



Indicazioni sulle nuove strategie preventive per le infezioni delle vie respiratorie inferiori associate a RSV nei bambini e neonati in Regione Lombardia

Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute
Università degli Studi di Milano

Introduzione

A seguito della recente approvazione da parte della Food and Drug Administration (FDA) e dell'Agenzia Europea del Farmaco (EMA) di nirsevimab e del vaccino RSVpreF (1,2), entrambi dedicati alla prevenzione delle infezioni delle vie respiratorie inferiori associate a RSV nei bambini e neonati, Regione Lombardia, Direzione Generale Welfare - Prevenzione, ha incaricato il Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute dell'Università degli Studi di Milano di identificare e illustrare le prove di efficacia presenti in letteratura scientifica riguardanti questi prodotti e di contestualizzarle rispetto all'epidemiologia del territorio lombardo.

Nirsevimab è un anticorpo monoclonale. Pur non trattandosi in questo caso di un vaccino, considerato il fatto che risulta un presidio classificato non in ambito terapeutico, ma preventivo, è opportuna una valutazione analoga a quanto avviene quando un nuovo vaccino si rende disponibile. C'è infatti un'ampia sovrapposizione tra intenti e gestione dell'immunoprofilassi passiva universale e le campagne vaccinali. L'anticorpo monoclonale è somministrato ai neonati, preferibilmente durante il periodo epidemico di RSV. Per quanto riguarda il vaccino RSVpreF, esso è destinato alle donne incinte al fine di proteggere i neonati. Il vaccino va somministrato nel corso delle ultime settimane della gravidanza. Questa strategia trova un razionale nell'evitare al nascituro gli effetti collaterali legati alla somministrazione diretta di farmaci o vaccini, spostando eventuali rischi sulla madre. È opportuna però una valutazione del rapporto beneficio rischio della somministrazione con particolare riguardo a possibili complicanze della gravidanza, come parto prematuro e pre-eclampsia.

Caratteristiche della malattia

Il Virus Respiratorio Sinciziale, noto come RSV (Respiratory Syncytial Virus), è una delle principali cause di infezione respiratoria nei bambini più piccoli. Ogni anno, a livello globale, il RSV provoca circa 33 milioni di casi di infezioni delle basse vie respiratorie che richiedono assistenza medica nei bambini sotto i 5 anni. Si registrano inoltre 3,6 milioni di ospedalizzazioni e la morte di oltre 100.000 bambini, con un costo stimato di circa 4,82 miliardi di Euro (3).



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE PER LA SALUTE

Oltre il 60% dei bambini contraggono il RSV entro il primo anno di vita e quasi tutti si infettano almeno una volta entro i 2 anni. Per ogni coorte di nascita, oltre il 20% sviluppa un'infezione grave da RSV che richiede assistenza medica ambulatoriale, mentre quasi il 4% dei bambini della coorte richiederà una ospedalizzazione durante il primo anno di vita. Tra i bambini ospedalizzati, circa il 20% necessita di cure intensive. Inoltre, circa il 70% dei bambini che hanno avuto bronchiolite da RSV sviluppa broncospasmo ricorrente negli anni successivi e quasi il 50% sviluppa asma bronchiale (3). Il virus causa anche frequenti reinfezioni nei soggetti più grandi. Il rischio di infezione grave da RSV dipende da diversi fattori, tra cui la stagionalità (solitamente 5 mesi in Italia, da ottobre/novembre a marzo/aprile) e l'età inferiore a 1 anno, soprattutto sotto i 3 mesi (4). In generale si ritiene che tutti i bambini siano a rischio di sviluppare infezioni gravi delle basse vie respiratorie, come bronchiolite e polmonite. Sono noti anche fattori di rischio aggiuntivi che possono influenzare la prognosi, come la nascita pretermine, la displasia bronco-polmonare, le cardiopatie congenite emodinamicamente significative e altre malattie che comportano deficit immunitari o neuromuscolari. Tuttavia, dati italiani raccolti in 5 diverse stagioni invernali hanno dimostrato che l'88% delle ospedalizzazioni per RSV riguardava bambini sani e nati a termine.

Dopo la riduzione delle misure di protezione individuale introdotte durante la pandemia da COVID-19, in particolare l'uso delle mascherine, si è verificato un significativo aumento delle malattie da RSV, anche a causa della quasi assenza di circolazione di qualsiasi virus respiratorio durante la stagione 2020/21. Ciò ha portato a un aumento considerevole del numero di individui suscettibili. Già durante l'inverno 2021/22, l'infezione da RSV ha mostrato un'incidenza anticipata e molto più elevata rispetto alle stagioni pre-pandemiche, causando un sovraccarico delle strutture sanitarie che si occupano dei bambini più piccoli. Dalle evidenze presenti in letteratura, è emerso non solo un aumento dell'incidenza del virus - in concomitanza con la riduzione delle misure di contenimento della pandemia da COVID-19 - ma anche un aumento della sua aggressività, con un conseguente aumento della necessità di ossigenoterapia e dell'occupazione delle terapie intensive (5).

Il RSV, insieme ai virus influenzali, ha contribuito in modo significativo anche alla stagione di malattie infettive respiratorie registrata nei mesi di novembre e dicembre 2022 (6).

Terapie disponibili

Recentemente, sia l'EMA che, nel luglio 2023, la FDA hanno approvato nirsevimab (Beyfortus, Sanofi e AstraZeneca), un anticorpo monoclonale a lunga durata d'azione, per la prevenzione delle infezioni delle vie respiratorie inferiori associate al RSV nei neonati e nei bambini di età inferiore a 24 mesi (1). Fino ad oggi, l'unica misura preventiva efficace contro il RSV era l'uso dell'anticorpo monoclonale palivizumab, che viene utilizzato per prevenire le forme più gravi di malattie delle basse vie respiratorie necessitanti ospedalizzazione. Questo trattamento preventivo è indicato nei bambini prematuri e nei neonati con particolari fattori di rischio, ad es. displasia broncopolmonare o malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa. Inoltre, la protezione offerta da palivizumab ha una durata limitata (circa 1 mese), richiedendo dunque più somministrazioni ed incontrando difficoltà logistiche. Inoltre, non sono attualmente disponibili terapie specifiche per la cura delle



infezioni gravi da RSV. Il solo farmaco autorizzato, ribavirina, è di complessa gestione per problematiche legate alla tossicità. Pertanto, la cura da malattia severa delle basse vie respiratorie si limita frequentemente a terapie sintomatiche e a misure di supporto, come idratazione e ossigenoterapia (7).

Nirsevimab

Ruolo terapeutico

Vanno distinti diversi scenari per l'utilizzo del farmaco. La protezione ha una durata di 5 mesi e le indicazioni di uso di nirsevimab includono la somministrazione di una dose a tutti i neonati di età inferiore a 8 mesi nati durante il periodo epidemico di RSV o che entrano nella loro prima stagione di RSV.

La somministrazione di nirsevimab dovrebbe avvenire poco prima dell'inizio della stagione di RSV, che di solito va da ottobre alla fine di marzo, in base ai modelli pre-pandemia di COVID-19. I neonati nati poco prima o durante la stagione di RSV dovrebbero ricevere nirsevimab entro 1 settimana dalla nascita. La somministrazione può avvenire durante il ricovero per il parto o a livello ambulatoriale (8).

Dato che i bambini di età ≥ 8 mesi hanno probabilmente già vissuto una stagione di RSV, presentano un rischio ridotto di malattia respiratoria grave associata a RSV rispetto ai neonati più piccoli non esposti. I bambini di età ≥ 20 mesi hanno probabilmente vissuto due stagioni di RSV e presentano un rischio ulteriormente ridotto di malattia.

Gli usi per cui nirsevimab è stato valutato includono:

- una dose per tutti i bambini di età inferiore a 8 mesi nati durante o che entrano nella loro prima stagione di RSV (50 mg per neonati con peso inferiore a 5 kg e 100 mg per neonati con peso ≥ 5 kg) (9).
- una dose di nirsevimab da 200 mg, somministrata con due iniezioni da 100 mg contemporaneamente in due diversi siti di iniezione, ai neonati e bambini di età compresa tra 8 e 19 mesi che entrano nella loro seconda stagione di RSV e che hanno un rischio aumentato di malattia grave da RSV, ad esempio (10):
 - o bambini con malattia polmonare cronica da prematurità che abbiano necessitato di trattamento (es. terapia cronica con corticosteroidi, terapia diuretica o ossigeno supplementare) nei 6 mesi precedenti la seconda stagione di RSV;
 - o bambini con immunocompromissione grave;
 - o bambini con fibrosi cistica che presentino 1) manifestazioni di grave malattia polmonare (es. ospedalizzazione nel primo anno di vita o anomalie all'imaging toracico), oppure 2) peso/lunghezza $< 10^{\circ}$ percentile
- l'utilizzo di nirsevimab nei neonati e bambini che hanno indicazione a ricevere palivizumab.



Efficacia

Le prove di efficacia di nirsevimab per la prevenzione delle infezioni delle vie respiratorie inferiori associate a RSV nei neonati e nei bambini sono state valutate dopo una ricerca in letteratura medica, aggiornata al dicembre 2023, e una analisi delle linee guida disponibili e delle fonti di letteratura primaria (trial clinici randomizzati, RCT). Le raccomandazioni dell'Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) statunitense, pubblicate ad agosto 2023, riassumono efficacemente quanto disponibile in letteratura (8). Da un nostro aggiornamento a dicembre 2023, utilizzando gli stessi parametri di ricerca, non emergono ulteriori RCT. Pertanto, riportiamo di seguito le nostre considerazioni tratte partendo dagli studi inclusi nell'analisi dell'ACIP.

Per quanto riguarda gli RCT che hanno considerato i bambini di età <8 mesi per la prima stagione di RSV, l'efficacia di nirsevimab nella prevenzione delle infezioni da RSV è stata valutata fino a 150 giorni dopo l'iniezione. Per la valutazione GRADE, sono state combinate le prove dei due studi disponibili, uno di fase 3 e uno di fase 2b (11,12). Nelle stime combinate sono stati inclusi solo i neonati che hanno ricevuto la dose raccomandata di nirsevimab. L'efficacia combinata nella prevenzione delle infezioni gravi legate a RSV è risultata del 79,0% (IC al 95%: 68,5%-86,1%; 31 su 2.579 nel gruppo nirsevimab e 80 su 1.293 nel gruppo placebo). L'efficacia nella prevenzione delle ospedalizzazioni legate a RSV è stata dell'80,6% (IC al 95%: 62,3%-90,1%; 12 su 2.579 nel gruppo nirsevimab e 33 su 1.293 nel gruppo placebo). L'efficacia nella prevenzione dei ricoveri in terapia intensiva è stata del 90,0% (IC al 95%: 16,4%-98,8%; uno su 2.579 nel gruppo nirsevimab e sei su 1.293 nel gruppo placebo). Non sono stati segnalati decessi attribuibili a RSV in nessuno dei due studi. L'incidenza di eventi avversi gravi non è risultata aumentata nel gruppo che ha ricevuto nirsevimab rispetto a quello che ha ricevuto il placebo. La certezza delle prove complessive secondo i criteri GRADE è stata valutata come moderata.

Tra i bambini che entrano nella seconda stagione di RSV e a rischio di malattia grave, le evidenze sono presenti in un unico studio, che ha arruolato 615 prematuri idonei a ricevere palivizumab e 310 neonati a rischio per malattia polmonare cronica severa o malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa (13). I partecipanti sono stati randomizzati a nirsevimab o palivizumab. L'efficacia nella prevenzione della malattia RSV correlata è stata estrapolata dai dati farmacocinetici. Sono risultate paragonabili le concentrazioni di nirsevimab tra: - i bambini di età ≤ 24 mesi con malattia cronica che hanno ricevuto 200 mg; - tra coloro che, pesando <5 kg, hanno ricevuto 50 mg; - tra coloro che, pesando ≥ 5 kg, hanno ricevuto 100 mg. L'incidenza di eventi avversi gravi tra i due bracci di trattamento è risultata comparabile. La certezza delle prove complessive secondo i criteri GRADE è stata valutata come molto bassa, non essendo presenti prove di efficacia su outcome clinicamente rilevanti nei bambini a rischio, e essendo quindi l'efficacia basata su prove indirette derivate dalla corte dei bambini non a rischio di malattia grave. A prescindere dal confronto con palivizumab per quanto riguarda l'efficacia (14), nirsevimab è presumibilmente meno costoso (15), portando a un risparmio nei setting in cui palivizumab è sostituito con nirsevimab nei bambini con indicazione a palivizumab che entrano nella loro seconda stagione di RSV.



Sicurezza ed effetti collaterali

Nel complesso, nirsevimab è stato ben tollerato. Gli effetti collaterali più comuni sono stati reazioni locali al sito di iniezione, come arrossamento e dolore. Alcuni bambini hanno manifestato eventi avversi sistemici come febbre, irritabilità e diarrea, ma queste reazioni sono state generalmente lievi e transitorie. Non sono stati riportati eventi avversi gravi in relazione all'uso del nirsevimab nei trial clinici. Tuttavia, data la limitatezza delle evidenze disponibili, sarà necessario monitorare la sicurezza del nirsevimab durante l'uso su larga scala.

Valutazioni economiche

Secondo i dati del CDC americano, la costo-efficacia per l'utilizzo di nirsevimab, considerando un costo di 445\$ a dose, nei neonati di età inferiore a 8 mesi che entrano nella loro prima stagione di RSV, è stata stimata a 102.811\$ a QALY (15). Poiché i neonati e i bambini che entrano nella seconda stagione di RSV hanno un rischio ridotto di malattia grave rispetto alla prima stagione di RSV, la costo-efficacia dell'utilizzo di nirsevimab sulla popolazione di bambini che entrano nella seconda stagione in assenza di fattori di rischio è molto meno costo-efficace. Assumendo che il costo di 200 mg di nirsevimab sia il doppio di quello di 100 mg, quindi 890\$ a dose, è stata stimata a 1.557.544\$ per QALY (15). Per quanto riguarda coloro che entrano nella seconda stagione di RSV, i dati sull'incidenza della malattia grave e sui decessi RSV-correlati, divisi per sottogruppi di malattie croniche, sono limitati (15). È importante sottolineare che questi valori di costo-efficacia sono basati su informazioni e dati che potrebbero variare, in particolare il costo dei farmaci. Inoltre, la costo-efficacia può essere influenzata da considerazioni epidemiologiche locali oltre ai costi operativi associati alla gestione della malattia.

La vaccinazione contro RSV

Nell'agosto 2023, la FDA ha approvato il vaccino RSVpreF (Abrysvo, Pfizer Inc.), da somministrare alle donne in gravidanza, al fine di prevenire le infezioni respiratorie delle basse vie associate al RSV nei bambini di età inferiore ai 6 mesi (2,16). Il vaccino bivalente RSVpreF di Pfizer, che impiega la medesima formulazione e dosaggio già approvati per gli over 60, contiene glicoproteine F prefusione stabilizzate provenienti da RSV-A e RSV-B. FDA ha concesso l'approvazione per una singola dose intramuscolo di 0,5 mL somministrata tra la 32^a e 36^a settimana di gestazione.

Ruolo terapeutico

A settembre 2023, il CDC americano e l'ACIP hanno formulato le indicazioni per il vaccino RSVpreF alle donne in gravidanza. Queste prevedono la somministrazione di una dose singola tra la 32^a e la 36^a settimana di gestazione,



durante il periodo di stagionalità di RSV (in Italia generalmente ottobre-marzo), per massimizzare la produzione e il trasferimento anticorpale madre-figlio. La valutazione dell'ACIP ha incluso una ricerca sistematica della letteratura per esaminare le evidenze riguardanti l'efficacia e la sicurezza della vaccinazione con RSVpreF durante la gravidanza, riassumendole fino ad aprile 2023 (17). Da un aggiornamento a dicembre 2023 della strategia di ricerca, utilizzando gli stessi parametri, emergono ulteriori RCT relativi ad altri vaccini contro RSV in corso di approvazione, ma nessuno nuovo studio riguardante il vaccino già approvato (Abrysvo, Pfizer Inc.).

Efficacia

Le evidenze sull'efficacia e la sicurezza del vaccino provengono da trial multicentrici che hanno randomizzato donne in gravidanza all'immunizzazione con RSVpreF versus placebo nel periodo tra la 24^a e 36^a settimana di gestazione: uno studio di fase 2b con 581 donne in gravidanza (alle quali sono stati somministrati vaccini RSVpreF a concentrazioni differenti; 115 hanno ricevuto la dose e la formulazione del vaccino poi approvato, mentre 117 hanno ricevuto il placebo) e uno studio di fase 3 che includeva 7.392 gravide, randomizzate 1:1 tra braccio vaccino e braccio placebo (18,19).

Per la valutazione GRADE condotta da ACIP, sono stati sommati tutti i dati disponibili dai trials, consentendo una maggiore potenza per rilevare potenziali benefici e rischi. È stato condotto un approfondimento relativo all'intervallo di somministrazione approvato (32^a - 36^a settimana di gestazione) valutando i dati sull'efficacia del vaccino fino al 180° giorno di vita del neonato (19,20). L'outcome di efficacia principale, definito come la riduzione dei casi di infezioni del tratto respiratorio inferiore associate a RSV che abbiano richiesto cure mediche, e calcolato secondo la formula $1 - (P/[1-P])$, dove P rappresenta le infezioni nel gruppo RSVpreF sul totale dei casi, è stata del 51,3% (IC 95% 29,4 - 66,8; 57 casi su 3495 vaccinati vs 117/3480 che hanno ricevuto placebo) nell'intervallo di somministrazione 24^a - 36^a settimana di gestazione, e del 57,3% (IC 95% 29,8 - 74,7) quando la vaccinazione materna con RSVpreF è stata somministrata durante l'intervallo di somministrazione poi approvato (32^a - 36^a settimana di gestazione). L'efficacia contro l'ospedalizzazione da infezioni respiratorie RSV-correlate è stata del 56,8% durante l'intero intervallo e del 48,2% durante l'intervallo approvato.

Sicurezza

Per la valutazione GRADE degli eventi avversi, sono stati combinati i risultati dei trial di fase 2b e fase 3 (19,20). La certezza complessiva delle evidenze, secondo i criteri GRADE, è stata valutata come molto bassa, a causa dell'incertezza riguardo all'outcome (valutato di importanza "critica") della nascita pretermine.

Tra la 24^a e la 36^a settimana di gestazione, sono stati osservati più parti prematuri tra chi ha ricevuto il vaccino RSVpreF rispetto al placebo, sebbene le differenze non fossero statisticamente significative. Nel gruppo vaccino sono risultati 207/3683 (5,6%), in quello placebo 172/3675 (4,7%) con un RR di 1.20 (95% CI: 0,99 - 1,46) (19,20).



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE PER LA SALUTE

I dati disponibili sono insufficienti per stabilire o escludere una relazione causale tra il parto prematuro e il vaccino RSVpreF. La FDA ha comunque recepito il potenziale rischio di parto prematuro e ha pertanto approvato il vaccino RSVpreF per l'uso nelle donne in gravidanza solo a partire dalla 32^a fino alla 36^a settimana di gestazione, al fine di minimizzare i rischi di morbidità e mortalità legati al parto prima della 32^a settimana (17).

Tabella 1. Eventi avversi (parti prematuri, basso peso alla nascita, ittero neonatale) nello studio MATISSE (19)

Somministrazione tra 24 ^a –36 ^a settimana di gestazione					Somministrazione tra 32 ^a –36 ^a settimana di gestazione			
RSVpreF N = 3,568					Placebo N = 3,558			
RSVpreF N = 1,628					Placebo N = 1,604			
Outcome	No.	% (95% CI)	No.	% (95% CI)	No.	% (95% CI)	No.	% (95% CI)
Nascita pretermine [¶]	202	5.7 (4.9–6.5)	169	4.7 (4.1–5.5)	68	4.2 (3.3–5.3)	59	3.7 (2.8–4.7)
Basso peso alla nascita **	181	5.1 (4.4–5.8)	155	4.4 (3.7–5.1)	67	4.1 (3.2–5.2)	54	3.4 (2.5–4.4)
Ittero neonatale	257	7.2 (6.4–8.1)	240	6.7 (5.9–7.6)	102	6.3 (5.1–7.6)	107	6.7 (5.5–8.0)

[¶] < 37 settimane di gestazione

** < 2.500 g

È stata inoltre osservata una maggiore incidenza di ipertensione gravidica e pre-eclampsia in chi ha ricevuto una somministrazione di vaccino RSVpreF rispetto al placebo, sebbene anche in questo caso le differenze non fossero statisticamente significative. Secondo l'ACIP, nel periodo tra la 32^a e 36^a settimana di gestazione, i benefici della vaccinazione per la prevenzione delle infezioni delle vie respiratorie inferiori RSV-correlate nei neonati superano i rischi per i neonati stessi e per le madri, compreso il potenziale rischio di parto prematuro e di eclampsia (17).



Le reazioni avverse locali e sistemiche più comuni sono risultate essere: dolore nel sito di iniezione, mal di testa, dolori muscolari e nausea. Nel gruppo vaccino, più neonati hanno presentato un basso peso alla nascita (≤ 2.500 g) rispetto al placebo (Tabella 1). Le donne in gravidanza ad alto rischio di parto pretermine sono state escluse dall'arruolamento nei trial di fase 2b e fase 3. Gli eventi avversi gravi, pre-eclampsia inclusa, si sono verificati in 605/3797 donne vaccinate (15.9%) contro 572/3792 (15.1%) che hanno ricevuto il placebo, con un RR di 1.06 (95% CI: 0.95 to 1.17).

Nel trial di fase 3 di Pfizer, considerando intervallo originale di somministrazione del trial, il 5,7% dei neonati nati da donne vaccinate è risultato pretermine, rispetto al 4,7% del placebo. Oltre la metà delle nascite pretermine sono avvenute più di 30 giorni dopo la vaccinazione (121 [60%] su 201 nascite pretermine nel gruppo del vaccino e 98 [58%] su 169 nascite pretermine nel gruppo placebo), e la maggior parte delle nascite pretermine si è verificata dopo le 33 settimane di gestazione (194 [97%] su 201 nascite pretermine nel gruppo del vaccino rispetto a 161 [95%] su 169 nascite pretermine nel gruppo placebo). Considerando le nascite pretermine in chi ha ricevuto il vaccino durante l'intervallo di somministrazione 32-36 settimane di gestazione, il 4,2% dei neonati è nato pretermine nel gruppo del vaccino rispetto al 3,7% nel gruppo placebo. La maggior parte delle nascite pretermine si è verificata a 36 settimane di gestazione (49 [72%] su 68 prematuri nel gruppo delle vaccinate e 35 [59%] su 59 prematuri nel gruppo placebo).

Il vaccino RSVpreF ha la stessa formulazione e dose approvata per l'uso negli adulti over 60. Nei trial clinici condotti sugli adulti, sono stati segnalati tre eventi neurologici (due casi di sindrome di Guillain-Barré, tra cui un caso di Miller-Fisher, e un caso di polineuropatia motorio-sensoriale indifferenziata) entro 42 giorni dalla vaccinazione su un totale di 20.255 partecipanti di età ≥ 60 anni inclusi nello studio registrativo, mentre non sono stati osservati casi nel gruppo placebo (21). Nessun caso di sindrome di Guillain-Barré o altri eventi neurologici infiammatori sono stati segnalati nei trial di fase 2b o fase 3 su donne in gravidanza (18). Attualmente non sono disponibili dati sull'efficacia della dose somministrata nella prima gravidanza per proteggere da RSV i neonati nati da gravidanze successive.

Considerazioni sull'implementazione

Secondo le valutazioni ACIP, non appaiono evidenti controindicazioni alla co-somministrazione di RSVpreF con gli altri vaccini raccomandati, come il vaccino antitetanico, antidifterico e antipertosse (dTpa), l'antinfluenzale e i vaccini contro COVID-19, senza necessità di distanziare le vaccinazioni, utilizzando in simultanea siti anatomici differenti per l'inoculo (22).



Valutazioni economiche

L'ACIP ha effettuato anche una iniziale valutazione sul rapporto costi/benefici del vaccino RSVpreF per le donne in gravidanza. Assumendo la somministrazione durante tutto l'anno solare e un prezzo di 295\$ a dose, per ogni QALY risparmiato il costo è risultato di 400.304\$. Supponendo invece di effettuare la somministrazione durante il periodo stagionale di RSV, assumendo che quest'ultimo ritorni a presentare una diffusione e una stagionalità tipica come negli anni pre-COVID, il rapporto costi-benefici sarebbe di 167.280\$/QALY risparmiato (20). Tale dato di costo efficacia viene ottimizzato con una somministrazione a partire da 1-2 mesi prima dell'inizio della stagione del RSV e continuando fino ai 2-3 mesi antecedenti la fine della stessa stagione.

Linee guida cliniche per l'uso di Nirsevimab e del vaccino materno RSVpreF

Secondo le valutazioni presenti in letteratura, c'è una preferenza per la prioritizzazione della vaccinazione della madre con RSVpreF o della somministrazione di nirsevimab al neonato, mentre l'utilizzo di entrambi gli interventi in sovrapposizione è un approccio ancora poco studiato. Agli operatori sanitari viene consigliato di discutere coi pazienti dei vantaggi e degli svantaggi relativi alla vaccinazione RSVpreF e alla somministrazione di nirsevimab e di prendere in considerazione le preferenze del paziente per decidere quale strategia adottare nel singolo caso (23).

I vantaggi della vaccinazione consistono in una protezione immediata dopo la nascita e in una maggiore resistenza alle mutazioni nella proteina F. Infatti, la vaccinazione materna per RSV porta a una risposta immunitaria policlonale, più resistente alle potenziali mutazioni rispetto a un prodotto con anticorpi monoclonali definiti. Gli svantaggi includono una minore protezione qualora il sistema immunitario della madre producesse meno anticorpi, ad esempio in caso di immunocompromissione, oppure in caso di ridotto trasferimento dalla gravida al bambino, ad esempio qualora il bambino dovesse nascere poco tempo dopo la vaccinazione. Ancora, si evidenzia il potenziale rischio di parto prematuro e di disturbi ipertensivi della gravidanza. Infine, considerata la ristretta finestra temporale in cui somministrare la vaccinazione durante la gravidanza, la fattibilità sembra ridotta.

Per quanto riguarda nirsevimab, i vantaggi comprendono una potenziale maggior durata della protezione, viene assicurata la somministrazione diretta degli anticorpi anziché dipendere dal trasferimento transplacentare, non c'è rischio di eventi avversi nel decorso della gravidanza. Gli svantaggi includono una disponibilità del farmaco potenzialmente limitata durante le prossime stagioni, a partire dalla 2023-24, e la necessità di una iniezione sul neonato.

Non sono disponibili dati diretti che confrontino l'efficacia di nirsevimab col vaccino RSVpreF. La protezione conferita attraverso la vaccinazione materna probabilmente diminuisce dopo 3 mesi, come osservato nei neonati nati da donne in gravidanza che hanno ricevuto vaccini antinfluenzali e anti-COVID-19 (19,24,25). Tuttavia, poiché la vaccinazione della madre contro RSV è preferibile per ragioni di costo-efficacia solo durante i mesi di



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE PER LA SALUTE

stagionalità di RSV, la maggior parte dei neonati di madri vaccinate nascerà durante la stagione del RSV. Per quanto riguarda i neonati nati al di fuori della stagione del RSV, potrebbe essere utilizzato nirsevimab all'inizio della stagione successiva del RSV in coloro che hanno meno di 8 mesi.

Sono probabilmente necessari almeno 14 giorni a partire dalla vaccinazione materna per lo sviluppo e il trasferimento transplacentare di anticorpi materni per proteggere il neonato (19,26). Pertanto, nei neonati nati <14 giorni dopo la vaccinazione con RSVpreF dovrebbe essere considerata anche la somministrazione di nirsevimab. Dato che il vaccino è indicato solo a partire dalla 32^a settimana di gestazione, nirsevimab dovrebbe essere considerato per i neonati nati a <34 settimane di gestazione.

Nirsevimab può essere preso in considerazione per i neonati nati da madri vaccinate nei casi a rischio. Queste situazioni includono: neonati nati da madri che potrebbero non aver sviluppato una risposta immunitaria adeguata alla vaccinazione (es. immunocompromessi) o che presentano patologie associate a un ridotto trasferimento transplacentare di anticorpi (es. HIV+) (27); neonati che potrebbero aver perso gli anticorpi materni, come quelli sottoposti a bypass cardiopolmonare (28) o ossigenazione extracorporea; neonati con un rischio significativamente aumentato di malattia grave da RSV (es. malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa o ricovero in terapia intensiva con necessità di ossigenoterapia alla dimissione).

Nirsevimab potrebbe essere inoltre utilizzato nei bambini tra 8 e 19 mesi che presentano un rischio aumentato di malattia grave da RSV e che stanno entrando nella loro seconda stagione di RSV, indipendentemente dalla vaccinazione materna (8).

Conclusioni

RSV è una delle principali cause di infezione respiratoria nei bambini più piccoli. A seguito della recente approvazione da parte di FDA e EMA di nirsevimab e del vaccino RSVpreF, il Dipartimento di Scienze Biomediche per la Salute dell'Università degli Studi di Milano ha cercato le prove di efficacia in letteratura scientifica riguardanti questi due interventi. Nirsevimab è indicato per: -i neonati di età inferiore a 8 mesi nati durante o che entrano nella loro prima stagione di RSV; - i neonati e bambini di età compresa tra 8 e 19 mesi che entrano nella loro seconda stagione di RSV e che hanno un rischio aumentato di malattia grave da RSV, come i bambini con malattia polmonare cronica da prematurità, gli affetti da immunocompromissione grave, pazienti con fibrosi cistica; -coloro che hanno indicazione a ricevere palivizumab. Il farmaco ha altresì mostrato un buon profilo di sicurezza. Secondo i dati disponibili, gli iniziali studi di costo-efficacia hanno quantificato 102.811\$ a QALY per la somministrazione a neonati di età inferiore a 8 mesi che entrano nella loro prima stagione di RSV. Poiché i bambini che entrano nella seconda stagione di RSV hanno un rischio ridotto di malattia grave, la costo-efficacia dell'utilizzo universale di nirsevimab è stata stimata a 1.557.544\$ per QALY. Il vaccino RSVpreF trova indicazione nelle donne in gravidanza solo a partire dalla 32^a fino alla 36^a settimana di gestazione, al fine di minimizzare i rischi di morbidità e mortalità legati al parto prima della 32^a settimana. È stata infatti osservata una maggiore incidenza di parti pretermine, ipertensione gravidica e pre-eclampsia in chi ha ricevuto una somministrazione di



vaccino RSVpreF rispetto al placebo, sebbene le differenze non fossero statisticamente significative. I benefici della vaccinazione superano comunque i rischi per i neonati e per le madri. La costo efficacia del vaccino viene massimizzata con una somministrazione che segua la stagionalità tipica di RSV, con un rapporto costi-benefici quantificabile in 167.280\$/QALY invece dei 400.304\$/QALY di una vaccinazione universale. Pertanto, secondo le valutazioni presenti in letteratura, si raccomanda o la vaccinazione della madre con RSVpreF o la somministrazione di nirsevimab al neonato, mentre l'utilizzo di entrambi gli approcci non appare indicato nella maggior parte dei casi. La scelta di una strategia rispetto all'altra deve tenere conto di molteplici fattori, anche legati al costo effettivamente sostenuto per l'acquisto dei farmaci. Agli operatori sanitari viene consigliato di discutere coi pazienti dei vantaggi e degli svantaggi relativi alla vaccinazione RSVpreF e alla somministrazione di nirsevimab e di prendere in considerazione le preferenze del paziente per decidere quale intervento adottare nel singolo caso.

Addendum del 20 Marzo 2024

In data 14 marzo 2024 è stato pubblicato sulla rivista The New England Journal of Medicine un articolo che riporta i risultati dello studio RSV MAT-009 (29). Questo è un trial di fase 3 randomizzato, controllato, in doppio cieco, condotto su 10.000 pazienti in 24 nazioni. Lo studio ha indagato l'utilizzo del vaccino RSVPreF3-Mat, ovvero a subunità F3 per uso materno, sviluppato da GSK. Nei risultati, si evidenzia come le infezioni del tratto respiratorio inferiore associate a RSV si siano verificate in 16 bambini nel braccio di trattamento contro 24 nel braccio placebo (efficacia del vaccino 65.5%), mentre le infezioni severe in 8 e 14 bambini rispettivamente (efficacia del vaccino 69%), mostrando pertanto una buona efficacia complessiva. Dal punto di vista della sicurezza viene riportata una maggiore incidenza di parto pretermine nel gruppo vaccino (6.8%; 237 su 3494 neonati) rispetto al placebo (4.9%; 86 su 1741), con un rischio relativo di 1.37 (C.I. 1.08–1.75). L'incremento dei parti pretermine si è sviluppato prevalentemente nelle nazioni a basso e medio reddito e in un periodo limitato nel corso del trial, e non è stato possibile risalire alle cause. Questo riscontro ha portato all'interruzione del reclutamento e delle vaccinazioni e alla cessazione dello sviluppo del vaccino RSVPreF3-Mat. L'articolo che sintetizza lo studio RSV MAT-009 è stato pubblicato dopo lo sviluppo del presente report e dopo la presentazione e la discussione dello stesso da parte della Commissione Vaccini. I risultati dello studio, anche se condotto su un vaccino diverso rispetto a quello analizzato in questo report (ma con alcune similarità), determinano la necessità di una particolare cautela nell'adozione di questa soluzione che potrebbe rivelarsi affrettata: il beneficio netto associato all'uso del vaccino contro l'infezione da RSV rispetto agli anticorpi monoclonali potrebbe essere più limitato. Studi post-marketing potranno permettere di comprendere meglio i benefici e rischi della vaccinazione materna nel prossimo futuro.



Riferimenti bibliografici

1. Food and Drug Administration. Beyfortus (nirsevimab-alip) product label. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2023. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761328s000lbl.pdf
2. Food and Drug Administration. FDA approves first vaccine for pregnant individuals to prevent RSV in infants [Press release]. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2023. <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-vaccine-pregnant-individuals-prevent-rsv-infants>
3. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study *Lancet* 2017;390:946-958.
4. Lozano R, Naghavi M, Foreman K, et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010 *Lancet* 2012;380:2095-2128.
5. Barbati F, Moriondo M, Pisano L, et al. Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus-Related Hospitalization Over a 5-Year Period in Italy: Evaluation of Seasonality and Age Distribution Before Vaccine Introduction *Vaccines (Basel)* 2020;8.
6. Kuhdari P, Brosio F, Malaventura C, et al. Human respiratory syncytial virus and hospitalization in young children in Italy *Ital J Pediatr* 2018;44:50.
7. Rezaee F, Linfield DT, Harford TJ, Piedimonte G. Ongoing developments in RSV prophylaxis: a clinician's analysis *Curr Opin Virol* 2017;24:70-78.
8. Jones JM, Fleming-Dutra KE, Prill MM, et al. Use of nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus disease among infants and young children: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:920–5. 10.15585/mmwr.mm7234a4 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
9. CDC. Grading of recommendations, assessment, development, and evaluation (GRADE): nirsevimab, season 1. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/nirsevimab-season1-rsv-infants-children.html>
10. CDC. Grading of recommendations, assessment, development, and evaluation (GRADE): nirsevimab, season 2. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/nirsevimab-season2-rsv-infants-children.html>
11. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al.; Nirsevimab Study Group. Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants. *N Engl J Med* 2020;383:415–25. 10.1056/NEJMoa1913556 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
12. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, et al.; MELODY Study Group. Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants. *N Engl J Med* 2023;388:1533–4. 10.1056/NEJMc2214773 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
13. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, et al.; MEDLEY Study Group. Safety of nirsevimab for RSV in infants with heart or lung disease or prematurity. *N Engl J Med* 2022;386:892–4. 10.1056/NEJMc2112186 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
14. Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. *Sci Transl Med* 2017;9:eaaj1928. 10.1126/scitranslmed.aaj1928 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]



15. Jones J. Evidence to recommendations framework: nirsevimab updates [Presentation slides]. Presented at the Advisory Committee on Immunization Practices meeting, Atlanta, GA; August 3, 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-08-3/02-RSV-jones-508.pdf>
16. Food and Drug Administration. ABRYVO package insert. Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; 2023. <https://www.fda.gov/media/168889/download?attachment>
17. Fleming-Dutra KE, Jones JM, Roper LE, Prill MM, Ortega-Sanchez IR, Moulia DL, Wallace M, Godfrey M, Broder KR, Tepper NK, Brooks O, Sánchez PJ, Kotton CN, Mahon BE, Long SS, McMorro ML. Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2023 Oct 13;72(41):1115-1122. doi: 10.15585/mmwr.mm7241e1. PMID: 37824423; PMCID: PMC10578951.
18. Food and Drug Administration. Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee FDA briefing document. Respiratory syncytial virus vaccine (proposed trade name: Abrysvo). Silver Spring, MD: US Department of Health and Human Services, Food and Drug Administration; May 18, 2023. <https://www.fda.gov/media/168185/download>
19. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al.; MATISSE Study Group. Bivalent Prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med* 2023;388:1451–64. 10.1056/NEJMoa2216480 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
20. Fleming-Dutra KE; CDC. Evidence to Recommendations Framework updates: Pfizer maternal RSVpreF vaccine. Presentation to Advisory Committee on Immunization Practices. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-09-22/06-Mat-Peds-Fleming-Dutra-508.pdf> [Google Scholar]
21. Melgar M, Britton A, Roper LE, et al. Use of respiratory syncytial virus vaccines in older adults: recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices—United States, 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2023;72:793–801. 10.15585/mmwr.mm7229a4 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
22. Kroger A, Bahta L, Long S, Sanchez P. General best practice guidelines for immunization. best practices guidance of the Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/index.html>
23. Jones JM; CDC. Updated clinical considerations for use of both nirsevimab and Pfizer RSVpreF vaccine. Presentation to ACIP. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-09-22/07-Mat-Peds-Jones-508.pdf> [Google Scholar]
24. Nunes MC, Madhi SA. Prevention of influenza-related illness in young infants by maternal vaccination during pregnancy. *F1000 Res* 2018;7:122. 10.12688/f1000research.12473.1 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
25. Zerbo O, Ray GT, Fireman B, et al. Maternal SARS-CoV-2 vaccination and infant protection against SARS-CoV-2 during the first six months of life. *Nat Commun* 2023;14:894. 10.1038/s41467-023-36547-4 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
26. CDC. Vaccines during and after pregnancy. Atlanta, GA: US Department of Health and Human Services, CDC; 2023. <https://www.cdc.gov/vaccines/pregnancy/vacc-during-after.html>



UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO

DIPARTIMENTO DI SCIENZE BIOMEDICHE PER LA SALUTE

27. Palmeira P, Quinello C, Silveira-Lessa AL, Zago CA, Carneiro-Sampaio M. IgG placental transfer in healthy and pathological pregnancies. *Clin Dev Immunol* 2012;2012:1–13. 10.1155/2012/985646 [PMC free article] [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
28. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, et al.; Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003;143:532–40. 10.1067/S0022-3476(03)00454-2 [PubMed] [CrossRef] [Google Scholar]
29. Dieussaert I, Kim JH, Luik S, Seidl C, Pu W, Stegmann JU, Swamy GK, Webster P, Dormitzer PR. RSV Prefusion F Protein–Based Maternal Vaccine — Preterm Birth and Other Outcomes. *N Engl J Med*. 2024 Mar 14;390(11):1009–1021. DOI: 10.1056/NEJMoa2305478.