

Strategie di contrasto verso il Virus Respiratorio Sinciziale: profilassi universale con nuovi Anticorpi Monoclonali e ulteriori opzioni innovative

Tackling respiratory syncytial virus: universal prophylaxis with new monoclonal Antibodies and further innovative strategies

Cecilia Nobili¹, Simone Peroglio¹, Matteo Riccò², Paolo Manzoni¹

¹SCDU Pediatria e Neonatologia, Ospedale degli Infermi, Ponderano (BI). Dipartimento Materno-Infantile ASLBI - Università degli studi di Torino

²AUSL-IRCCS di Reggio Emilia, Servizio di Prevenzione e Sicurezza Negli Ambienti di Lavoro (SPSAL)

Riassunto: Con l'arrivo della stagione fredda, il Virus Respiratorio Sinciziale (RSV) è una delle principali cause di infezioni respiratorie gravi nei bambini piccoli. Finora, l'unica profilassi farmacologica disponibile, Palivizumab, era riservata alle categorie a rischio. L'introduzione di Nirsevimab e lo sviluppo di anticorpi monoclonali come Clesrovimab offrono ora una profilassi universale stagionale. Anche la vaccinazione materna rappresenta una strategia complementare. Questo articolo intende revisionare le strategie attuali e future per la prevenzione dell'RSV.

Parole chiave: RSV, Nirsevimab, profilassi universale, anticorpi monoclonali, vaccinazione materna

Summary: *With the cold season approaching, Respiratory Syncytial Virus (RSV) remains a leading cause of severe respiratory infections in young children. Until recently, the only pharmacological prophylaxis, Palivizumab, was limited to high-risk groups. The introduction of Nirsevimab and the development of monoclonal antibodies like Clesrovimab now offer universal seasonal protection. Maternal vaccination also provides a complementary approach. This article reviews current and emerging strategies for RSV prevention.*

Keywords: RSV, Nirsevimab, universal prophylaxis, monoclonal antibodies, maternal vaccination.

Corrispondenza: Paolo Manzoni **e-mail:** paolomanzoni@hotmail.com

INTRODUZIONE

Il virus respiratorio sinciziale (RSV – *respiratory syncytial virus*) causa ogni anno circa 34 milioni di infezioni del tratto respiratorio inferiore (LRTI, bronchiolite e di polmonite), 4 milioni di ricoveri e circa 200.000 decessi in bambini di età inferiore a 5 anni [1], rappresentando la causa più comune di LRTI sotto i due anni di età. Le infezioni da RSV nei primi mesi di vita possono inoltre comportare complicanze a lungo termine, come asma e wheezing ricorrente [2]. Sebbene la maggiore mortalità gravi sui neonati pretermine e/o affetti da comorbidità cardiache o polmonari, circa il 50% delle infezioni da RSV associate a ricovero ospedaliero avvengono in bambini altrimenti sani. Questi dati evidenziano la necessità di sviluppare efficaci misure preventive.

STRATEGIE DI PREVENZIONE ATTUALI IN ITALIA

Fino alla stagione 2023-2024, l'unica profilassi farmacologica disponibile in Italia è stata rappresentata dall'anticorpo monoclonale (mAb) Palivizumab di MedImmune. Esso ha come bersaglio il sito antigenico A della proteina di fusione F ed impedisce la fusione del virus con la membrana della cellula bersaglio, impedendo le fasi preliminari dell'infezione. Palivizumab è stato introdotto dal 1998, dimostrando nello studio Impact-RSV un'efficacia nel ridurre i ricoveri per LRTI associati ad RSV pari al 55% circa [3], efficacia confermata in circa 25 anni di utilizzo clinico su larga scala. Palivizumab presenta tuttavia significative limitazioni: la breve durata d'azione (circa 30 giorni), i costi determinati dalla conseguente necessità di somministrazione mensile con relativo carico logistico per operatori sanitari e genitori dei pazienti, il dosaggio peso-dipendente, cui aggiungere i costi indiretti per le famiglie (i.e. spese di trasporto ed assenza lavorativa). In breve, la profilassi stagionale con Palivizumab ha un costo totale che supera i 3.500 € per neonato, il che ne ha confinato la diffusione a neonati e lattanti ad alto rischio (circa il 5% dei nuovi nati, comprendenti: neonati pretermine di età gestazionale < alle 35 settimane e/o con comorbidità significative, quali ad esempio la broncodisplasia polmonare, le cardiopatie congenite, patologie neuromuscolari, malformazioni tracheo-bronchiali congenite ed immunodeficienze primitive e secondarie).

NUOVI MONOCLONALI ANTI-RSV: USO ED ESPERIENZE

Negli ultimi anni, la ricerca sperimentale e clinica si è quindi orientata verso lo sviluppo di mAbs anti-RSV di nuova generazione, caratterizzati da più lunga durata d'azione e costi minori, con conseguente applicabilità a tutte le coorti di nuovi nati.

Il primo mAb di nuova generazione autorizzato all'uso è Nirsevimab, sviluppato da Sanofi e AstraZeneca. Come Palivizumab, si lega alla proteina F dell'RSV (sito σ) in fase di pre-fusione. A differenza di Palivizumab, Nirsevimab può proteggere il paziente per circa cinque mesi dopo una singola dose. E' quindi richiesta una sola somministrazione per via intramuscolare all'inizio della stagione epidemica, che può essere effettuata subito dopo la nascita, prima della dimissione domiciliare. Nel 2022, Nirsevimab è stato approvato sia dalla European Medicines Agency (EMA) che dalla UK Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA) per la profilassi dell'infezione da RSV in neonati e lattanti. Diversi RCT (*randomized clinical trials*) hanno confermato l'efficacia e la sicurezza di Nirsevimab nei neonati sani e pretermine, anche in popolazioni pediatriche vulnerabili [4-6]. Ad esempio, nel trial MELODY la riduzione delle ospedalizzazioni da RSV è stata stimata nel 76,8% [4], risultato confermato dallo studio real-world HARMONIE, condotto in Francia, Germania e Regno Unito, che ha mostrato una riduzione delle ospedalizzazioni per LRTI fino all'89,6% [5].

Negli USA, i CDC (*Centers for Disease Control and Prevention*) e l'ACIP (*Advisory Committee on Immunization Practices*) hanno incluso Nirsevimab nel calendario delle immunizzazioni per tutti i neonati dal 2023, riscontrando una riduzione delle ospedalizzazioni associate a RSV prossima al 90% [7]. Sempre nel 2023, in Francia, Nirsevimab è stato raccomandato per tutti i neonati fino a un anno di età, registrando una riduzione del 70% dei casi di LRTI e dell'80% dei ricoveri in terapia intensiva. Esperienze simili sono state riportate in Lussemburgo e in Spagna: nella Regione Autonoma della Galizia è stato possibile immunizzare il 92,7% di tutti i neonati, osservando una riduzione del 90% nelle ospedalizzazioni per LRTI da RSV. L'efficienza dimostrata da Nirsevimab ha portato ad espandere l'utilizzo di questo anticorpo ad altre cinque regioni spagnole, conseguendo una riduzione del 70% delle ospedalizzazioni da RSV con un risparmio stimato in circa 45,6 milioni di euro per il sistema sanitario. Scarsi gli eventi avversi significativi registrati, limitati a quelli già noti e segnalati in scheda tecnica, come eruzioni cutanee, insorgenza di febbre e reazioni locali al sito di iniezione [8].

Dopo che una prima revisione sistematica aveva stimato la riduzione delle ospedalizzazioni RSV-correlate nell'88,4% (intervallo di confidenza 95%CI 84,7 – 91,2) [9], la ARMADA Task Force – un gruppo internazionale e multidisciplinare composto da specialisti in malattie infettive pediatriche, neonatologia e pneumologia pediatrica – ha prodotto un'ulteriore analisi comprendente 31 studi internazionali, sostanzialmente confermando l'efficacia di Nirsevimab (84,4%) [9-10].

In Italia, la regione Valle d'Aosta è stata pioniera nell'adozione di Nirsevimab durante la stagione 2023-2024 con la somministrazione offerta in ospedale subito dopo la nascita, ottenendo l'immunizzazione dell'86% di tutti i potenziali riceventi. Nessuno dei bambini immunizzati è stato successivamente ospedalizzato per RSV, dimostrando un beneficio concreto per la sanità regionale e spingendo l'Autorità Regionale ad implementare tale strategia per tutti i nuovi nati nel corso della stagione invernale 2024-2025 [11].

IL COSTO DELLA PREVENZIONE

Considerando che (al netto delle scontistiche) il costo per dose di Nirsevimab è di circa 230 €, la profilassi universale è quindi potenzialmente sostenibile dal punto di vista farmaco-economico, il che è stato oggetto di uno studio condotto presso il nostro Dipartimento. Utilizzando una proiezione farmaco-economica che ha esaminato l'impatto complessivo della patologia da RSV sul sistema sanitario, tale studio ha esplorato il potenziale risparmio associato alla profilassi con Nirsevimab in tutti i nuovi nati. Grazie alla somministrazione unica ed al più contenuto costo della profilassi, l'adozione di Nirsevimab potrebbe ridurre i costi diretti di circa il 29% rispetto all'uso di Palivizumab. Considerando una coorte di circa 900 nuovi nati ogni anno, l'immunizzazione alla nascita di tutti i nuovi nati comporterebbe un costo complessivo di circa 666.000 euro, contro i circa 900.000 euro spesi annualmente per la gestione delle ospedalizzazioni RSV-correlate, con un risparmio di circa 250.000 euro. Lo studio ha evidenziato che, oltre a ridurre i costi immediati della patologia da RSV, Nirsevimab può contribuire a migliorare l'efficienza complessiva della gestione clinica e dell'utilizzo delle risorse ospedaliere, soprattutto durante i picchi stagionali di infezioni da RSV, e potrebbe inoltre comportare una riduzione significativa degli accessi ospedalieri per il follow-up e dovuti alle sequele a lungo termine [12].

APPROVAZIONE IN ITALIA E I SUOI OSTACOLI

Un position paper pubblicato nel febbraio 2024 a firma congiunta del Board del Calendario Vaccinale per la Vita e della Società Italiana di Neonatologia (SIN) riconosce Nirsevimab quale strumento di prevenzione universale contro il RSV, raccomandandone l'adozione a livello nazionale. Benché la circolare del Ministero della Salute nel marzo 2024 abbia riconosciuto le opportunità fornite da Nirsevimab, l'Agenzia Italiana del Farmaco (AIFA) ha inizialmente classificato il farmaco in fascia C, rendendolo disponibile solo a pagamento. Utilizzando i poteri garantiti dal Titolo V della Costituzione, alcune regioni (Lombardia, Veneto, Sicilia, Toscana ed Emilia-Romagna) hanno autonomamente deciso di finanziare la profilassi universale per tutti i neonati, approccio che ha generato disparità sanitarie, penalizzando le regioni in piano di rientro finanziario (Lazio, Campania e Calabria). Il Ministero ha successivamente ritirato la circolare e la Conferenza Stato-Regioni ha garantito lo stanziamento di 50 milioni di euro per garantire la profilassi universale già dal 1° novembre 2024.

STRATEGIE IN FASE DI STUDIO: CLESROVIMAB

Sono in fase avanzata di sperimentazione ulteriori mAb. Fra questi, Clesrovimab (MK-1654), un mAb a lunga emivita che ha per bersaglio il sito IV della proteina F in conformazione prefusionale. Come Nirsevimab, Clesrovimab è stato progettato per garantire una protezione stagionale ma può essere altresì somministrato in bambini ad alto rischio (i.e. nati pretermine o con malattie cardiache e polmonari congenite) anche nella seconda stagione di esposizione al virus. La posologia attualmente in studio prevede la somministrazione di 105 mg durante la prima stagione, e di 210 mg nella seconda stagione. Gli studi di fase 2b/3 sono stati recentemente completati, ed i risultati preliminari del trial MK-1654-004 hanno rappresentato un'efficacia pari al 90.9% (95%CI 76.2-96.5) nella prevenzione delle ospedalizzazioni associate LRTI a 5 mesi e pari al 91.2% (95%CI 77.2-96.6) a 6 mesi, nonché un'apprezzabile efficacia nella prevenzione delle infezioni respiratorie con necessità di valutazione medica (*medically attended lower respiratory infections, MALRI*) [13]. In uno studio randomizzato in doppio cieco contro Palivizumab, su circa 100 pazienti arruolati ed analizzati, l'incidenza di MALRI da RSV e di ospedalizzazione da RSV erano simili nel gruppo con Clesrovimab (3.6% e 1.3%, rispettivamente) e con Palivizumab (3.0% e 1.5%, rispettivamente) durante i 150 giorni post somministrazione, con una emivita media di Clesrovimab di 43,8 giorni, tale quindi da garantire protezione per tutto il periodo dei 5-6 mesi epidemici. È pertanto verosimile che questo mAb, prodotto dalla casa farmaceutica Merck, sia commercializzato già dalla stagione 2025-2026, consentendo di rispondere in termini ancor più mirati alle esigenze di tutti i pazienti pediatrici e ampliando le opzioni a disposizione del sistema sanitario per proteggere i bambini dalle infezioni gravi.

ULTERIORI STRATEGIE

Tra le nuove strategie preventive e terapeutiche, gli antivirali costituiscono una prospettiva interessante. Se somministrati precocemente, quando l'infezione da RSV è ancora confinata alle alte vie respiratorie (cosiddetta "fase nasale") potrebbero limitarne la progressione a LRTI e ridurre le complicanze. Antivirali come il zelicapavir (EDP-938), sviluppato da Enanta, sono ancora in fase di studio I, IIa e IIb, ma potrebbero quindi rappresentare un complemento utile, in particolare per i pazienti pediatrici ad alto rischio o per situazioni di infezione attiva.

Un'altra strategia promettente ma più convenzionale è la vaccinazione materna durante la gravidanza. Già sperimentata contro pertosse ed influenza, sfrutta il trasferimento transplacentare degli anticorpi, prevenendo cioè l'infezione del neonato tramite l'immunizzazione materna. Nello studio MATISSE la somministrazione vaccinale tra le 24 e le 26 settimane di gestazione ha ridotto le infezioni pediatriche gravi da RSV in percentuale prossima al 70% nei primi 6 mesi di vita, periodo in cui il rischio di infezione da RSV è particolarmente alto. Questo approccio sfrutta uno dei vaccini già licenziati per la prevenzione di RSV nell'anziano (RSVpreF sviluppato e commercializzato da Pfizer) e può garantire un'opzione alternativa per i primi mesi di vita del neonato, laddove non sia possibile implementare la somministrazione di mAb a lunga durata prima della dimissione. Essa, tuttavia, potrebbe risultare meno efficace nei casi di prematurità, in quanto il trasferimento transplacentare di immunoglobuline è massimo a ridosso delle ultime settimane di gestazione [12].

Per un confronto tra le strategie in uso e futuribili, vedasi Tabella 1.

Tab. 1: Strategie di prevenzione verso RSV attualmente in uso e futuribili in Italia <i>Prevention strategies toward RSV currently in use and futuristic in Italy</i>				
	Posologia	Numero di dosi	Efficacia	Popolazione target
<i>Palivizumab</i>	15 mg/kg	Dosi mensili (fino a 5 dosi per stagione)	Riduzione rischio ospedalizzazione 55% (studio Impact-RSV)	SIP, SIN, SIMRI: Neonati < 35 sett. EG Bambini <2 aa con CHD e/o CLD
<i>Nirsevimab</i>	50 mg	1 dose per stagione	Riduzione rischio ospedalizzazione 77,3 % (studio MELODY)	Neonati sani e pretermine, neonati ad alto rischio
<i>Clesrovimab</i>	105 mg (prima stagione) 210 mg (seconda stagione)	1 dose per stagione	Non disponibile (studi di fase 2b/3 in via di completamento, AIC ancora da ottenere)	Neonati pretermine, bambini con malattie polmonari e/o cardiache congenite
<i>Vaccinazione materna in gravidanza</i>	120 µg	1 dose	Riduzione malattia respiratoria severa: entro 90 giorni dalla nascita = 81,8% entro 180 giorni dalla nascita = 69,4% (studio MATISSE)	Donne in gravidanza tra le 28 e le 36 settimane di gestazione

CONCLUSIONI

In conclusione, i nuovi mAb, la vaccinazione materna e lo sviluppo di antivirali forniscono, per la prima volta nella storia della Pediatria, un ventaglio variegato di armi efficaci contro RSV, offrendo prospettive che superano le limitazioni intercorse durante gli ultimi 25 anni e legate alla disponibilità di un solo mAb, a breve durata d'azione e per di più riservato solo ad una nicchia di neonati ad alto rischio. Una strategia integrata che includa tutte queste opzioni consentirà di rispondere in modo sempre più efficace all'impatto di RSV, fornendo una copertura protettiva diversificata e adeguata (auspicabilmente) a dimenticare almeno in parte le epidemie che hanno caratterizzato le ultime stagioni invernali.

BIBLIOGRAFIA

- (1) R. G. Bender *et al.*, "Global, regional, and national incidence and mortality burden of non-COVID-19 lower respiratory infections and aetiologies, 1990–2021: a systematic analysis from the Global Burden of Disease Study 2021," *Lancet Infect Dis*, Apr. 2024, doi: 10.1016/S1473-3099(24)00176-2.
- (2) B. Fauroux *et al.*, "The Burden and Long-term Respiratory Morbidity Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Childhood," *Infect Dis Ther*, vol. 6, no. 2, pp. 173–197, Jun. 2017, doi: 10.1007/s40121-017-0151-4.
- (3) Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. The IMPact-RSV Study Group. *Pediatrics*. 1998 Sep;102(3 Pt 1):531-7. PMID: 9738173.
- (4) L. L. Hammitt *et al.*, "Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants," *New England Journal of Medicine*, vol. 386, no. 9, pp. 837–846, Mar. 2022, doi: 10.1056/NEJMoa2110275.
- (5) S. B. Drysdale *et al.*, "Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants," *New England Journal of Medicine*, vol. 389, no. 26, pp. 2425–2435, Dec. 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2309189.
- (6) Domachowske, Joseph *et al.* "Safety and Pharmacokinetics of Nirsevimab in Immunocompromised Children." *Pediatrics* vol. 154,4 (2024): e2024066508. doi: 10.1542/peds.2024-066508.

- (7) “AAP Recommendations for the Prevention of RSV Disease in Infants and Children,” 2024.
- (8) S. Ares-Gómez *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*, vol. 24, no. 8, pp. 817–828, Aug. 2024, doi: 10.1016/S1473-3099(24)00215-9.
- (9) Riccò M *et al.* Impact of Nirsevimab Immunization on Pediatric Hospitalization Rates: A Systematic Review and Meta-Analysis (2024). *Vaccines (Basel)*. 2024;12(6):640. Published 2024 Jun 8. doi:10.3390/vaccines12060640.
- (10) Manzoni P *et al.* Systematic literature review on long-acting monoclonal antibodies for RSV DISEASE prevention in infants – overview of Efficacy/Effectiveness. EAPS; 17-20 October 2024; Vienna, Austria.
- (11) Consolati A *et al.* Il nirsevimab nella prevenzione della bronchiolite da virus respiratorio sinciziale. *Medico Bambino* 2024; 43:239-42.
- (12) Peroglio S, “Strategia di profilassi universale alla nascita tramite immunizzazione passiva contro il VRS mediante nuovo anticorpo monoclonale long-acting: valutazione di cost-benefit ratio e impatto di salute complessivo sulla popolazione pediatrica in una macroarea piemontese” . Nov. 2024 , *in press*.
- (13) Zar Heather J *et al.* Phase 3, Randomized, Controlled Trial Evaluating Safety, Efficacy, and Pharmacokinetics (PK) of Clesrovimab in Infants and Children at Increased Risk for Severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) Disease. IDWeek; 16-19 October; Los Angeles, California.
- (14) B. Kampmann *et al.*, “Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants,” *New England Journal of Medicine*, vol. 388, no. 16, pp. 1451–1464, Apr. 2023, doi: 10.1056/NEJMoa2216480.