” sulle questioni relative alle politiche vaccinali. **L'European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC) ha raccomandato ai NITAG di allargare, sulla base delle evidenze scientifiche, il concetto di immunizzazione a nuove soluzioni preventive, come quelle rappresentate dagli anticorpi monoclonali,** per malattie infettive che hanno un importante impatto in termini di Sanità Pubblica.⁴⁶ Inoltre, come anche raccomandato dall'OMS, tra le strategie che potrebbero meglio facilitare l'accesso alla prevenzione pediatrica del VRS, da implementarsi anche con anticorpi monoclonali, vi è proprio l'inclusione di questi anticorpi nei calendari di immunizzazione di routine.^{27,28}

E infatti, gli **organismi tecnici ed autorità sanitarie di diversi Paesi hanno già iniziato a valutare l'inclusione di nirsevimab nel proprio calendario di immunizzazione di routine.**

Nel **Regno Unito** il JCVI (Joint Commission on Vaccination and Immunization) ha ufficialmente iniziato questo processo di valutazione a Giugno 2021, considerando la possibilità di attivarsi per poterlo inserire tra le strategie di prevenzione consigliate nel proprio calendario.⁴⁶ Inoltre, tenendo conto di un recente studio pubblicato sulla costo-efficacia di nirsevimab per una strategia di prevenzione da implementarsi in Inghilterra e Galles in tutti i neonati e bambini alla prima stagione di VRS, il JCVI ha concluso che nirsevimab sarà probabilmente costo-efficace e potrebbe essere preferibile all'attuale programma con palivizumab. Questa conclusione è infatti basata sulla possibilità di nirsevimab di proteggere tutti i neonati e bambini alla prima stagione di VRS e non solo quelli ad alto rischio, come invece risulta possibile oggi con l'attuale profilassi. Inoltre, il JCVI ha ritenuto le conclusioni di questo studio perfino conservative, poiché non tenevano conto del *burden* clinico ed economico causato a lungo termine dal VRS, come l'aumentato rischio di sviluppare broncospasmo e asma nel corso della prima infanzia tra i bambini che nel primo anno di vita hanno avuto una infezione severa da VRS.^{46,47}

Anche negli **Stati Uniti** l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) del CDC statunitense ha già ufficialmente **avviato la discussione sull'inserimento di nirsevimab nel calendario delle immunizzazioni di routine come strategia di prevenzione delle infezioni da VRS in tutti i neonati e bambini alla prima stagione di VRS.** Inoltre, il processo di valutazione è continuato anche con una recente audizione, svoltasi a Ottobre 2022, in cui l'azienda che ha sviluppato nirsevimab ha avuto la possibilità di presentare i risultati di sicurezza ed efficacia dei trial clinici alla commissione di esperti e tecnici dell'ACIP del CDC.⁴⁸ Inoltre, un gruppo di ricercatori dello stesso

CDC ha sviluppato uno strumento per stimare, in vari contesti sanitari, l'impatto che potrebbero avere le strategie di immunizzazione per tutti i neonati e bambini nel ridurre le LRTI causate da VRS che necessitano di assistenza medica. È stato stimato che un anticorpo monoclonale che abbia la stessa efficacia di palivizumab ma indicato, e quindi efficace, in tutti i neonati e bambini alla prima stagione di VRS e di durata di protezione con singola dose per tutta la stagione, diminuirebbe di circa 3,5 volte il numero di visite ambulatoriali e di pronto soccorso per le LRTI-VRS e di 2 volte le ospedalizzazioni per LRTI-VRS rispetto ad una strategia di vaccinazione materna in gravidanza, anche eventualmente associata al palivizumab secondo le attuali raccomandazioni degli Stati Uniti.⁴⁹

Oltre al Regno Unito e agli USA,⁴⁶⁻⁴⁹ anche altri Paesi come Germania Spagna e Canada stanno considerando nirsevimab come importante strumento di prevenzione e intendono

no prendere in considerazione il suo inserimento nei rispettivi calendari di immunizzazione nazionale.⁵⁰⁻⁵²

Di recente, infatti, la **Società di Pediatria della Spagna** ha raccomandato l'inclusione della prevenzione anti-VRS con anticorpi monoclonali (nirsevimab) nel nuovo Calendario di Immunizzazione 2023⁵³ (Figura 6). Tale raccomandazione è stata accolta dalla **Regione della Galizia che ha ufficialmente incluso l'anticorpo monoclonale nirsevimab nel calendario delle immunizzazioni** garantendo, a partire dalla stagione 2023/2024, **accesso gratuito alla soluzione di prevenzione per tutti i bambini alla prima stagione VRS.**⁵⁴⁻⁵⁶

La **Regione di Madrid** ha, altresì, annunciato ufficialmente di aver preso in considerazione l'inclusione di nirsevimab nel proprio Calendario regionale.⁵⁶

FIGURA 6⁵³ • RACCOMANDAZIONE DELL'USO DI NIRSEVIMAB (ANTICORPO MONOCLONALE CONTRO VRS) NEI BAMBINI DI ETÀ INFERIORE AI 6 MESI E FINO A 2 ANNI NEI GRUPPI A RISCHIO DI INFEZIONE VRS

Calendario de inmunizaciones
de la Asociación Española de Pediatría

2023
www.vacunasaeop.org

VACUNA	Edad en meses						Edad en años				
	2	3	4	11	12	15	3-4	6	12	14	15-18
Hepatitis B ¹	HB		HB	HB							
Difteria, tétanos y tosferina ²	DTPa		DTPa	DTPa				DTPa/ Tdap	Tdap		
Poliomielitis ³	VPI		VPI	VPI				VPI			
Haemophilus influenzae tipo b ⁴	Hib		Hib	Hib							
Neumococo ⁵	VNC		VNC	VNC							
Rotavirus ⁶	RV	RV	(RV)								
Meningococo B ⁷	MenB		MenB		MenB						
Meningococos C y ACWY ⁸			MenC		Men ACWY					Men ACWY	
Gripe ⁹				Gripe (6 meses a 59 meses)							
Sarampión, rubéola y parafiditis ¹⁰					SRP			SRP Var/ SRPV			
Varicela ¹¹						Var					
SARS-CoV-2 ¹²									SARS-CoV-2 (a partir de 5 años)		
Virus del papiloma humano ¹³									VPH		
Virus respiratorio sincitial ¹⁴	A-VRS (hasta los 6 meses)										

Immagine presa da Società Spagnola di Pediatria. Inclusione profilassi nirsevimab in tutti i neonati e bambini età <6 mesi nel Calendario delle Immunizzazioni Pediatriche. Disponibile al link: <<https://vacunasaeop.org/profesionales/calendario-de-inmunizaciones-de-la-aep-2023>>. Ultimo accesso il 27/01/2023>.

In Italia, a febbraio 2023, le principali Società pediatriche italiane (**SIP, SIN, SIMRI, FIMP, SITIP, SIMEUP, SIAIP, AMIETIP, SIMP, SICP, SINP, SIPO, SIPPS, SICuPP, AIEOP, SIMGePeD**) che operano nell'ambito della gestione e prevenzione delle infezioni respiratorie hanno **redatto e approvato le Linee Guida sulla bronchiolite**, di cui VRS è il patogeno responsabile più frequente.^{57,58}

Al fine di **ridurre la morbosità** da VRS pediatrico, il documento sottolinea la necessità di basarsi su **misure preventive, am-**

biorenti e farmacologiche con specifico riferimento anche al nuovo anticorpo monoclonale nirsevimab quale possibile strategia efficace per la protezione di tutti i bambini alla loro prima stagione VRS.^{57,58}

Sempre a febbraio del 2023, il Board del Calendario per la Vita, composto dalle Società Scientifiche **SITI, SIP, FIMP, FIMMG, insieme alla SIN**, hanno pubblicato il **Position Paper** sull'utilizzo dell'anticorpo monoclonale nirsevimab per la prevenzione del VRS, al fine di ribadire e raccomandare che:⁵⁹⁻⁶¹

- **tutti i neonati e bambini alla prima stagione sono a rischio di infezioni severe e ospedalizzazione per infezione respiratoria da VRS e avrebbero pertanto bisogno di protezione;**
- esiste un *medical need* di prevenzione ad oggi insoddisfatto per l'intera coorte di nati alla prima stagione di VRS, dato che finora l'unica misura preventiva disponibile ha avuto un utilizzo limitato solo ad alcuni sottogruppi di neonati, ovvero i nati gravemente pretermine e i bambini con condizioni cliniche, tra le quali CHD e CLD;
- **nirsevimab venga incluso nel Calendario del Piano Nazionale di Prevenzione, sia perché è uno strumento di prevenzione (e non terapeutico) e sia poiché questa strategia di implementazione può risultare la più efficace per offrire una protezione universale per l'intera coorte di neonati e bambini alla loro prima stagione di VRS, con approccio di sanità pubblica;**
- **le Società Scientifiche si sono dichiarate disponibili nel supportare le Autorità Sanitarie Nazionali nella valutazione di nirsevimab per la protezione di tutti i neonati e bambini alla loro prima stagione di VRS.**

Pertanto, anche in Italia è necessario ripensare ad una strategia che consideri gli investimenti economici mirati in ambito sanitario alla prevenzione, applicati anche alla prevenzione di VRS, garantendo, in questo modo, disponibilità e accesso rapido al trattamento con conseguente riduzione della gravità dell'infezione e impatto sul Sistema Sanitario Nazionale (SSN). In questo contesto è importante valutare un'evoluzione del "Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale" verso un "**Piano Nazionale di Immunizzazione**", più completo e in grado di accogliere, nel suo complesso, il concetto di "prevenzione" come atto assoluto e fondamentale.

Collocare gli anticorpi monoclonali nell'ambito della prevenzione, con la possibilità di poter ricorrere a fondi, spesso non del tutto utilizzati, garantisce al paziente accesso precoce ad un trattamento non più ostacolato da vincoli di bilancio con conseguente alleggerimento della spesa ospedaliera, impattante per SSN e Sistema Sanitario Regionale (SSR).

STRATEGIA DI PREVENZIONE CON IMMUNIZZAZIONE PASSIVA ESTESA A TUTTI I NEONATI E BAMBINI ALLA LORO PRIMA STAGIONE VRS

Gli effetti dell'infezione acuta da VRS sono molto chiari nella pratica clinica. Inoltre, è ormai noto che VRS crei complicanze respiratorie che si manifestano a distanza di tempo, con conseguente impatto sui costi diretti, indiretti e sociali. Pertanto, il gruppo di lavoro chiede di considerare l'impatto reale di VRS in tutti i neonati e bambini, sia quello causato da infezione acuta sia dalle possibili conseguenze a medio e lungo termine, al fine di valutare coscientemente il paziente, non solo dal punto di

vista dell'ospedalizzazione ma anche del rischio di conseguenze a medio e lungo termine.

Attualmente, le Linee Guida limitano la profilassi con palivizumab ad una piccola percentuale di bambini (meno del 2% dell'intera coorte di nascita), a causa delle limitate indicazioni e al profilo di costo-efficacia, su cui pesa quindi l'elevato costo del palivizumab. **Si sollecita, ancora, la necessità e urgenza di considerare l'implementazione di una strategia di prevenzione con immunizzazione passiva anti-VRS che sia estesa a tutti i neonati e bambini alla loro prima stagione di VRS, anche alla luce del fatto che nirsevimab rappresenta un passo in avanti rispetto allo standard di prevenzione disponibile, sia nelle modalità di somministrazione, in quanto prevede una sola somministrazione, sia in termini di indicazioni poiché estese appunto a tutta la coorte di nati, cioè indipendentemente dall'età gestazionale e peso alla nascita, nonché dallo stato di salute o di condizioni cliniche presenti alla nascita.**

Una strategia di prevenzione estesa a tutti i bambini impatterebbe positivamente sui modelli organizzativi gestionali all'interno delle strutture sanitarie. Un percorso che passa attraverso la prevenzione, non vincolato al tetto di spesa, infatti, potrebbe agevolare la presa in carico precoce del paziente e un accesso più rapido ai trattamenti per ogni singola Regione. Vi è la necessità di rendere efficienti i modelli organizzativi gestionali, che devono essere più snelli e più mirati all'intervento che deve essere effettuato, con conseguente impatto positivo in termini di accesso rapido e di miglioramento degli effetti di trattamento.

PERCORSO PREVENZIONE ESTESO A TUTTI I NEONATI E BAMBINI ALLA LORO PRIMA STAGIONE VRS

Nell'ottica di riconsiderare una profilassi estesa a tutti i neonati e bambini alla loro prima stagione di VRS, il gruppo di lavoro continua a ritenere opportuno gestire i bambini secondo la stagione di nascita (ricordiamo che il VRS è un virus stagionale che in Italia ha una durata solitamente di 5 mesi, nel periodo che va da ottobre/novembre a marzo/aprile)⁹, attuando una strategia di suddivisione della responsabilità al fine di tutelare realmente e nel modo più pratico tutti i bambini. Inoltre, alla luce dei nuovi dati che hanno messo in evidenza un andamento talora de-stagionalizzato della stagionalità di VRS (ricordiamo che la stagione VRS in Italia normalmente è prevista con inizio a novembre), il gruppo di lavoro ritiene opportuno delimitare, dal punto di vista temporale, la strategia come segue:

- **Percorso di Prevenzione Ospedaliera**
 - **Per tutti i neonati nati in stagione VRS (ottobre-marzo)**, la gestione di una profilassi ospedaliera è di fatto più indicata ed accessibile. Infatti, la profilassi per il VRS potrebbe avvenire durante la visita neonatologica di dimissione
 - **Neonati pretermine con età gestazionale <32 settimane:** la gestione ospedaliera risulta essere più indicata in quanto già seguiti dai servizi di *follow-up* dell'ospedale.

La profilassi anticipata al mese di ottobre a livello ospedaliero, infatti, essendo immediata, permetterebbe di mettere in sicurezza anche quei bambini che, se esclusi, nell'attesa di accedere agli altri sistemi previsti sul territorio, andrebbero incontro ad un rischio di esposizione maggiore.

• Percorso di Prevenzione Territoriale

- **Nati fuori stagione VRS (aprile-settembre) di età gestazionale > 32 settimane;** il pediatra di libera scelta, o Pediatra di Famiglia, rappresenta in questo caso un reale vantaggio per i pazienti e per i genitori e **la profilassi per VRS potrebbe teoricamente essere inserita in una delle già esistenti visite previste nei bilanci di salute, svolte appunto dal pediatra di famiglia.**

Di fatto **la profilassi di questa categoria verrebbe concentrata in un periodo di tempo molto ristretto (settembre-inizio ottobre)**, di conseguenza distribuire il compito ai pediatri presenti sul territorio (approssimativamente **20-25 neonati a pediatra di famiglia** da richiamare in questo periodo) **risulta essere una strategia valida anche al fine di sollevare l'ospedale da un carico eccessivo.**

Nell'ottica di favorire la massima efficienza di un'azione di prevenzione complessiva, è altresì possibile considerare, per i bambini nati fuori dalla stagione VRS, ulteriori opportunità:

- Centri Vaccinali ➔ possibilità di accedere alla prevenzione contro VRS attraverso i presidi sanitari territoriali destinati alla somministrazione delle vaccinazioni previste dal PNPV
- Co-somministrazione vaccinale ➔ possibilità di accedere alla prevenzione contro VRS durante e contemporaneamente alla somministrazione dei vaccini di routine già contemplati per i neonati, dal calendario vaccinale compreso nel PNPV.

NB. I pediatri di libera scelta, o Pediatri di Famiglia, essendo liberi professionisti sono legati al SSN da un accordo, stipulato a livello nazionale, che ne regola i rapporti, le funzioni ed i compiti. In tal senso, qualora il legislatore optasse per la soluzione proposta, sarà poi necessario discuterla in sede di contrattazione.

CAMPAGNA DI SENSIBILIZZAZIONE CONTRO IL VRS

Prevenire una malattia esige l'impiego di un insieme di attività, interventi e sforzi che mirano a promuovere e tutelare la salute pubblica, riducendo il più possibile gli effetti negativi determinati da una patologia. La prevenzione di una malattia, ottenuta attraverso qualsiasi mezzo, comporta benefici diretti sulla popolazione in termini di stato di salute, e indiretti su tutto il Sistema che, costantemente, esercita la tutela della salute.

Quanto discusso finora chiarisce evidentemente il ruolo, l'impatto e l'importanza di attuare strategie preventive per VRS. In quest'ottica, l'informazione gioca un ruolo cruciale. Se da un lato gli operatori sanitari sono decisamente coscienti delle misure base di prevenzione nei confronti del VRS e allo stesso tempo consapevoli dell'importanza e utilità di un programma di immunizzazione con gli anticorpi monoclonali, dall'altro vi è la necessità di sensibilizzare, informare e rendere consapevoli i cittadini sia dell'infezione da VRS sia del perché è necessario immunizzare i bambini.

Un'importante criticità, riscontrata dagli operatori sanitari, è rappresentata dalla percezione dell'infezione da VRS da parte della popolazione generale. Tale percezione "confusa" potrebbe avere ripercussioni sulla "compliance" ad una possibile proposta di immunizzazione di tutta la popolazione di neonati. La Società Italiana di Pediatria (SIP) e la Società Italiana di Neonatologia (SIN), infatti, hanno mosso i primi passi per rispondere a questa criticità, impegnandosi unitamente per la sensibilizzazione di tutti i genitori con bambini alla loro prima stagione di VRS. Ciò affinché i genitori siano più consapevoli dei rischi legati all'infezione e dei comportamenti da attuare per ridurre il relativo rischio che il VRS infetti il proprio bambino, nonché le corrette modalità di contatto quando si rende necessaria la visita dal pediatra.

Infine, se nel prossimo futuro, finalmente, fosse prevista un'azione di prevenzione nei confronti di VRS si renderà necessario che Istituzioni e Mondo della sanità al completo collaborino per mettere in atto una Campagna di sensibilizzazione e informazione esaustiva ed accessibile a tutti.



FONTI BIBLIOGRAFICHE

1. Azzari C, Baraldi E, Bonanni P, Bozzola E, Coscia A, Lanari M, Manzoni P, Mazzone T, Sandri F, Checcucci Lisi G, Parisi S, Piacentini G, Mosca F. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. *Ital J Pediatr.* 2021 Oct 2;47(1):198. doi: 10.1186/s13052-021-01148-8. PMID: 34600591; PMCID: PMC8487331.
2. Li Y, et al. *Lancet.* 2022 May 28;399(10340):2047-2064. Disponibile al link: [https://doi.org/10.1016/S0140-6736\(22\)00478-0](https://doi.org/10.1016/S0140-6736(22)00478-0). Ultimo accesso il 23/01/2023.
3. Zhang S, et al. *J Infect Dis.* 2020;222(Suppl 7):S680-S687. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz683>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
4. Lively JY, et al. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2019;8(3):284-286. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1093/jpids/piz011>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
5. Heppe Montero M, et al. *Hum Vaccin Immunother.* 2022;18(1):1883379. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1080/21645515.2021.1883379>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
6. Collins PL, et al. *J Virol.* 2008;82(5):2040-2055. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1128/JVI.01625-07>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
7. Aranda SS, Polack FP. *Frontiers in immunology.* 2019;10:1006. Disponibile al link: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2019.01006>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
8. Bergeron HC, Tripp RA. Expert opinion on investigational drugs. Mar 2020;29(3):285-294. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1735349>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
9. Pablo Obando-Pacheco, Antonio José Justicia-Grande, Irene Rivero-Calle, Carmen Rodríguez-Tenreiro, Peter Sly, Octavio Ramilo, Asunción Mejías, Eugenio Baraldi, Nikolaos G Papadopoulos, Harish Nair, Marta C Nunes, Leyla Kragten-Tabatabaie, Terho Heikkinen, Anne Greenough, Renato T Stein, Paolo Manzoni, Louis Bont, Federico Martín-Torres, Respiratory Syncytial Virus Seasonality: A Global Overview, *The Journal of Infectious Diseases*, Volume 217, Issue 9, 1 May 2018, Pages 1356–1364, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiy056>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
10. Hall CB, et al. 2013;132(2):e341-e348. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1542/peds.2013-0303>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
11. Rha B, et al. *Pediatrics.* 2020;146(1):e20193611. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1542/peds.2019-3611>. Ultimo accesso il 30/11/2022.
12. Arriola CS, et al. *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2020;9(5):587-595. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1093/jpids/piz087>. Ultimo accesso il 30/11/2022.
13. Barbati F, Azzari C, et al. *MDPI Vaccines*, 2020. Disponibile al link: <https://doi.org/10.3390/vaccines8010015>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
14. Baraldi E, Checcucci Lisi G, Costantino C, Heinrichs JH, Manzoni P, Riccò M, Roberts M, Vassilouthis N. RSV disease in infants and young children: Can we see a brighter future?. *Hum Vaccin Immunother.* 2022 Nov 30;18(4):2079322. doi: 10.1080/21645515.2022.2079322. Epub 2022 Jun 20. PubMed PMID: 35724340; PubMed Central PMCID: PMC9721445.
15. Indolfi G, et al. *Clinical Infectious Diseases*, 2022;75(3):549–550. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1093/cid/ciac120>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
16. Bozzola, et al. *Int. J. Environ. Res. Public Health* 2022, 19, 15455. Disponibile al link: <https://doi.org/10.3390/ijerph192315455>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
17. Tanne JH. *BMJ.* 2022;379:o2681. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1136/bmj.o2681>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
18. Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento Malattie Infettive. Influnet, rapporto settimana 2023-09. Disponibile al link: <https://w3.iss.it/site/RMI/influnet/pagine/rapporotInflunet.aspx>. Ultimo accesso il 14/03/2023.
19. Istituto Superiore di Sanità, Dipartimento Malattie Infettive. Influnet, rapporto virologico settimana 2023 - 09. Disponibile al link: <https://w3.iss.it/site/RMI/influnet/pagine/rapporotInflunet.aspx>. Ultimo accesso 17/03/2023
20. RSV Vaccine and mAb Snapshot | PATH. Disponibile al link: <https://www.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
21. Respiratory Syncytial Virus Resurgence in Italy: The Need to Protect All Neonates and Young Infants. Bozzola E. *Int J Environ Res Public Health.* 2021 Dec 30;19(1):380. Doi: 10.3390/ijerph19010380.

22. Piedimonte G, Perez MK. *Pediatr Rev.* 2014;35(12):519-530. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1542/pir.35-12-519>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
23. Barr R, et al. *Therapeutic advances in infectious disease.* Jan-Dec 2019;6:2049936119865798. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1177/2049936119865798>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
24. Villafana T, Falloon J, Griffin MP, Zhu Q, Esser MT. Passive and active immunization against respiratory syncytial virus for the young and old. *Expert Rev Vaccines.* 2017 Jul;16(7):1-13. doi: 10.1080/14760584.2017.1333425. Epub 2017 Jun 7. PMID: 28525961.
25. AIFA. Synagis (palivizumab). Riassunto delle Caratteristiche di Prodotto. Disponibile al link: https://farmaci.agenziafarmaco.gov.it/aifa/servlet/PdfDownloadServlet?pdfFileName=footer_004726_034529_RCP.pdf&sys=m0b113. Ultimo accesso il 30/11/2022.
26. AIFA, Agenzia Italiana del Farmaco. Determina 2 Novembre 2017. Disponibile al link: <https://www.gazzettaufficiale.it/eli/id/2017/11/09/17A07585/sg>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
27. World Health Organization. WHO preferred product characteristics of monoclonal antibodies for passive immunization against respiratory syncytial virus (RSV) disease – World Health Organization 2021. Disponibile al link: <https://www.who.int/publications/i/item/9789240021853>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
28. WHO. Preferred product characteristics for monoclonal antibodies for passive immunization against respiratory syncytial virus (RSV) disease in infants – Key considerations for global use, Vaccine, 2022. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.02.040>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
29. EU/EEA National Immunisation Technical Advisory Groups (NITAG) collaboration. September 2020 update. Disponibile al link: <https://www.ecdc.europa.eu/en/about-us/partnerships-and-networks/national-immunisation-technical-advisory-groups-nitag>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
30. European Medicines Agency. Beyfortus, Product information (RCP ITA). Disponibile al link: https://www.ema.europa.eu/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_it.pdf. Ultimo accesso il 23/01/2023.
31. European Medicines Agency. Beyfortus, EPAR. Disponibile al link: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
32. European Medicines Agency. Beyfortus, EPAR overview. Disponibile al link: https://www.ema.europa.eu/documents/overview/beyfortus-epar-medicine-overview_it.pdf. Ultimo accesso il 23/01/2023.
33. European Medicine Agency. New medicine to protect babies and infants from respiratory syncytial virus (RSV) infection. Disponibile al link: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-protect-babies-infants-respiratory-syncytial-virus-rsv-infection>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
34. European Medicines Agency. Beyfortus, summary of CHMP opinion. Disponibile al link: https://www.ema.europa.eu/en/documents/smop-initial/chmp-summary-positive-opinion-beyfortus_en.pdf. Ultimo accesso il 23/01/2023.
35. Quinn L A, et al. *Syst Rev* 9, 269 (2020). Disponibile al link: <https://doi.org/10.1186/s13643-020-01527-y>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
36. Griffin MP et al. *N Engl J Med.* 2020;383(5):415-425. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913556>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
37. Hammitt LL, et al. *N Engl J Med.* 2022;386(9):837-846. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110275>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
38. Domachowske J, et al. *N Engl J Med.* 2022;386(9):892-894. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1056/NEJMc2112186>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
39. Esposito S, et al. *Front Immunol.* 2021;12:708939. Disponibile al link: <https://doi.org/10.3389/fimmu.2021.708939>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
40. Kaplon H, et al. Antibodies to watch in 2022. *Mabs.* 2022 Jan-Dec;14(1):2014296. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1080/19420862.2021.2014296>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
41. Simões EAF, et al. *Lancet Child Adolesc Health.* 2023;S2352-4642(22)00321-2. Disponibile al link: [https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642\(22\)00321-2/fulltext](https://www.thelancet.com/journals/lanchi/article/PIIS2352-4642(22)00321-2/fulltext). Ultimo accesso il 17/03/2023.
42. Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Infancy: The Acute Hospitalization Cost. Bozzola E, Ciarlito C, Guolo S, Brusco C, Cerone G, Antilici L, Schettini L, Piscitelli AL, Chiara Vittucci A, Cutrera R, Raponi M, Villani A. *Front Pediatr.* 2021 Jan 18;8:594898. doi: 10.3389/fped.2020.594898. eCollection 2020.40.

43. Chirikov VV, et al. *J Infect Dis.* 2020. 221(8):1244–1255. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1093/infdis/jiz160>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
44. Amand C, et al. *BMC Health Serv Res.* 2018;18(1):294. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1186/s12913-018-3066-1>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
45. Mennini FS, et al. #1-Giugno.2021. Disponibile al link: <https://www.medicineanddrugs.com/wp-content/uploads/2021/06/RSV.pdf>. Ultimo accesso il 30/11/2022.
46. JCVI, Minute of the meeting held on 22 June 2021. Disponibile al link: <https://app.box.com/s/iddfb4ppwkmjtjusir2tc/file/849032554320>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
47. Hodgson D et al, *Vaccine* 2022 Nov 22;40(49):7151-7157. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.10.041>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
48. Centers for Disease Control. ACIP, Sanofi and AstraZeneca slides presented during the meeting held on 20 October 2022. Disponibile al link: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-10-19-20/02-rsv-mat-ped-felter-508.pdf>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
49. Rainisch G, et al. *Vaccine.* 2020;38(2):251–257. Disponibile al link: <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2019.10.023>. Ultimo accesso il 23/01/2023.
50. STIKO. Robert Koch Institut. Datum der Sitzung: 04./05. November 2020. Disponibile al link: https://www.rki.de/DE/Content/Kommissionen/STIKO/Protokolle/Sitzung_97.pdf?__blob=publicationFile. Ultimo accesso il 30/11/2022.
51. Killikelly A, et al. *Can Commun Dis Rep* 2020;46(4):56–61. Disponibile al link: <https://doi.org/10.14745/ccdr.v46i04a01>. Ultimo accesso il 30/11/2022.
52. Public Health Agency of Canada. Challenges to developing a vaccine for respiratory syncytial virus. Disponibile al link: <https://www.canada.ca/en/public-health/services/reports-publications/canada-communicable-disease-report-ccdr/monthly-issue/2020-46/issue-4-april-2-2020/article-1-challenges-developing-vaccine-respiratory-syncytial-virus.html>. Ultimo accesso il 30/11/2022.
53. Società Spagnola di Pediatria. Inclusione profilassi nirsevimab in tutti i neonati e bambini età <6 mesi nel Calendario delle Immunizzazioni Pediatriche. Disponibile al link: <https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-inmunizaciones-de-la-aep-2023>. Ultimo accesso il 27/01/2023.
54. La Xunta de Galicia: La sanidad gallega será la primera del mundo en incorporar la vacuna contra el virus respiratorio sincitial. Ultimo accesso 22/03/2023
55. Asociación Española de Pediatría: GALICIA APRUEBA LA PROFILAXIS FRENTE AL VRS . Ultimo accesso 22/03/2023
56. El Español: Madrid y Galicia anuncian que inocularán la VRS infantil en otoño. El Ministerio de Sanidad está estudiando en su ponencia de vacunas la posibilidad de incluir el antígeno en el calendario nacional
57. Manti S, Staiano A, Orfeo L, Midulla F, Marseglia GL, Ghizzi C, Zampogna S, Carnielli VP, Favilli S, Ruggieri M, Perri D, Di Mauro G, Gattinara GC, D'Avino A, Becherucci P, Prete A, Zampino G, Lanari M, Biban P, Manzoni P, Esposito S, Corsello G, Baraldi E. UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Ital J Pediatr.* 2023;49(1):19. Published 2023 Feb 10. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01392-6> . Ultimo accesso il 22/03/2023.
58. Società Italiana di Pediatria. Linee Guida bronchiolite 2023. <https://sip.it/2023/02/14/strongpublicate-le-nuove-linee-guida-italiane-per-la-gestione-della-bronchiolite-strong/>. Ultimo accesso il 21/03/2023.
59. Società Italiana di Pediatria. Posizione del Board Calendario per la Vita e SIN su anticorpo monoclonale per prevenzione malattie da VRS. <https://sip.it/2023/02/17/vrs-calendario-per-la-vita-e-sin/>. Ultimo accesso il 22/03/2023.
60. Società Italiana di Neonatologia. Posizione del Board Calendario per la Vita e SIN su anticorpo monoclonale per prevenzione malattie da VRS. <https://www.sin-neonatologia.it/hirsevimab-approvato-dallema-per-prevenire-vrs-inserirlo-nel-calendario-dellimmunizzazione-nazionale/>. Ultimo accesso il 22/03/2023.
61. Società Italiana di Igiene, Medicina Preventiva e Salute Pubblica. <http://www.igienistonline.it/docs/2023/03pp.pdf>. Ultimo accesso il 22/03/2023.

MEDICINE & DRUGS

► **Copyright © 2023 by Pharmalex Italy S.p.A**

Largo G. Donegani, 2 - 20121 Milano - P.IVA/CF 10092550960

Direttore Responsabile

Monica Marsiglia