



# Strategia per la implementazione della profilassi delle infezioni delle vie respiratorie inferiori da virus respiratorio sinciziale (VRS) nei bambini

## Documento di indirizzo regionale

*a cura del Gruppo di Lavoro regionale sui farmaci  
per la profilassi delle infezioni da VRS*

*Documento PTR n. 353*

*Luglio 2024*

## **Gruppo di lavoro regionale sui farmaci per la profilassi delle infezioni da VRS**

Gina Ancora SC Terapia Intensiva Neonatale Rimini AUSL Romagna

Alberto Berardi SC Neonatologia AOU Policlinico di Modena

Giacomo Biasucci UOC Pediatria e Neonatologia AUSL Piacenza

Luigi Corvaglia UO Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale AOU-IRCCS Policlinico Sant'Orsola  
Bologna

Giulio Formoso SC Farmacoepidemiologia AUSL-IRCCS Reggio Emilia

Giancarlo Gargano UO Neonatologia AUSL-IRCCS Reggio Emilia

Angela Lanzoni UO Pediatria AUSL Imola

Anna Maria Magistà UOC Pediatria di Comunità Ravenna AUSL Romagna

Federico Marchetti UO Pediatria Ravenna Faenza Lugo AUSL Romagna

Mario Motta UO Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale AUSL Bologna

Costantino Panza PLS AUSL-IRCCS Reggio Emilia

Serafina Perrone SC Neonatologia AOU Parma

Arcangelo Prete UO Oncoematologia pediatrica AOU-IRCCS Policlinico Sant'Orsola Bologna

Davide Resi UO Prevenzione Sorveglianza e Controllo delle Malattie Infettive AUSL Bologna

Rita Ricci Pediatria di comunità AUSL Bologna

Agostina Solinas UO Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale AOU Ferrara

Marcello Stella UO Pediatria e Terapia Intensiva Neonatale Cesena AUSL Romagna

Enrico Valletta SC Pediatria Forlì AUSL Romagna

Sara Zagonari UOC Consultori Familiari Ravenna Faenza Lugo AUSL Romagna

### **DG Sanità RER**

Christian Cintori

Marco Montalti

Simona Di Mario

Elisabetta Pasi

Rossana De Palma

Enrica Perrone

Gabriella Frasca

Anna Maria Potenza

Roberta Giroladini

Elisa Sangiorgi

Nicola Magrini

Ester Sapigni

Giovanna Mattei

Sandra Sottili

Giulio Matteo

## Sommario

Premessa.....	3
Considerazioni generali.....	4
Infezioni delle basse vie respiratorie da VRS. Epidemiologia e implicazioni di Sanità pubblica.....	5
Anticorpi monoclonali per la profilassi delle infezioni da VRS nei bambini .....	10
Prove di efficacia e sicurezza disponibili per nirsevimab.....	16
Considerazioni del Gruppo di lavoro rispetto all'introduzione di nirsevimab nella profilassi delle infezioni delle basse vie respiratorie da VRS .....	22
Considerazioni sui costi.....	24
Farmacovigilanza .....	25
Bibliografia .....	26

## Premessa

Il presente Documento, elaborato dal GdL sui farmaci per la profilassi delle infezioni da VRS della Regione Emilia-Romagna, si propone di definire una strategia per la implementazione della profilassi delle infezioni delle vie respiratorie inferiori da virus respiratorio sinciziale (VRS) per la stagione epidemica 2024/2025, nei bambini che vanno incontro alla prima e alla seconda stagione di esposizione al virus, alla luce:

- a. della epidemiologia delle infezioni respiratorie da VRS e delle caratteristiche di gravità, come risulta dal monitoraggio attivo nella Regione Emilia-Romagna;
- b. dei farmaci attualmente disponibili per la profilassi dell'infezione nei bambini e dei dati di efficacia e sicurezza che ne hanno supportato l'approvazione;
- c. della necessità di conciliare gli aspetti di tutela della salute pubblica con le relative implicazioni economiche, nell'ottica di ottimizzare l'uso delle risorse disponibili.

Infatti, sebbene il DPCM del 12/01/2017, recante "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502", preveda che il Servizio Sanitario Nazionale (SSN) garantisca attività di sorveglianza, prevenzione e controllo delle malattie infettive e parassitarie ed in particolare, nell'Allegato 1 al DPCM sia precisato che rientrano nei Livelli Essenziali di Assistenza (LEA) i programmi organizzati che hanno lo scopo di aumentare le difese immunitarie della popolazione e più specificatamente:

- la prevenzione e il controllo delle malattie infettive;
- il potenziamento delle difese immunitarie;
- la riduzione del carico sanitario;
- la promozione della salute pubblica,

al momento attuale la profilassi delle infezioni da VRS non è inclusa nel Calendario vaccinale nazionale ed a seguito di una prima Circolare del Ministero della Salute del 27 marzo 2024 ad oggetto "Misure di prevenzione e immunizzazione contro il virus respiratorio sinciziale (VRS)", si è in attesa che il Ministero si pronunci definitivamente rispetto all'implementazione della profilassi a livello nazionale.

Sono disponibili per la profilassi delle infezioni da VRS nei bambini due anticorpi monoclonali (palivizumab e nirsevimab) ed un vaccino per l'immunizzazione passiva del neonato attraverso la vaccinazione della madre durante la gravidanza. Solo l'anticorpo monoclonale palivizumab risulta rimborsato SSN, mentre l'anticorpo monoclonale nirsevimab ed il vaccino sono, rispettivamente, classificati in classe C e Cnn.

Tenuto conto di quanto sopra riportato ed essendovi comunque la necessità di fornire indicazioni rispetto alla prossima stagione epidemica (orientativamente: ottobre 2024/marzo 2025), il Gruppo di Lavoro, su mandato della Commissione Regionale del Farmaco, ha formulato le proprie considerazioni rispetto alla strategia da implementare nell'attesa di conoscere le decisioni nazionali.

## Considerazioni generali

Il Gruppo di Lavoro ha ritenuto di prendere in considerazione al fine di definire la strategia di profilassi da implementare per la stagione epidemica 2024/2025, in attesa che il Ministero della Salute si pronunci rispetto all'introduzione della profilassi delle infezioni da VRS nel "Calendario vaccinale" esclusivamente gli anticorpi monoclonali nirsevimab e palivizumab, anche tenuto conto del fatto che la vaccinazione della gestanti risulterebbe difficilmente implementabile per la prossima stagione epidemica, in quanto:

- attualmente il vaccino è collocato in classe Cnn ed ha iniziato la negoziazione con AIFA ai fini della rimborsabilità. Rimane incerto se l'Agenzia ne negozierà la rimborsabilità per l'intera indicazione approvata da EMA o definirà eventuali criteri di eleggibilità più restrittivi, come fatto in via cautelativa da altri Paesi extraeuropei (es. USA, Canada)<sup>1</sup>;
- la finestra temporale della vaccinazione coincide con quella della vaccinazione contro la pertosse con il rischio potenziale di una minor adesione alla chiamata delle donne interessate e quindi con un impatto incerto sulla riduzione delle ospedalizzazioni da VRS.

Ai fini di formulare una proposta rispetto alla strategia di profilassi da implementare per la stagione 2024/2025 il Gruppo di lavoro ha tenuto conto:

- dei dati disponibili rispetto alla epidemiologia delle infezioni da VRS in ambito pediatrico e delle ospedalizzazioni correlate in RER;
- delle prove di efficacia e sicurezza disponibili per nirsevimab, anche rispetto a palivizumab, disponibile da più tempo per l'uso clinico,
- degli aspetti organizzativi e gestionali relativi alla somministrazione dei due MoAb.

---

<sup>1</sup> Poiché vi è incertezza rispetto alla correlazione tra la vaccinazione ed un possibile eccesso di nascite pretermine, in questo momento, a differenza di EMA, sia le Autorità regolatorie canadesi che FDA negli USA hanno deciso di limitare la somministrazione del vaccino all'intervallo dalla settimana 32 alla settimana 36 di gestazione, al fine di ridurre il rischio potenziale di parto pretermine. [NACI 2024: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-summary-statement-prevention-respiratory-syncytial-virus-disease-infants/naci-summary-2024-05-17.pdf>; CDC 2023: <https://www.cdc.gov/respiratory-viruses/tools-resources/downloads/respiratory-disease-at-a-glance-508.pdf> ]

## Infezioni delle basse vie respiratorie da VRS. Epidemiologia e implicazioni di Sanità pubblica

Per l'analisi epidemiologica sono stati considerati i ricoveri presso le strutture regionali che hanno ottenuto i seguenti codici ICD-IX:

46611: bronchiolite acuta da virus sinciziale

4801: polmonite da virus respiratorio sinciziale

0796: virus respiratorio sinciziale

e avvenuti nel periodo 2015-2023, per tutte le fasce d'età stratificate come indicato in Tabella 1.

Successivamente si è proceduto focalizzando i dati sul primo anno di vita, stratificato per mese di nascita, di ricovero, e tipologia di reparto/UO.

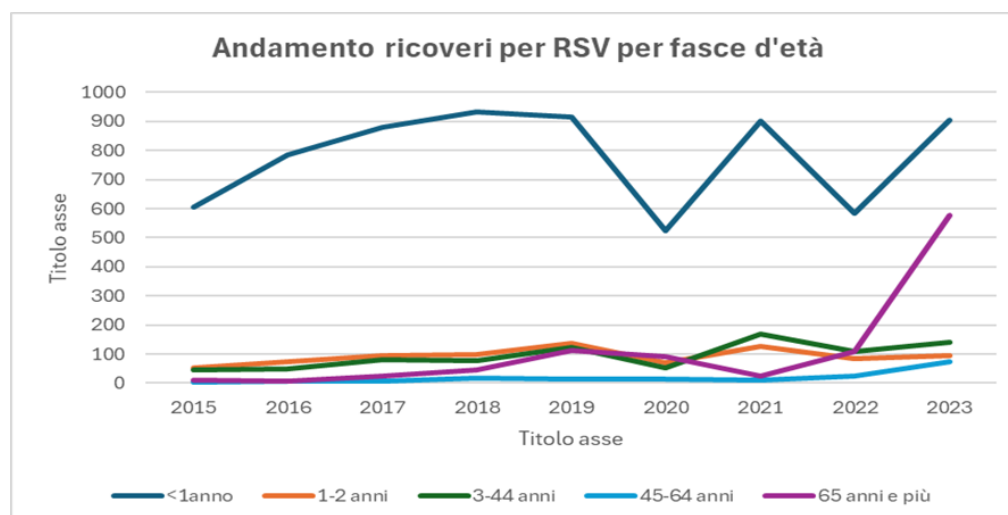
### Ricoveri per VRS – regione Emilia-Romagna

Dalla Tabella e grafico n.1 si evince che sul totale dei 9.897 ricoveri per VRS il 71,1% (7.033) riguarda bambini nel primo anno di vita.

Tabella 1.

RICOVERI PER ANNO	<1anno	1-2 anni	3-44 anni	45-64 anni	65 anni e più	TOT
2015	606	54	45	5	9	719
2016	784	74	49	6	7	920
2017	879	96	80	8	26	1089
2018	934	100	79	19	45	1177
2019	914	136	124	13	111	1298
2020	526	71	53	15	91	756
2021	901	125	170	12	26	1234
2022	584	86	108	26	108	912
2023	905	96	139	75	577	1792
TOT	7033	838	847	179	1000	9897
%	71,1%	8,5%	8,6%	1,8%	10,1%	100,0%

Grafico 1.



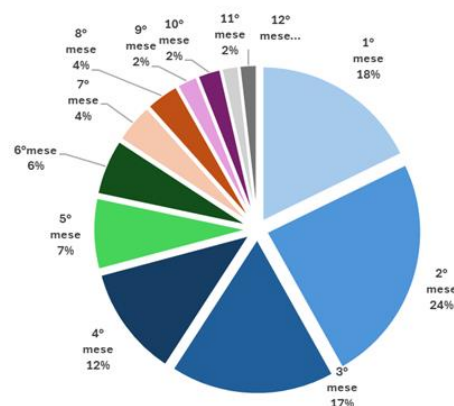
### Ricoveri per VRS – anno e mese di vita (primi 12 mesi)

Tabella 2.

Ricoveri per mese di vita	N	%	% cumulata
1° mese	1252	17,8	<b>17,8</b>
2° mese	1692	24,1	<b>41,9</b>
3° mese	1218	17,3	<b>59,2</b>
4° mese	821	11,7	<b>70,9</b>
5° mese	525	7,5	<b>78,3</b>
6° mese	413	5,9	<b>84,2</b>
7° mese	293	4,2	88,4
8° mese	244	3,5	91,8
9° mese	152	2,2	94,0
10° mese	171	2,4	96,4
11° mese	124	1,8	98,2
12° mese	128	1,8	100,0

Grafico 2

Distribuzione dei ricoveri per RSV nel 1° anno di vita. Anni 2015-2023



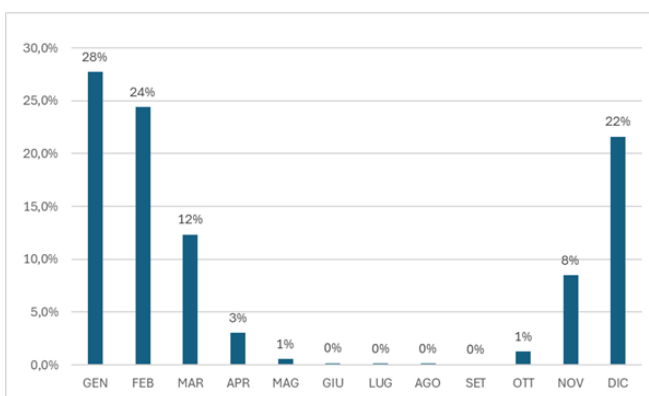
In tabella e grafico n. 2 sono riportati i 7.033 ricoveri che hanno interessato i bambini al di sotto dei 12 mesi di vita. Si evince che per l'84,2% sono stati interessati i bambini fino al 6° mese di vita.

### Ricoveri per VRS – mese di dimissione (primi 12 mesi)

Tabella 3.

RICOVERI PER MESE	<1 anno	
	N	%
GEN	<b>1951</b>	<b>27,7%</b>
FEB	<b>1718</b>	<b>24,4%</b>
MAR	<b>868</b>	<b>12,3%</b>
APR	213	3,0%
MAG	41	0,6%
GIU	12	0,2%
LUG	8	0,1%
AGO	11	0,2%
SET	6	0,1%
OTT	88	1,3%
NOV	597	8,5%
DIC	<b>1520</b>	<b>21,6%</b>
TOT	7033	100,0%

Grafico 3.



Nella tabella e grafico 3 si evidenzia che l'86,1% dei ricoveri per VRS rientrano nel periodo dicembre-marzo.

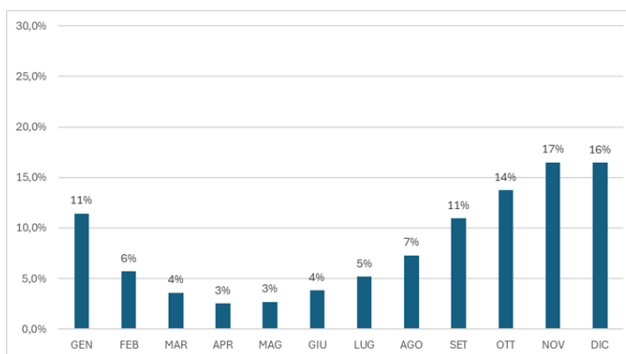
### Ricoveri per VRS – mese di nascita (primi 12 mesi)

Su 6.842 ricoverati sotto l'anno d'età il 74,8% interessa bambini nati nei mesi settembre-febbraio, così come riportato in tabella e grafico 4.

Tabella 4.

MESE DI NASCITA	<1 anno	
	N	%
GEN	783	11,4%
FEB	390	5,7%
MAR	246	3,6%
APR	175	2,6%
MAG	184	2,7%
GIU	262	3,8%
LUG	356	5,2%
AGO	499	7,3%
SET	749	10,9%
OTT	941	13,8%
NOV	1129	16,5%
DIC	1128	16,5%
TOT	6842	100,0%

Grafico 4.



### Ricoveri per VRS – Terapia Intensiva (primi 12 mesi)

Nel periodo preso in esame i ricoveri nel 1° anno di vita in terapia intensiva (TI) riguardano 495 bambini pari al 7,2% sul totale dei 7.033 ricoveri in generale.

Il 90% dei ricoveri in TI avviene nei primi 3 mesi di vita (nessun ricovero in TI dopo il 9° mese) inoltre l'89% dei ricoveri in TI avviene nel periodo dicembre-marzo (tabelle 5 e 6).

Tabella 5.

MESE DI VITA	TI	%
1° mese	245	49,5%
2° mese	154	31,1%
3° mese	49	9,9%
4° mese	23	4,6%
5° mese	7	1,4%
6° mese	8	1,6%
7° mese	1	0,2%
8° mese	5	1,0%
9° mese	3	0,6%
	495	100,0%

Tabella 6.

MESE DI RICOVERO	TI	%
GEN	125	25,3%
FEB	132	26,7%
MAR	73	14,7%
APR	16	3,2%
MAG	4	0,8%
GIU		0,0%
LUG	2	0,4%
AGO	1	0,2%
SET		0,0%
OTT	4	0,8%
NOV	29	5,9%
DIC	109	22,0%
TOT	495	100,0%



### Ricoveri per VRS – Terapia Intensiva per mese di nascita (12 mesi)

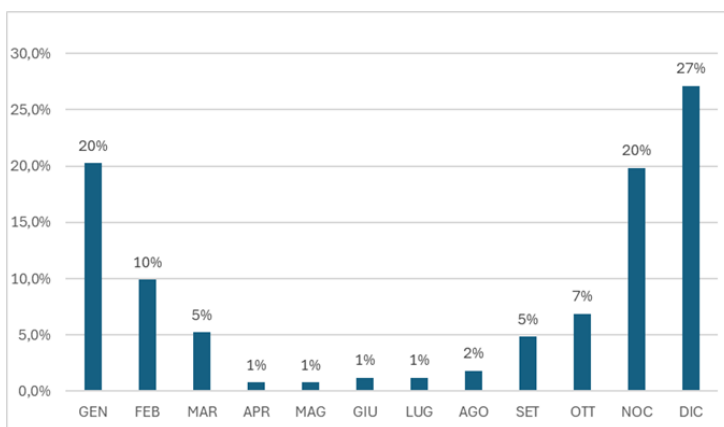
In tabella 7 e grafico 5 si rappresenta inoltre che l'88,9% del totale dei ricoverati in TI risultano nati nel periodo settembre-febbraio.

Tale percentuale scende al 77,1% se si considerano i ricoverati in TI nel periodo novembre-febbraio.

Tabella 7.

MESE DI NASCITA	<1 anno	
	TI	%
GEN	100	20,2%
FEB	49	9,9%
MAR	26	5,3%
APR	4	0,8%
MAG	4	0,8%
GIU	6	1,2%
LUG	6	1,2%
AGO	9	1,8%
SET	24	4,9%
OTT	34	6,9%
NOV	98	19,8%
DIC	134	27,1%
TOT	494	100,0%

Grafico 5.



### Ricoveri per VRS – Costo sostenuto

Nelle seguenti tabelle (n. 8 e 9) si riportano i costi sostenuti nel periodo in esame riferiti al numero di ricoveri totali (7.033) e in Terapia Intensiva (TI) (795).

Nelle tabelle 8 e 9 viene riportata anche la mediana dei giorni di degenza.

Tabella 8, ricoveri totali

Anno di dimissione	N	Minimum	Maximum	Mean	Median	IMPORTO TOTALE	Mediana gg di degenza
2015	606	220 €	25.211 €	2.146 €	1.646 €	1.300.658 €	5
2016	784	0 €	32.890 €	2.350 €	1.646 €	1.842.086 €	5
2017	879	220 €	32.890 €	2.622 €	1.646 €	2.305.002 €	5
2018	934	220 €	32.890 €	2.541 €	1.646 €	2.373.668 €	5
2019	914	220 €	32.890 €	2.474 €	1.646 €	2.261.602 €	5
2020	526	0 €	32.890 €	2.504 €	1.646 €	1.316.946 €	5
2021	901	0 €	32.890 €	2.690 €	1.646 €	2.423.240 €	5
2022	584	0 €	32.890 €	2.761 €	1.646 €	1.612.249 €	5
2023	905	0 €	46.607 €	2.991 €	2.290 €	2.706.403 €	5

Tabella 9, ricoveri in TI

Anno di dimissione	N	Minimum	Maximum	Mean	Median	IMPORTO TOTALE	Mediana gg di degenza
2015	42	1.538 €	15.595 €	3.150 €	1.968 €	132.313 €	7
2016	36	1.538 €	32.890 €	7.782 €	3.659 €	280.148 €	8
2017	65	220 €	32.890 €	6.971 €	3.576 €	453.109 €	10
2018	74	1.146 €	32.890 €	4.764 €	3.851 €	352.566 €	9
2019	59	220 €	32.890 €	4.873 €	4.035 €	287.519 €	9
2020	29	1.484 €	32.890 €	5.933 €	4.035 €	172.063 €	9
2021	68	769 €	32.890 €	5.061 €	2.719 €	344.168 €	8
2022	36	1.538 €	32.890 €	4.572 €	3.573 €	164.592 €	8
2023	86	445 €	15.595 €	3.856 €	4.035 €	331.573 €	9

Per l'anno 2023 la spesa dei ricoveri si è attestata sull'ordine dei 2.706.403,00 € e in particolare per quanto riguarda la TI è stata pari a 331.573,00 €.

### **Descrizione epidemiologica del fenomeno**

In conclusione, si riassume quanto segue:

- Tra tutti i ricoveri per VRS il **70% ha interessato i bambini con età inferiore a 1 anno** di vita.
- Nel 2023, così come nelle annate pre-pandemia COVID-19, sono stati registrati circa **900 ricoveri per VRS** nei bambini sotto l'anno di età.
- I **mesi invernali** sono i mesi con incidenza maggiore di ricovero e nello specifico da dicembre a marzo si registra l'**86%** di tutti i ricoveri per VRS.
- I bambini con un'incidenza di ricovero maggiore sono quelli **nati nel semestre settembre - febbraio e rappresentano il 75% dei bambini ricoverati**.
- Il **7,2% dei ricoveri per VRS** nel primo anno di vita **avviene in reparti di TI** e riguarda quasi esclusivamente bambini **nei primi 3 mesi di vita (90%)**.
- I **mesi di maggiore frequenza in TI sono dicembre - marzo (89%)** e riguardano bambini **nati prevalentemente nel semestre settembre - febbraio (89%)**.
- Da ulteriori approfondimenti si osserva inoltre un maggior rischio di ricovero sia in reparto ordinario che in TI per:
  - bambini di sesso maschile,
  - nati da madri multipare,
  - peso nascita da 1.000 gr a 2.500gr,
  - nati tra la 30° e la 35° settimana<sup>2</sup>.

---

<sup>2</sup> va considerato che nel periodo di osservazione, i bambini nati con età gestazionale  $\leq 29$  settimane nella Regione Emilia Romagna sono stati oggetto in modo esteso di profilassi con palivizumab nel corso della prima stagione epidemica VRS.

## Anticorpi monoclonali per la profilassi delle infezioni da VRS nei bambini

La Tabella 10 riassume indicazioni approvate, posologia, costi e status rispetto alla rimborsabilità SSN dei due anticorpi monoclonali (MoAb) disponibili per la profilassi delle infezioni respiratorie da VRS nei bambini: palivizumab e nirsevimab.

Tabella 10. MoAb per la profilassi delle infezioni da VRS

	<b>Synagis (palivizumab) [AstraZeneca]</b>	<b>Beyfortus (nirsevimab) [Sanofi]</b>
<b>Indicazioni approvate</b>	<p><b>prevenzione di gravi affezioni del tratto respiratorio inferiore</b>, che richiedono ospedalizzazione, provocate dal virus respiratorio sinciziale (VRS) <b>in bambini ad alto rischio di malattia VRS:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Bambini nati con età gestazionale <math>\leq 35</math> settimane e con un'età <math>&lt; 6</math> mesi all'esordio dell'epidemia stagionale da VRS.</li> <li>• Bambini di età <math>&lt; 2</math> anni che sono stati trattati per displasia broncopolmonare negli ultimi 6 mesi.</li> <li>• Bambini di età <math>&lt; 2</math> anni con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa.</li> </ul>	<p><b>prevenzione della patologia del tratto respiratorio inferiore</b> causata dal virus respiratorio sinciziale (VRS) <b>nei neonati e nei bambini nella prima infanzia durante la loro prima stagione</b> caratterizzata da VRS.<sup>§</sup></p> <p>L'uso di nirsevimab deve essere conforme alle raccomandazioni ufficiali disponibili.</p>
<b>Indicazioni rimborsate SSN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Bambini nati con età gestazionale <math>\leq 35</math> sett. e con un'età <math>&lt; 6</math> mesi all'esordio dell'epidemia stagionale da VRS</li> <li>• Bambini nati con età gestazionale <math>\leq 29</math> sett. (cioè una EG <math>&lt; 29 + 0</math> settimane) ed età compresa tra 6 mesi e 1 anno all'inizio della stagione epidemica (L. 648/96)</li> <li>• Bambini di età <math>&lt; 2</math> anni che sono stati trattati per displasia broncopolmonare negli ultimi 6 mesi</li> <li>• Bambini affetti da displasia broncopolmonare di età <math>&lt; 1</math> anno con età gestazionale <math>&lt; 32</math> settimane</li> <li>• Bambini di età <math>&lt; 2</math> anni con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa</li> <li>• Prosecuzione di profilassi post trapianto cardiaco</li> <li>• Patologie neuromuscolari congenite con significativa debolezza muscolare e con tosse inefficace per l'eliminazione delle secrezioni entro il primo anno di vita (L. 648/96)</li> </ul> <p style="text-align: right;">(segue)</p>	Non rimborsato SSN (vedi sotto per i dettagli)

	<ul style="list-style-type: none"> <li>• gravi malformazioni tracheo-bronchiali congenite entro il 1° anno di vita. (L. 648/96) NB: si intendono ricomprese le ernie diaframmatiche</li> <li>• docum. immunodeficienza primitiva (docum. geneticamente o certificata dallo specialista) o secondaria (in corso di terapia sistemica che determini immunosoppressione o associata a neoplasia) entro il secondo anno di vita (L. 648/96)</li> </ul>	
<b>Classe SSN e regime di fornitura</b>	A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - pediatra, neonatologo, cardiologo, pneumologo, infettivologo, cardiocirurgo, allergologo) [G.U. n. 124 del 30.05.2015, n. 221 del 21.09.2016 (L. 648) e n. 262 del 09.11.2017]	Classe C RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti - pediatra, neonatologo, cardiologo, pneumologo, infettivologo, cardiocirurgo, allergologo e igienista) [G.U. n. 39 del 16.02.2024]
<b>posologia</b>	15 mg/kg i.m. una volta al mese durante i periodi in cui si prevede rischio di VRS nella comunità (generalmente ottobre-aprile)  NB: generalmente vengono somministrate 5 dosi per stagione epidemica.	Una dose di 50 mg i.m. per i bambini con peso corporeo <5 kg Una dose di 100 mg i.m. per i bambini con peso corporeo ≥5 kg. prima dell'inizio della stagione del VRS, o dalla nascita per bambini nati durante la stagione del VRS.  Per bambini sottoposti a cardiocirurgia con bypass cardiopolmonare, può essere somministrata una dose aggiuntiva non appena il bambino è stabile dopo l'intervento chirurgico, per garantire livelli sierici adeguati di nirsevimab. Se la prima dose è stata somministrata entro 90 giorni, la dose aggiuntiva deve essere pari a 50 mg o a 100 mg in base al peso corporeo. Se sono trascorsi più di 90 giorni dalla prima dose, la dose aggiuntiva può essere una singola dose da 50 mg, indipendentemente dal peso corporeo, per coprire la restante stagione di VRS.
<b>Costo/stagione per paziente</b> (IVA inclusa)	Bambino di peso = 5 kg, 5 somministrazioni: 4.479 €	253 €

<sup>5</sup>il 27 giugno 2024 il CHMP di EMA ha espresso parere favorevole all'estensione delle indicazioni di nirsevimab alla prevenzione della patologia del tratto respiratorio inferiore causata dal virus respiratorio sinciziale (VRS) nei bambini fino a 24 mesi di età che rimangono a rischio di malattia da VRS grave durante la seconda stagione di VRS. La posologia raccomandata è una dose singola da 200 mg somministrata in mediante due iniezioni intramuscolari (2 x 100 mg).

**Palivizumab** è un MoAb IgG1<sub>K</sub> umanizzato diretto contro un epitopo nel sito antigenico A della proteina di fusione del virus respiratorio sinciziale (VRS), è disponibile in commercio dal 2000, inizialmente in classe H OSP, poi a seguito di rinegoziazione AIFA in classe A RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: pediatra, neonatologo, cardiologo, pneumologo, infettivologo, cardiocirurgo, allergologo e igienista), PHT.

Richiede una somministrazione mensile nella stagione di circolazione di VRS, ad una posologia incrementale in base al peso del bambino.

Nel triennio 2015-2017 è stato oggetto di 3 determinazioni della Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) con le quali l’Agenzia ne ha definito e poi modificato i criteri di eleggibilità ai fini della rimborsabilità SSN.

Il Piano Terapeutico AIFA attualmente in vigore (GU n. 262 del 09 novembre 2017) per la sua prescrizione tiene conto del confronto con le società scientifiche [SIN, Società italiana di Pediatria (SIP) e Società italiana per le malattie respiratorie infantili (SIMRI)] e delle associazioni dei pazienti e ne definisce la rimborsabilità per i bambini ad alto rischio di sviluppare una infezione grave da VRS durante la prima e la seconda stagione epidemica (i setting di impiego sono riportati in dettaglio in Tabella 1).

Il farmaco è stato oggetto di un precedente Documento di questo Gruppo di Lavoro, approvato dalla Commissione Regionale del Farmaco e divenuto parte integrante del PTR (Documento PTR n. 315 “Palivizumab nella profilassi stagionale delle infezioni da virus respiratorio sinciziale”).

Da una analisi condotta sul flusso amministrativo AFO nel periodo 2015-2023, per la Regione Emilia-Romagna risulta complessivamente una spesa di circa 9,6 MLN di euro, di cui circa 1,5 MLN per l’anno 2023 (vedi Tabella 11).

**Tabella 11.** Spesa e consumi per Palivizumab [ATC J06BD01 (J06BB16 fino al 2021)], periodo: 2015-2023

anno	Importo (€) AFO	DDD (n.) AFO	Importo (€) FED	DDD (n.) FED	% copertura FED/AFO*
2015	725.326	877	437.020	542	61,8%
2016	802.190	954	451.495	583	61,1%
2017	822.410	988	570.928	702	71,1%
2018	1.049.978	1.272	723.394	874	68,7%
2019	1.247.839	1.508	815.024	993	65,8%
2020	1.073.624	1.298	695.299	855	65,9%
2021	1.047.773	1.295	767.664	947	73,1%
2022	1.312.971	1.601	951.609	1.159	72,4%
2023	1.541.793	1.877	1.065.979	1.287	68,6%
<b>Totale</b>	<b>9.623.904</b>	<b>11.670</b>	<b>6.478.412</b>	<b>7.942</b>	<b>68,1%</b>

\*calcolata sulle DDD

Al fine di caratterizzare meglio la popolazione trattata con palivizumab, sono stati analizzati i dati del flusso FED, che consente di rilevare dati individuali relativi ai trattamenti, attraverso l'associazione con un codice progressivo paziente anonimizzante univoco.

La Tabella 12 riporta il numero di bambini trattati con palivizumab, suddivisi per fascia di età e tracciati nel flusso FED, per il periodo 2015-2023.

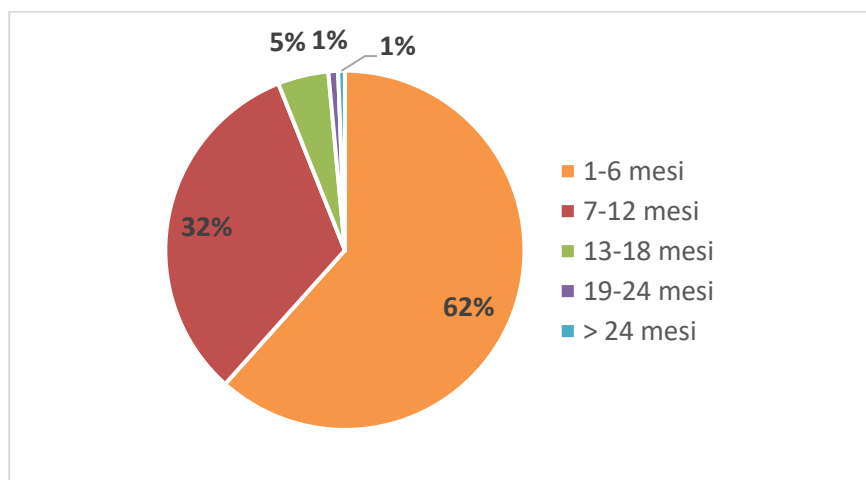
**Tabella 12.** Età di inizio terapia con Palivizumab [ATC J06BD01 (J06BB16 fino al 2021)] periodo: 2015-2023

anno d'incidenza	età inizio terapia (mesi)					N. pazienti incidenti
	1-6 mesi	7-12 mesi	13-18 mesi	19-24 mesi	> 24 mesi	
<b>2015</b>	96	71	16	3	1	187
<b>2016</b>	75	43	8	0	2	128
<b>2017</b>	82	56	2	0	0	140
<b>2018</b>	98	61	9	4	0	172
<b>2019</b>	75	53	10	1	0	139
<b>2020</b>	111	47	2	1	2	163
<b>2021</b>	100	46	6	2	1	155
<b>2022</b>	155	35	8	0	3	201
<b>2023</b>	125	69	7	2	0	203
<b>Totale</b>	<b>917</b>	<b>481</b>	<b>68</b>	<b>13</b>	<b>9</b>	<b>1.488</b>

<sup>o</sup>per "inizio" si intende il momento in cui compare la prima erogazione in FED

Dall'analisi dei dati, si osserva che la maggior parte dei bimbi trattati con il farmaco ha effettuato il trattamento nei primi mesi di vita (tra 1 e 6 mesi, 62% dei bambini), mentre una quota minoritaria ha effettuato un ciclo di palivizumab oltre l'anno di età (5%) [vedi Figura 1].

**Figura 1.** Percentuali di bambini trattati con palivizumab per fascia di età



Dei 1.488 bambini che hanno ricevuto il farmaco, 118 bambini (pari all'8%) hanno avuto almeno un ricovero con diagnosi di VRS ed 8 (0,5%) hanno avuto un secondo ricovero per VRS nel medesimo anno o entro i 3 anni successivi (Tabella 13).

**Tabella 13.** Bambini sottoposti a profilassi con palivizumab con almeno un ricovero per VRS, periodo: 2015-2023

ANNO_ d'incidenza trattamento con palivizumab	Anno di ricovero con diagnosi primaria o secondaria VRS-correlata									Totale bambini con ricovero	Tot. Bambini incidenti al trattam.	% su incidenti al trattamento
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023			
2015	3	5	1	1	1	0	0	0	0	11	187	6%
2016	1	4	3	5	3	0	1	0	0	17	128	13%
2017	0	0	4	4	2	1	4	0	0	15	140	11%
2018	0	0	0	6	3	1	1	3	0	14	172	8%
2019	0	0	0	3	3	2	5	2	1	16	139	12%
2020	0	0	0	0	0	1	2	0	1	4	163	2%
2021	0	0	0	0	0	0	9	6	2	17	155	11%
2022	0	0	0	0	0	0	2	4	8	14	201	7%
2023	0	0	0	0	0	0	0	3	7	10	203	5%
<b>Totale</b>	<b>4</b>	<b>9</b>	<b>8</b>	<b>19</b>	<b>12</b>	<b>5</b>	<b>24</b>	<b>18</b>	<b>19</b>	<b>118</b>	<b>1.488</b>	<b>8%</b>

**CODICI ICD-IX**

46611: bronchiolite acuta da virus sinciziale

4801: polmonite da virus respiratorio sinciziale

0796: virus respiratorio sinciziale

Quattordici bambini su 1.488 sottoposti a profilassi con palivizumab hanno nella propria storia clinica un ricovero in terapia intensiva per infezione da VRS (vedi Tabella 14).

**Tabella 14.** Bambini trattati con Palivizumab con ricovero per VRS in Terapia Intensiva, periodo: 2015-2023

ANNO_ d'incidenza trattamento con palivizumab	Anno di ricovero con diagnosi primaria o secondaria VRS-correlata									Totale bambini con ricovero	Tot. Bambini incidenti al trattam.	% su incidenti al trattamento
	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023			
2015										0	187	0%
2016		1		1						2	128	2%
2017			2							2	140	1%
2018				2	1			1		4	172	2%
2019					1		1			2	139	1%
2020										0	163	0%
2021										0	155	0%
2022								1		1	201	0%
2023								1	2	3	203	1%
<b>Totale</b>		<b>1</b>	<b>2</b>	<b>3</b>	<b>2</b>		<b>1</b>	<b>3</b>	<b>2</b>	<b>14</b>	<b>1.488</b>	<b>1%</b>

**CODICI ICD-IX**

46611: bronchiolite acuta da virus sinciziale  
 4801: polmonite da virus respiratorio sinciziale  
 0796: virus respiratorio sinciziale

**Nirsevimab** è un anticorpo monoclonale umano IgG1<sub>κ</sub> a lunga durata d'azione ricombinante neutralizzante contro la conformazione di prefusione della proteina F del VRS, modificato con una tripla sostituzione amminoacidica (YTE) nella regione Fc per prolungarne l'emivita sierica. È stato classificato in classe C RRL (prescrizione di centri ospedalieri o di specialisti: pediatra, neonatologo, cardiologo, pneumologo, infettivologo, cardiocirurgo, allergologo e igienista) da AIFA su richiesta della Ditta Sanofi (G.U. n. 39 del 16.02.2024).

La durata d'azione prolungata ne consente un'unica somministrazione all'inizio della stagione epidemica, secondo una posologia differenziata sulla base del peso del bambino (50 mg se il peso è < 5 kg, 100 mg se il peso è ≥ 5 kg). A differenza di palivizumab presenta una indicazione approvata che ne estende l'uso alla profilassi universale dei bambini durante la loro prima stagione epidemica.

Il farmaco è disponibile negli USA, in Canada ed in alcuni Paesi europei (es. Francia, Spagna) dalla scorsa stagione epidemica (2023/2024), mentre ne è attesa la disponibilità in altri Paesi, tra cui l'Italia, a partire dalla prossima stagione epidemica (2024/2025), indicativamente a partire dalla metà di ottobre. Tale differimento potrebbe trovare motivazione nella disponibilità del farmaco, che nella scorsa stagione è stato oggetto ripetutamente di carenza nei Paesi in cui è stato commercializzato.



## Prove di efficacia e sicurezza disponibili per nirsevimab

Il programma registrativo di nirsevimab ha incluso due RCT principali che ne hanno valutato l'efficacia e la sicurezza rispetto a placebo in bambini sani, nati a termine e pretermine, ed uno di confronto con palivizumab in bambini ad alto rischio con obiettivo di valutare la sicurezza e la farmacocinetica di nirsevimab. In dettaglio:

- un RCT di fase IIb, in doppio cieco, multicentrico ha confrontato il MoAb vs placebo (**Studio 3**, Griffin MP NEJM 2020) in **bambini sani nati pretermine durante la loro prima stagione epidemica** di VRS. Lo studio ha incluso 1.453 bambini nati ad un'età gestazionale (EG) compresa tra 29 e 34 settimane; all'arruolamento il 53,2% circa dei bambini aveva un'età  $\leq 3$  mesi, il 32,6% tra 3 e  $\leq 6$  mesi ed il 14,2%  $> 6$  mesi. L'esito primario, valutato a 5 mesi, era rappresentato dalla percentuale di infezioni delle basse vie respiratorie correlate ad infezione da VRS che hanno richiesto un intervento medico; la percentuale di ospedalizzazioni VRS-correlate, valutata a 5 mesi, era un esito secondario.

**Risultati principali:** dopo 5 mesi si è evidenziata una riduzione assoluta del 6,9% (2,6% vs 9,5%), a favore di nirsevimab, degli eventi infettivi delle basse vie respiratorie che hanno richiesto un intervento medico e una riduzione relativa del rischio (RRR) degli stessi eventi del 70% [95% CI 52,3-81,2]. Nel braccio trattato con nirsevimab si sono osservati 8 (0,8%) ricoveri ospedalieri associati a infezione da VRS rispetto a 20 (4,1%) nel gruppo placebo, con una differenza assoluta tra il braccio nirsevimab ed il braccio placebo di -3,3% [RRR 78,4%, 95% CI 51,9-90,3], con un NNT di 30, ovvero un caso di ricovero evitato ogni 30 bambini trattati.

- un RCT di fase 3 in doppio cieco, multicentrico ha confrontato nirsevimab vs placebo (**Studio MELODY**, Hammit LL NEJM 2022, Muller WJ NEJM 2023), in **bambini sani nati ad un'età gestazionale  $\geq 35$  settimane** con età  $\leq 1$  anno e che affrontavano la loro prima stagione epidemica. Lo studio prevedeva l'arruolamento di oltre 3.000 bambini. A causa della pandemia è stato temporaneamente interrotto l'arruolamento; al momento dell'interruzione erano stati randomizzati i primi 1.490 pazienti. I risultati di questa prima parte dello studio sono stati pubblicati sul NEJM nel 2022.

Al termine della pandemia è stato completato l'arruolamento, ed i risultati relativi all'intera coorte sono stati pubblicati sotto forma di editoriale nel 2023 (Muller WJ NEJM 2023). Complessivamente, nella popolazione in studio (N = 3.012 bambini), il 59% dei bambini aveva un'età  $\leq 3$  mesi, il 32% tra 3 e  $\leq 6$  mesi e il 9%  $> 6$  mesi; l'età gestazionale (EG) era nel 12% dei bambini compresa tra  $\geq 35$  settimane a  $< 37$  settimane e nell'88% dei bambini  $\geq 37$  settimane. Anche in questo studio l'esito primario, valutato a 5 mesi, era rappresentato dalla percentuale di infezioni delle basse vie respiratorie correlate a VRS che hanno richiesto un intervento medico; la percentuale di ospedalizzazioni VRS-correlate, valutata a 5 mesi, era un esito secondario.

**Risultati principali:** dopo 5 mesi si è evidenziata una riduzione assoluta del 4,2% (1,2% vs 5,4%), a favore di nirsevimab, degli eventi infettivi delle basse vie respiratorie che hanno richiesto un intervento medico e una riduzione relativa del rischio (RRR) degli stessi eventi del 76,4% [95% CI 62,3-85,2]. Nel braccio trattato con nirsevimab si sono osservati 9 (0,45%) ricoveri ospedalieri associati a infezione da VRS rispetto a 20 (1,99%) nel gruppo placebo, con una differenza assoluta tra il braccio nirsevimab ed il braccio placebo di -1,54% [RRR 76,8%, 95% CI 49,4-89,4], con un NNT di 65, ovvero un caso di ricovero evitato ogni 65 bambini trattati.

- **Studio di confronto Nirsevimab vs Palivizumab**

un RCT di fase II/III ha confrontato nirsevimab con palivizumab, con l'obiettivo primario di valutare la sicurezza e la farmacocinetica di nirsevimab nei bambini ad "alto rischio" di sviluppare una infezione grave da VRS, candidati all'uso di palivizumab [**Studio MEDLEY**, Domachowske J et al. NEJM 2022]. Lo studio è stato disegnato per coprire 2 stagioni epidemiche.

Sono stati arruolati complessivamente 925 bambini, suddivisi tra 2 “coorti”: la coorte 1 (n = 615) era rappresentata dai nati pretermine [età gestazionale (EG)  $\leq$ 35 settimane] sani, mentre la coorte 2 (n = 310) era composta da lattanti con cardiopatia congenita emodinamicamente significativa o pneumopatia cronica da prematurità che richiedeva trattamento medico (coorte CHD-CLD). L’esito primario era rappresentato dalla incidenza degli eventi avversi; la percentuale di ospedalizzazioni VRS-correlate valutate a 5 mesi dalla somministrazione 1 (dose unica di nirsevimab, 1° dose di palivizumab) durante la 1° e la 2° stagione VRS è stata valutata come esito secondario.

#### **Risultati principali relativi all’efficacia:**

**1° stagione epidemica:** complessivamente, 4 bambini hanno richiesto il ricovero per infezione delle basse vie respiratorie da VRS nei 150 giorni successivi alla dose 1, di cui 2/616 bambini (0,3%) nel braccio nirsevimab e 2/309 (0,6%) nel braccio palivizumab. Tutti i ricoveri sono stati registrati nella coorte 2.

**2° stagione epidemica:** nel corso del 2023 sono stati pubblicati i risultati di un’analisi ad interim condotta ad almeno 5 mesi dopo la dose 1 nella seconda stagione epidemica, nella quale hanno ricevuto nuovamente la profilassi solamente i bambini “ad alto rischio” (coorte 2). [Domachowske JB et al. 2023] I neonati della coorte CHD-CLD seguiti nella seconda stagione e che avevano ricevuto nirsevimab nella prima stagione di VRS, hanno ricevuto nirsevimab anche nella seconda stagione (n=180, N/N), mentre quelli che avevano ricevuto palivizumab nella prima stagione sono stati randomizzati a ricevere nirsevimab (n=40, P/N) o palivizumab (n=42, P/P) nella seconda stagione. Sono stati valutati la sicurezza, l’immunogenicità e le concentrazioni sieriche raggiunte dal farmaco. La farmacocinetica è stata utilizzata come misura indiretta dell’efficacia, definendo un criterio di successo basato su un’extrapolazione della PK: nirsevimab era considerato efficace se raggiungeva almeno nell’80% dei bambini un’AUC di 12,8 giorni·mg/mL, ovvero i livelli medi di esposizione ottenuti negli studi che hanno valutato l’efficacia clinica del farmaco. Il target di PK è stato raggiunto dal 98% dei bambini partecipanti nei gruppi di trattamento P/N e N/N. Al giorno 151 non si erano osservate infezioni delle basse vie respiratorie da VRS.

**Sicurezza.** I principali eventi avversi osservati negli studi registrativi sono stati rappresentati dalle eruzioni cutanee (0,7%), che si sono manifestate entro 14 giorni dalla somministrazione, nella maggior parte dei casi di grado lieve o moderato, febbre (11-14% dei bambini) e reazioni al sito di iniezione.

Nello studio MEDLEY si sono verificati 5 decessi nel gruppo nirsevimab, di cui: 2 nella coorte dei neonati pretermine; 3 nella coorte CHD-CLD, ed 1 decesso nel gruppo palivizumab (coorte CHD-CLD). Tutti i decessi sono stati considerati non correlati al trattamento.

### **Studi post-commercializzazione**

Successivamente alla commercializzazione di nirsevimab, sono stati condotti un RCT “pragmatico” [Studio HARMONIE, Drysdale SB et al NEJM 2023] e diversi studi osservazionali utilizzando i dati di esposizione e di esiti raccolti nei Paesi dove la profilassi con nirsevimab è stata implementata nella stagione epidemica 2023/2024 (tra i Paesi europei, in particolare Spagna e Francia). I risultati principali sono sintetizzati nella Tabella 16.

**Tabella 16. Sintesi degli studi condotti dopo la commercializzazione che hanno valutato l'impatto della profilassi con nirsevimab (vs placebo o nessun trattamento)**

Studio (referenza)	Popolazione (tipologia)	N. popolazione esposta (e totale)	Contesto geografico	Periodo valutazione (follow-up)	Incidenza ricoveri (gruppo di controllo)	% bimbi con ricoveri evitati	NNT	Riduzione relativa di eventi (95% CI)	Sicurezza	Funding
RCT in aperto vs assistenza standard - Harmonie (NEJM 2023;389:2425-35)	Bimbi sani < 1anno con età gest. ≥ 29 settimane (85% ≥ 37 sett)	4.037 (8.058)	Francia, Germania, UK	Stagione infettiva	1,5% (6 eventi per 1.000 bimbi/mese)	1,2% (5 eventi per 1.000 bimbi/mese)	84	83% (68-92)	Non segnalate differenze di rilievo	Sanofi/AZ
Studio di coorte prospettico (Lancet Infect Dis 2024; <a href="https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00215-9">https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00215-9</a> )	Bimbi < 6 mesi e bimbi ad alto rischio tra 6 e 24 mesi	9.408 (10.259); 92% degli eleggibili	Galizia (Spagna)	Mediana di 81 giorni	1,9% (5,2% per tutte le infezioni delle basse vie)	1,6% (3,6% per tutte le infezioni delle basse vie)	25 (utilizzando modello in base a stagioni precedenti)	82% (66-90); 69% per tutte le infezioni delle basse vie	No eventi associati a sommin.)	Sanofi/AZ
Studio di coorte retrospettivo (Arch Dis Child <a href="https://doi.org/10.1136/archdischild-2024-327153">doi:10.1136/archdischild-2024-327153</a> )	Tutti i bimbi nati tra aprile e settembre 2023	23.127 (26.525)	Catalogna (Spagna)	Ottobre-gennaio	9,6 per 100000 bimbi/giorno	2,2 per 100.000 bimbi/giorno	ND	88% (82-91)	ND	Nessuno
Modello basato su dati longitudinali della campagna francese ( <a href="https://hal.science/pasteur-reparti-maternita">https://hal.science/pasteur-reparti-maternita</a> )	Campagna di immunizzazione nazionale (focus su reparti maternità)	Stima di 215.000 dosi sommin. da sett '23 a gen '24	Francia	Settembre-gennaio	ND	ND	39	73% (61-84)	ND	Pubblico
Studio caso controllo con appaiamento (NEJM 2024;391:144-54)	Bimbi con età ≤ 12 mesi ricoverati in ospedale per bronchiolite associata a VRS (casi) o per altre ragioni (controlli)	Casi: 690; controlli: 345	Francia	Tra il 15 ottobre e il 10 dicembre 2023	ND	ND	ND	83% (73-89)	ND	Pubblico

## Commento agli studi post-registrativi

L’RCT pragmatico HARMONIE e gli studi osservazionali relativi alle campagne di profilassi effettuate nei Paesi in cui nirsevimab è stato disponibile a partire dalla stagione epidemica 2023/2024 hanno prodotto risultati coerenti con quanto osservato negli RCT registrativi.

In particolare, hanno evidenziato una sostanziale similarità rispetto alla riduzione del rischio di ricovero VRS-correlato nei bambini sottoposti a profilassi con nirsevimab (riduzione relativa del rischio compresa tra circa -70% e -90%; riduzioni assolute osservate da -1% a circa -4%; NNT da 25 a 84). La variabilità osservata nei diversi studi rispetto a riduzione del rischio assoluto e degli NNT può dipendere da diversi fattori, tra cui: differenze nella lunghezza del follow-up, nel periodo specifico di osservazione (stagionalità, circolazione del virus), nel periodo in cui ai partecipanti è stata effettuata la profilassi (durante o al di fuori dalla stagione infettiva).

Per quanto riguarda la sicurezza, le reazioni avverse segnalate nelle campagne di profilassi con nirsevimab sono risultate simili a quelle descritte negli studi registrativi.

## Revisioni sistematiche

La ricerca bibliografica condotta su PubMed ha individuato una revisione sistematica (RS) con network metanalisi condotta con l’obiettivo di confrontare l’efficacia e la sicurezza degli anticorpi monoclonali per la prevenzione dell’infezione da VRS (palivizumab, nirsevimab, motavizumab e suptavumab)<sup>3</sup> nei neonati e nei bambini. [Mingyao Sun et al. *JAMA Network Open* 2023]

La Figura 2 sintetizza disegno e principali caratteristiche della RS.

**Figura 2.** RS Mingyao et al. Disegno e principali caratteristiche

RS	Agg. Biblio	Tipologia studi inclusi	N studi		Valutaz. Qualità	Outcome
Mingyao Sun et al. 2023	Marzo 2022	RCT che hanno arruolato neonati ad alto rischio di infezione da RSV, che hanno ricevuto un MoAb o placebo	<b>15 RCT, N = 18.395 bambini, di cui i 14 RCT inclusi nella sintesi hanno valutato 4 MoAb (nirsevimab, motavizumab, palivizumab, suptavumab)*.</b>		SI (GRADE)	<ul style="list-style-type: none"> <li>- Mortalità complessiva</li> <li>- Tasso e durata dei ricoveri per infezione da RSV</li> <li>- EA ed EA gravi correlate al trattamento</li> <li>- Tasso e durata dei ricoveri in UTI</li> <li>- Tasso e durata della supplementazione di ossigeno</li> <li>- Tasso e durata della ventilazione meccanica</li> </ul>
			Farmaco (N studi, n. tot. pz)	Comparator		
			Nirsevimab (3 RCT, N = 3.025)	placebo		
			Palivizumab (9 RCT, N = 11.922)	Placebo (6 RCT), motavizumab (2 RCT), uso sequenziale con motavizumab (1 RCT)		
			Suptavumab (1 RCT, N = 1.154)	Placebo		
Motavizumab (4 RCT, N = 10.257)	Placebo (1 RCT), palivizumab (2 RCT, vedi sopra), uso sequenziale con palivizumab (1 RCT, vedi sopra)					

La RS ha incluso i principali studi condotti a supporto della registrazione di palivizumab e nirsevimab (vedi Figura 3).

<sup>3</sup> Motavizumab e suptavumab non sono disponibili per l’uso clinico

**Figura 3.** RCT inclusi nella RS di Mingyao et al.

**Table 1.** Study Characteristics

Source	Population				Intervention sample, No./comparison sample, No	Follow-up time	Intervention (dose)/comparison
	Sample	Age at start, mean (SD), mo	Gestational age, mean (SD), wk	Males, %			
Griffin et al, <sup>13</sup> 2020	Healthy preterm infants	3.29 (2.25)	32.7 (14.3)	52.37	969/484	150 d	Nirsevimab (1 dose of 50 mg)/placebo
O'Brien et al, <sup>33</sup> 2015	Healthy infants	2.1 (1.91)	36	50.49	1417/710	150 d to 3 y	Motavizumab (5 doses of 15 mg/kg)/placebo
Subramanian et al, <sup>34</sup> 1998	Preterm infants with or without BPD	6.78 (1.46)	NR	NR	(10, 10, or 22)/20	150 d	Palivizumab (5 doses of 3, 10, or 15 mg/kg)/placebo
Hammitt et al, <sup>14</sup> 2022	Healthy late-preterm and term infants	2.59	NR	48.4	993/497	150-360 d	Nirsevimab (1 dose of 50 mg [ $<5$ kg]/100 mg [ $\geq 5$ kg])/placebo
Blanken et al, <sup>35</sup> 2013	Healthy preterm infants	NR	34	51.05	214/215	1 y	Palivizumab (2-5 doses of 15 mg/kg)/placebo
Feltes et al, <sup>36</sup> 2011	Children aged $<24$ mo with CHD	8.33 (6.46)	3.85 (2.05)	53.04	623/612	150 d	Motavizumab (5 doses of 15 mg/kg)/palivizumab (5 doses of 15 mg/kg)
Carbonell-Estrany et al, <sup>37</sup> 2010	Preterm infants with CLD	3.99 (3.77)	31.1 (3.1)	54.66	3329/3306	150 d	Motavizumab (5 doses of 15 mg/kg)/palivizumab (5 doses of 15 mg/kg)
Feltes et al, <sup>38</sup> 2003	Children aged $\leq 24$ mo with CHD	6.65 (0.2)	38.5 (0.1)	53.85	639/648	150 d	Palivizumab (5 doses of 15 mg/kg)/placebo
Impact-RSV Study Group, <sup>22</sup> 1998	Preterm infants with BPD	5.8 (0.17)	29 (0.11)	56.86	1002/500	150 d	Palivizumab (5 doses of 15 mg/kg)/placebo
Simões et al, <sup>39</sup> 2021	Healthy preterm infants	3.2 (6.9)	NR	53.26	(386 or 383)/385	150-237 d	Suptavumab (1 or 2 doses of 30 mg)/placebo
Scheltema et al, <sup>40</sup> 2018	Healthy preterm infants	NR	34	51.05	214/215	6 y	Palivizumab (NR)/placebo
Domachowske et al, <sup>41</sup> 2018	Healthy preterm infants	6.5 (2.64)	33.1 (0.8)	40.8	(8, 31, or 33)/20	360 d	Nirsevimab (1 dose of 10, 25, or 50 mg)/placebo
Tavsu et al, <sup>42</sup> 2014	Preterm infants and NICU children	NR	29.55 (17.1)	46.25	41/42	1-2 y	Palivizumab (5 doses of 15 mg/kg)/placebo
Fernández et al, <sup>43</sup> 2010	Preterm infants with or without CLD	3.7 (2.6)	31.1 (2.7)	54.6	(83 or 84)/93	150 d	2 Doses motavizumab +3 doses palivizumab or 2 doses palivizumab +3 doses motavizumab/5 doses motavizumab (15 mg/kg each dose)

Abbreviations: BPD, bronchopulmonary dysplasia; CHD, congenital heart disease; CLD, chronic lung disease; NICU, neonatal intensive care unit; NR, not reported.

## Principali risultati

La network metanalisi non ha evidenziato differenze statisticamente significative tra nirsevimab e palivizumab in termini di frequenza di infezioni da VRS, ricoveri VRS correlati, necessità di ricorso a supplementazione di ossigeno o eventi avversi correlati al trattamento (vedi Figura 4).

**Figura 4.** Sintesi dei confronti tra MoAb – nirsevimab vs palivizumab

**Table 2.** Summary of Associations of Monoclonal Antibodies With Benefit and Harm Outcomes

Intervention	Estimated absolute difference, per 1000 participants (95% CI) <sup>a</sup>							
	Benefit outcomes					Safety outcomes		
	Rate of RSV infection	RSV-related hospitalization	Rate of ICU admission in all participants	Rate of supplemental oxygen use in all participants	Rate of MV use in all participants	Rate of wheezing	Drug-related AEs	All-cause mortality
Compared with placebo								
Placebo, No. per 1000 participants	170	74	10	6	3	279	43	5
Nirsevimab	-123 (-138 to -100) <sup>b</sup>	-54 (-64 to -38) <sup>b</sup>	-10 (-10 to -2) <sup>b,c</sup>	-59 (-65 to -40) <sup>b</sup>	-3 (-3 to 9) <sup>c,d</sup>	NA	-3 (-21 to 27) <sup>e</sup>	-3 (-5 to 5) <sup>e</sup>
Palivizumab	-108 (-127 to -82) <sup>d</sup>	-39 (-48 to -28) <sup>d</sup>	-5 (-7 to 0) <sup>d</sup>	-55 (-61 to -42) <sup>b</sup>	-1 (-2 to 1) <sup>f</sup>	-111 (-172 to -27) <sup>b,c</sup>	1 (-13 to 23) <sup>e</sup>	-1 (-3 to 1) <sup>e</sup>
Compared with other intervention								
Nirsevimab vs palivizumab	-14 (-34 to 2) <sup>h</sup>	-15 (-25 to 4) <sup>d</sup>	NA	-4 (-11 to 21) <sup>d</sup>	NA	NA	-4 (-24 to 34) <sup>e</sup>	-2 (-4 to 8) <sup>d</sup>

Abbreviations: AEs, adverse events; ICU, intensive care unit; MV, mechanical ventilation; NA not applicable; RSV, respiratory syncytial virus.

<sup>a</sup> Compared with standard care. For the rates of ICU admission, supplemental oxygen use, and MV use, the included studies stated these analyses were done in all participants.

<sup>b</sup> Better than placebo and some other interventions, with high or moderate certainty.

<sup>c</sup> Obtained from direct evidence.

<sup>d</sup> Better than placebo but no better than any other interventions, with high or moderate certainty.

<sup>e</sup> No more harmful than placebo, with high or moderate certainty.

<sup>f</sup> May be better than placebo and some alternatives or may be no more harmful than placebo, with low or very low certainty.

<sup>g</sup> May be no better than placebo or may be more harmful than placebo and some alternatives, with low or very low certainty.

<sup>h</sup> May be better than placebo but no better than other interventions or may be more harmful than placebo but no worse than other interventions, with low or very low certainty.

<sup>i</sup> No better than placebo, with high or moderate certainty.

La certezza delle prove rispetto al confronto tra i due MoAb è risultata moderata per l'esito ospedalizzazioni VRS-correlate e bassa per l'esito infezioni da VRS (vedi Figura 5).

**Figura 5.** Nirsevimab vs palivizumab. Esiti: ospedalizzazioni VRS-correlate (colonna) e infezioni da VRS (riga).

**B** Rates of RSV infection and hospitalization

		RSV-related hospitalization, OR (95% CrI)				
Rate of RSV infection, OR (95% CrI)	Motavizumab	1.34 (0.60-3.01)	0.73 (0.50-1.08)	0.33 (0.20-0.53) <sup>a</sup>	0.33 (0.15-0.74) <sup>a</sup>	
	0.68 (0.41-1.14)	Nirsevimab	0.55 (0.27-1.12)	0.25 (0.13-0.47) <sup>a</sup>	0.25 (0.10-0.62) <sup>a</sup>	
	0.52 (0.32-0.86) <sup>a</sup>	0.77 (0.44-1.35)	Palivizumab	0.45 (0.34-0.60) <sup>a</sup>	0.45 (0.22-0.92) <sup>a</sup>	
	0.17 (0.12-0.23) <sup>a</sup>	0.24 (0.16-0.37) <sup>a</sup>	0.32 (0.22-0.47) <sup>a</sup>	Placebo	1.00 (0.52-1.92)	
	0.16 (0.10-0.25) <sup>a</sup>	0.23 (0.13-0.40) <sup>a</sup>	0.3 (0.18-0.51) <sup>a</sup>	0.94 (0.65-1.36)	Suptavumab	

GRADE certainty of evidence

<span style="background-color: #f4a460; border: 1px solid black; padding: 2px;"> </span> High certainty	<span style="background-color: #6699cc; border: 1px solid black; padding: 2px;"> </span> Moderate certainty	<span style="background-color: #cccccc; border: 1px solid black; padding: 2px;"> </span> Low certainty
---	---	--

## Considerazioni del Gruppo di lavoro rispetto all'introduzione di nirsevimab nella profilassi delle infezioni delle basse vie respiratorie da VRS

Il Gruppo di Lavoro considerati:

- i dati epidemiologici, elaborati dal Settore Sanità pubblica, che indicano:
  - o un andamento delle infezioni da VRS nelle stagioni epidemiche 2022/2023 e 2023/2024 sostanzialmente simile a quello osservato negli anni pre-pandemia COVID-19,
  - o un rischio aumentato di ospedalizzazioni per infezioni delle basse vie respiratorie da VRS nei bambini nati nel periodo settembre/febbraio, quindi durante la stagione a maggior circolazione virale, nei bambini ad alto rischio per prematurità o presenza di altri fattori di rischio alla nascita,
- l'attuale utilizzo di palivizumab, limitato ai bambini prematuri o che presentano altri fattori che li espongono ad un rischio aumentato di sviluppare una infezione grave da VRS (es. displasia broncopolmonare, CHD emodinamicamente significativa, ....);
- i risultati degli studi che mostrano un'elevata efficacia di nirsevimab nel ridurre il rischio di ricovero per infezione da VRS nei bambini;
- le indicazioni approvate di nirsevimab per l'uso come profilassi delle infezioni da VRS nei neonati e nei bambini nella prima infanzia durante la loro prima stagione epidemica e nei bambini fino a 24 mesi di età che rimangono a rischio di malattia da VRS grave;
- la modalità di somministrazione dell'anticorpo monoclonale che prevede un'unica dose con una posologia fissa, in base alla finestra di peso del bambino, a fronte della necessità di somministrare mediamente 5 dosi di palivizumab;
- i contenuti della Circolare emanata dal Ministero della Salute relativamente alle "Misure di prevenzione e immunizzazione contro il virus respiratorio sinciziale (VRS)", in attesa di definire le proprie indicazioni rispetto all'implementazione della profilassi delle infezioni da VRS a livello nazionale;
- la decisione di alcune tra le principali Agenzie di salute pubblica<sup>4</sup> di introdurre nirsevimab nell'ambito di programmi universali di profilassi delle infezioni da virus respiratorio sinciziale;

in attesa che il Ministero della Salute fornisca indicazioni rispetto alla implementazione nell'ambito del Programma vaccinale della profilassi delle infezioni da VRS,

ha formulato, **per la sola stagione epidemica VRS 2024/2025**, una proposta di profilassi da effettuarsi in ambito intraospedaliero:

### **a. Bambini nati durante la stagione epidemica VRS 2024/2025**

Il GdL propone di offrire la somministrazione intraospedaliera della profilassi a **tutti i nati nella stagione epidemica**.

La somministrazione della dose di nirsevimab avverrà da parte delle UO Pediatria/Neonatologia ospedaliera possibilmente a 24 ore dal parto, o in ogni caso prima della dimissione\*.

Eventuali somministrazioni post-dimissione saranno concordate con il Punto nascita.

\*compatibilmente con la disponibilità del farmaco

<sup>4</sup> NACI 2024: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-summary-statement-prevention-respiratory-syncytial-virus-disease-infants/naci-summary-2024-05-17.pdf>; CDC 2023: <https://www.cdc.gov/respiratory-viruses/tools-resources/downloads/respiratory-disease-at-a-glance-508.pdf>

**b. Bambini che presentano un rischio elevato di sviluppare un'infezione grave da VRS per prematurità e/o presenza di comorbilità nati prima della stagione epidemica 2024/2025:**

- bambini pretermine (EG > 29 e <35 settimane) nati tra marzo 2024 e settembre 2024;
- neonati nati a ≤ 29 settimane di gestazione, che hanno fino a 12 mesi all'inizio della stagione VRS;
- bambini con displasia broncopolmonare (DBP) che hanno richiesto un trattamento medico nei 6 mesi precedenti e che hanno fino a 24 mesi all'inizio della stagione VRS;
- bambini nati con cardiopatia congenita emodinamicamente significativa che hanno fino a 24 mesi all'inizio della stagione VRS;
- bambini nati con gravi malformazioni/patologie congenite (ad esempio, neuromuscolari, tracheo-bronchiali<sup>5</sup>) e che hanno un'età fino a 12 mesi all'inizio della stagione VRS;
- profilassi post-trapianto cardiaco nei bambini nella 1° e 2° stagione epidemica;
- bambini con immunodeficienze primitive<sup>6</sup> o secondarie<sup>7</sup> e che hanno un'età fino a 24 mesi all'inizio della stagione VRS;
- bambini con diagnosi di fibrosi cistica e che hanno un'età fino a 24 mesi all'inizio della stagione VRS;
- bambini che, a causa di infezioni respiratorie virali, nella precedente stagione epidemica hanno manifestato un quadro di bronchiolite obliterante post-infettiva (PIBO) e che hanno un'età fino a 24 mesi all'inizio della stagione VRS

Il GdL propone di:

1. offrire la profilassi nell'ambito dell'offerta assistenziale da parte della U.O. di Pediatria/Neonatologia di afferenza ai bambini che vanno incontro alla 1° stagione epidemica nella stagione 2024/2025;
2. offrire la profilassi nell'ambito dell'offerta assistenziale da parte della U.O. di Pediatria/Neonatologia/Cardiologia Pediatrica di afferenza ai bambini in cui permangono fattori che li espongono ad un rischio elevato di sviluppare un'infezione grave da VRS e che entrano nella 2° stagione epidemica (stagione 2024/2025).

**Il GdL propone, inoltre, in analogia con quanto effettuato in altri Paesi in cui la profilassi delle infezioni da VRS con nirsevimab è stata implementata già dalla stagione 2023/2024, di effettuare un monitoraggio sulla adozione della profilassi nelle categorie individuate e sulla sua efficacia in condizioni reali, al fine di orientare le scelte che verranno operate in futuro.**

**Il GdL, inoltre, raccomanda l'adesione attiva al sistema di farmacovigilanza secondo quanto riportato nello specifico paragrafo del presente documento.**

<sup>5</sup> si intendono ricomprese le ernie diaframmatiche

<sup>6</sup> documentate geneticamente o mediante certificazione dello specialista

<sup>7</sup> in corso di terapia sistemica che determini immunosoppressione o associate a neoplasia



## Considerazioni sui costi

Sulla base dell'offerta economica presentata dalla Ditta Sanofi, il prezzo di un trattamento con nirsevimab (= 1 dose) per le Aziende Sanitarie è pari a 253 € (IVA inclusa).

Considerando la coorte di nati nella Regione Emilia-Romagna nel 2023, pari a circa 29.008 nati vivi (flusso CEDAP Regione Emilia-Romagna), la percentuale di bambini ricoverati per VRS nella stagione 2023/2024 è stata pari al 3,1% circa (n=905), con la maggior parte dei ricoveri che ha riguardato i nati durante i mesi di maggior circolazione del virus (74,8% dei ricoveri).

Il costo medio di un ricovero è stato pari a 3.000 € circa.

Nello stesso periodo in RER la spesa per palivizumab è stata pari a 1.541.793 €, per "coprire" approssimativamente circa 500 bambini ad alto rischio<sup>8</sup>, in accordo con le raccomandazioni riportate nel Documento PTR n. 315.

Nella popolazione individuata per la profilassi (punti a. e b. pag. 22-23), ci si attenderebbero, in base a quanto osservato nelle stagioni precedenti, circa 700 ricoveri VRS-correlati.

Nell'ipotesi di introdurre la profilassi con nirsevimab ed ipotizzando un'adesione:

1. comparabile a quella della vaccinazione materna contro la pertosse (60% circa, Rapporto CEDAP Regione Emilia-Romagna) occorrerebbero circa 9.000 dosi per una spesa di 2.277.000 €;
2. pari all'80%, ovvero più simile a quella osservata nella scorsa stagione epidemica nei Paesi dove la profilassi con nirsevimab era già stata implementata, occorrerebbero circa 12.000 dosi, per una spesa di 3.036.000 €.

Considerando una RRR delle ospedalizzazioni da VRS pari all'80%, coerentemente con quanto riportato negli studi che hanno valutato l'efficacia della profilassi con nirsevimab, ci si attende:

- nell'ipotesi 1: una riduzione di circa 340 casi, con una diminuzione connessa della spesa pari a 1.020.000 €;
- nell'ipotesi 2: una riduzione di circa 450 casi, con una diminuzione connessa della spesa pari a 1.350.000 €.

È, inoltre, atteso un risparmio legato alle dosi di palivizumab evitate.

---

<sup>8</sup> Stima in base alla percentuale di copertura del flusso FED sul flusso AFO

## Farmacovigilanza

Le reazioni avverse ai medicinali nella popolazione pediatrica necessitano di una valutazione specifica, in quanto possono differire sostanzialmente - in termini di frequenza, natura, gravità e presentazione - da quelle che si verificano nella popolazione adulta.

Specifiche linee guida<sup>9</sup> EMA forniscono orientamenti su come utilizzare al meglio gli strumenti di raccolta di sospette reazioni avverse nella popolazione pediatrica.

In via generale, è importante indicare la gravità e l'esito della reazione, i farmaci e i fattori concomitanti, il lotto del medicinale somministrato, la distanza temporale fra la somministrazione e la comparsa della reazione, la sua evoluzione nel tempo e l'esito.

### **Come segnalare sospette reazioni avverse**

Si raccomanda, in sede di somministrazione dei farmaci per la profilassi delle infezioni da RSV di:

- prestare particolare attenzione alla possibile comparsa di reazioni avverse nelle fasi immediatamente successive alla somministrazione.

L'operatore sanitario può segnalare una sospetta reazione avversa a farmaci o a vaccini compilando on-line la scheda di segnalazione disponibile al seguente link:

<https://servizionline.aifa.gov.it/schedasegnalazioni/#/>.

In alternativa, può compilare la scheda di segnalazione e inviarla tramite e-mail al Responsabile di Farmacovigilanza della propria struttura di appartenenza, utilizzando, la scheda di segnalazione per l'operatore sanitario disponibile al seguente link:

<https://www.aifa.gov.it/en/moduli-segnalazione-reazioni-avverse>.

- avere cura di sensibilizzare il genitore o il tutore del bambino sull'importanza della segnalazione dal momento in cui torna al proprio domicilio dopo la somministrazione, sottolineando gli elementi ai quali prestare attenzione.

Il Centro regionale di farmacovigilanza della Regione Emilia-Romagna ha reso disponibile un breve video regionale (di 1 minuto) su come segnalare, disponibile al seguente link:

[Farmacovigilanza: come segnalare le reazioni avverse a farmaci e a vaccini - YouTube](#)

---

<sup>9</sup> Guideline on good pharmacovigilance practices (GVP) Product- or Population-Specific Considerations IV: Paediatric population.

## Bibliografia

1. EPAR Assessment report Beyfortus-International non-proprietary name: nirsevimab Procedure No. EMEA/H/C/005304/0000 [https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beyfortus-epar-public-assessment-report\\_en.pdf](https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beyfortus-epar-public-assessment-report_en.pdf)
2. Griffin MP et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of VRS in Preterm Infants. *N Engl J Med* 2020;383:415-25. (STUDIO 3)
3. Hammitt LL et al. Nirsevimab for Prevention of VRS in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med* 2022;386:837-46. (MELODY 1° coorte)
4. Muller WJ et al. Nirsevimab for Prevention of VRS in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med* 2023; 388;16. (MELODY coorte completa)
5. Domachowske JB et al. Safety of nirsevimab for VRS in infants with heart or lung disease or prematurity. *N Engl J Med* 2022;386:892-4.(Studio MEDLEY)
6. Domachowske JB et al. Safety of Re-dosing Nirsevimab Prior to VRS Season 2 in Children With Heart or Lung Disease. *JPIDS* 2023;12:477-80. (Studio MEDLEY 2° stagione)
7. Drysdale SB et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to VRS in Infants. *N Engl J Med* 2023;389:2425-35.(Studio HARMONIE)
8. Ares-Gomez S et al. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Infect Dis* 2014; [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00215-9](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00215-9).
9. Coma E et al. *Arch Dis Child* Epub ahead of print: [please include Day Month Year]. doi:10.1136/archdischild-2024-327153
10. Antoine Brault et al. Estimates of effectiveness and impact of nirsevimab on hospitalisations for VRS bronchiolitis in metropolitan France, 2023-2024: a modelling study. 2024. [pasteur-04501465 \(https://hal.science/pasteur-04501465\)](https://hal.science/pasteur-04501465)
11. Assad Z et al. Nirsevimab and Hospitalization for VRS Bronchiolitis. *N Engl J Med* 2024;391:144-54.
12. Mingyao Sun et al. Monoclonal Antibody for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus in Infants and Children. A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Network Open*. 2023;6(2):e230023. doi:10.1001/jamanetworkopen.2023.0023.