

ALLEGATO A "Infezione da VRS nel neonato"

1. L'infezione da virus respiratorio sinciziale e il suo burden clinico ed economico

Il virus respiratorio sinciziale (RSV) è a livello globale una delle principali cause di infezioni del tratto respiratorio inferiore nei bambini. Al di sotto di 1 anno, l'80% di ospedalizzazioni per bronchiolite e il 40% di quelle per polmonite sono provocate da RSV (1-2).

La quasi totalità dei bambini contrae l'RSV entro il compimento dei 2 anni di età, ma la maggiore parte delle infezioni riguarda i bambini di età inferiore a 1 anno (3).

Le infezioni presentano anche una stagionalità e si concentrano in 5 mesi compresi nel periodo ottobre/novembre - marzo/aprile (3).

L'infezione può manifestarsi in maniera grave conducendo a ricovero in circa il 4% dei casi (3-4). Tra i casi ospedalizzati fino a uno su cinque bambini necessita di ricovero in terapia intensiva (5-6). Le ospedalizzazioni riguardano per la gran parte bambini al di sotto di un anno di età e, nel 50% circa dei casi, addirittura bambini al di sotto dei 3 mesi (5-6). È altresì interessante puntualizzare che una nascita pretermine o una comorbidità sono state osservate in circa il 25% dei casi, il che significa che la rimanente quota parte ha riguardato bambini sani e nati a termine (5-6). Addirittura, alcune casistiche riportano percentuali di casi a carico di bambini sani e a termine anche superiori, dell'85-90% (7-8). L'infezione può anche condurre, come sequela, al broncospasmo ricorrente e all'asma bronchiale rispettivamente nel 70% e 50% dei casi (3-4).

Le evidenze riguardo il costo di malattia si concentrano sui costi diretti legati in particolar modo alle ospedalizzazioni. Il costo medio per un'ospedalizzazione da RSV è stato stimato di 3,036 euro (5) e di 3,605 euro considerando anche le spese sanitarie per farmaci e prestazioni diagnostiche nel follow up. La durata media di degenza si aggira su 5 giorni (9).

2. Strumenti di prevenzione

Come riportato nella circolare ministeriale del 27.03.2024 (10), sono oggi disponibili vaccini ed anticorpi monoclonali per la prevenzione delle infezioni da RSV nel bambino.

Infatti, risulta approvato un vaccino ricombinante bivalente, destinato alle donne in gravidanza (ABRYSVO), e due anticorpi monoclonali, palivizumab (SYNAGIS), per i bambini nati pretermine e ad alto rischio, e nirsevimab (BEYFORTUS), destinato a neonati e bambini nella prima infanzia durante la loro prima stagione di RSV.

3. Evidenze a supporto dell'utilizzo dell'anticorpo monoclonale nirsevimab

Nirsevimab è stato dimostrato efficace nel ridurre l'incidenza delle infezioni da RSV che richiedono assistenza medica e le ospedalizzazioni sulla base della valutazione di studi sperimentali (11).

Anche i dati real-world hanno confermato l'efficacia del trattamento. In particolare, in Spagna, dove è partita una campagna di immunizzazione nel corso della scorsa stagione, è stato dimostrato che nirsevimab ha avuto un'efficacia sul campo superiore all'80% (12-13), se non addirittura al 90% (14), nel prevenire le ospedalizzazioni per RSV e del 90% nel prevenire le ammissioni in terapia intensiva (12-14).

Per quanto riguarda gli aspetti economici, un lavoro di revisione ha identificato e sintetizzato i risultati di tre valutazioni economiche giungendo alla conclusione che il trattamento può essere considerato costo-efficace

(15). Inoltre, uno studio condotto in Canada ha ugualmente concluso che l'immunizzazione dell'intera coorte di nascita è costo-efficace dalla prospettiva sociale considerando un prezzo per dose di massimo \$290 e una threshold di CAD\$50,000 per QALY guadagnato (16).

4. Bibliografia

1. Meissner HC. Viral Bronchiolitis in Children. *N Engl J Med*. 2016;374(1):62–72. doi: 10.1056/NEJMra1413456.
2. Levine OS, O'Brien KL, Deloria-Knoll M, Murdoch DR, Feikin DR, DeLuca AN, et al. The Pneumonia Etiology Research for Child Health Project: a 21st century childhood pneumonia etiology study. *Clin Infect Dis*. 2012;54 Suppl 2(Suppl 2):S93–101.
3. Posizione del Board del Calendario Vaccinale per la Vita e della Società Italiana di Neonatologia sul possibile utilizzo di anticorpi monoclonali a lunga emivita per la prevenzione universale delle malattie da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS o RSV) nel neonato. Disponibile da: <https://www.igienistionline.it/docs/2023/03pp.pdf>
4. Lettera aperta della Società Italiana di Neonatologia (SIN) al Ministro della Salute, alla Ministra per la famiglia, la natalità e le pari opportunità, ai Presidenti delle Regioni Italiane ed agli Assessori regionali alla Sanità e alla Salute. Disponibile da: <https://www.sin-neonatologia.it/virus-respiratorio-sinciziale-5/>
5. Fortunato F, Campanozzi A, Maffei G, Arena F, Carri VD, Rollo T, Lopalco PL, Martinelli D. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children: an Italian retrospective observational study. *Ital J Pediatr*. 2024 Mar 7;50(1):45. doi: 10.1186/s13052-024-01617-w. PMID: 38454523; PMCID: PMC10921699.
6. Lodi L, Catamerò F, Voarino M, Barbati F, Moriondo M, Nieddu F, Sarli WM, Citera F, Astorino V, Pelosi C, Quaranta F, Stocco S, Canessa C, Lastrucci V, Ricci S, Indolfi G, Azzari C. Epidemiology of respiratory syncytial virus in hospitalized children over a 9-year period and preventive strategy impact. *Front Pharmacol*. 2024 May 22;15:1381107. doi: 10.3389/fphar.2024.1381107. PMID: 38841370; PMCID: PMC11150665
7. Villani A, Vittucci AC, Antilici L, Pisani M, Scutari R, Di Maio VC, Musolino AMC, Cristaldi S, Cutrera R, Perno CF. Prevention of RSV Bronchiolitis: An Ethical Issue. *Pediatr Infect Dis J*. 2024 Aug 1;43(8):e296–e297. doi: 10.1097/INF.0000000000004354. Epub 2024 Apr 9. PMID: 38621157.
8. Dovizio M, Veronesi C, Bartolini F, Cavaliere A, Grego S, Pagliaro R, Procacci C, Ubertazzo L, Bertizzolo L, Muzii B, Parisi S, Perrone V, Baraldi E, Bozzola E, Mosca F, Esposti LD. Clinical and economic burden of respiratory syncytial virus in children aged 0-5 years in Italy. *Ital J Pediatr*. 2024 Mar 25;50(1):57. doi: 10.1186/s13052-024-01628-7. PMID: 38528616; PMCID: PMC10964524.
9. Bechini A, Salvati C, Bonito B, Del Riccio M, Stancanelli E, Bruschi M, Ionita G, Iamarino JA, Bentivegna D, Buscemi P, Ciardi G, Cosma C, Stacchini L, Conticello C, Bega M, Paoli S, Schirripa A, Bertizzolo L, Muzii B, Azzi MV, Parisi S, Trippi F, Bonanni P, Boccalini S. Costs and healthcare utilisation due to respiratory syncytial virus disease in paediatric patients in Italy: a systematic review. *Public Health*. 2024 Feb;227:103–111. doi: 10.1016/j.puhe.2023.11.039. Epub 2023 Dec 27. PMID: 38154422.
10. Ministero della Salute. Misure di prevenzione e immunizzazione contro il virus respiratorio sinciziale (VRS). Disponibile da: <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1711563351.pdf>
11. Turalde-Mapili MWR, Mapili JAL, Turalde CWR, Pagcatipunan MR. The efficacy and safety of nirsevimab for the prevention of RSV infection among infants: A systematic review and meta-analysis. *Front Pediatr*. 2023 Apr 4;11:1132740. doi: 10.3389/fped.2023.1132740. PMID: 37082704; PMCID: PMC10110918.
12. Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI, Pardo-Seco J, Pérez-Martínez O, Otero-Barrós MT, Suárez-Gaiche N, Kramer R, Jin J, Platero-Alonso L, Álvarez-Gil RM, Ces-Ozores OM, Nartallo-Penas V, Mirás-Carballal S, Piñeiro-Sotelo M, Malvar-Pintos A, González-Pérez JM, Rodríguez-Tenreiro-Sánchez C, Rivero-Calle I, Salas A, Durán-Parrondo C, Martínón-Torres F; NIRSE-GAL study group. 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*. 2024 Aug;24(8):817-828. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00215-9. Epub 2024 Apr 30. Erratum in: *Lancet Infect Dis*. 2024 Jul;24(7):e419. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00355-4. PMID: 38701823.

13. Coma E, Martinez-Marcos M, Hermosilla E, Mendioroz J, Reñé A, Fina F, Perramon-Malavez A, Prats C, Cereza G, Ciruela P, Pineda V, Antón A, Ricós-Furió G, Soriano-Arandes A, Cabezas C. Effectiveness of nirsevimab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus-related outcomes in hospital and primary care settings: a retrospective cohort study in infants in Catalonia (Spain). *Arch Dis Child*. 2024 Aug 16;109(9):736-741. doi: 10.1136/archdischild-2024-327153. PMID: 38857952; PMCID: PMC11347209.
14. Barbas Del Buey JF, Íñigo Martínez J, Gutiérrez Rodríguez MÁ, Alonso García M, Sánchez-Gómez A, Lasheras Carbajo MD, Jiménez Bueno S, Esteban Vasallo MD, López Zambrano MA, Calvo Rey C, Sanchez Luna M, Molina Olivas M, Arce Arnáez MA. The effectiveness of nirsevimab in reducing the burden of disease due to respiratory syncytial virus (RSV) infection over time in the Madrid region (Spain): a prospective population-based cohort study. *Front Public Health*. 2024 Aug 16;12:1441786. doi: 10.3389/fpubh.2024.1441786. PMID: 39220460; PMCID: PMC11361977.
15. Brown R, Tiggelaar S, Tsoi B, Cromwell I. Cost-Effectiveness of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection in Infants: CADTH Health Technology Review [Internet]. Ottawa (ON): Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2023 Oct. Report No.: HE0045. PMID: 38096341.
16. Shoukat A, Abdollahi E, Galvani AP, Halperin SA, Langley JM, Moghadas SM. Cost-effectiveness analysis of nirsevimab and maternal RSVpreF vaccine strategies for prevention of Respiratory Syncytial Virus disease among infants in Canada: a simulation study. *Lancet Reg Health Am*. 2023 Nov 9;28:100629. doi: 10.1016/j.lana.2023.100629. PMID: 38026446; PMCID: PMC10663690.