

## Nirsevimab: Spagna e Italia a confronto

Paolo Del Greco<sup>1</sup>, Paola Di Filippo<sup>2</sup>

<sup>1</sup>SODS Broncopneumologia, AOU Meyer, IRCCS, Firenze

<sup>2</sup>Centro Regionale di Broncopneumologia Pediatrica, Ospedale SS. Annunziata di Chieti

**Corrispondenza:** Paolo Del Greco **e-mail:** paolo.delgreco@meyer.it

Nirsevimab ha ricevuto l'autorizzazione all'immissione in commercio in Europa nell'ottobre 2022, in Gran Bretagna nel novembre 2022 ed in Canada e negli Stati Uniti nel corso del 2023. L'approvazione riguarda la prevenzione delle infezioni da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) non solo nei neonati e nei bambini nati durante la loro prima stagione epidemica, ma anche nei bambini fino ai 24 mesi di età che rimangono vulnerabili durante la loro seconda stagione epidemica.

In occasione del Congresso della Società Europea di Malattie Pediatriche Infettive (ESPID), che si è tenuto dal 20 al 24 maggio a Copenaghen, diversi Paesi e Regioni d'Europa hanno condiviso le loro esperienze di campagna di immunizzazione di neonati e bambini alla loro prima stagione di VRS. In particolare la Spagna è stato il Paese che su più larga scala ha sperimentato, in real life, il programma di immunoprofilassi. L'importanza dell'utilizzo del nirsevimab è confermato da una serie di studi condotti in diverse regioni della nazione iberica.

In **Catalogna** sono stati arruolati in uno studio di coorte per l'assunzione di una dose di nirsevimab 26.525 bambini di età inferiore a 6 mesi e sono stati analizzati gli accessi alle cure primarie e ospedaliere di tutti i bambini nati tra aprile e settembre 2023. Sono state suddivise due coorti in base alla somministrazione di nirsevimab (immunizzati e non immunizzati) e sono stati seguiti i pazienti dal momento della diagnosi da infezione da VRS al quadro conclamato di bronchiolite, all'accesso in ospedale fino alla dimissione o decesso. Questo studio ha dimostrato l'efficacia del nirsevimab con riduzioni dell'87,6% e del 90,1% rispettivamente nei ricoveri ospedalieri e in terapia intensiva.

(*E Coma, et al, Arch Dis Child 2024;109:736-741*).

La **Galizia**, con il suo studio longitudinale NIRSE-GAL (pubblicato sul Lancet) mirando a valutare l'efficacia del nirsevimab nella prevenzione dei ricoveri ospedalieri è stata una delle prime Regioni al mondo a integrare nel suo programma di immunizzazione l'anticorpo monoclonale. La campagna di immunizzazione 2023-24 in Galizia è iniziata il 25 settembre 2023 e si è conclusa il 31 marzo 2024. La campagna era rivolta a tre gruppi di soggetti: bambini nati durante la campagna (gruppo stagionale), bambini di età inferiore a 6 mesi all'inizio della campagna (gruppo di recupero) e bambini di età compresa tra 6 e 24 mesi con fattori di rischio elevato all'inizio della campagna (gruppo ad alto rischio). Ai bambini del gruppo stagionale è stata offerta l'immunizzazione il primo giorno di vita prima della dimissione dall'ospedale. I bambini dei gruppi di recupero e ad alto rischio hanno ricevuto appuntamenti elettronici per recarsi in un ospedale pubblico o in un centro sanitario per la somministrazione di nirsevimab. L'efficacia nel prevenire i ricoveri ospedalieri per infezioni sia lievi che gravi associate a VRS è stata paragonata alle stime del numero dei ricoveri correlati al VRS nelle cinque passate stagioni escluso il periodo della pandemia. Il numero necessario di immunizzazioni per evitare un caso nella stagione 2023-24 è stato quindi stimato dai casi evitati. Dai risultati è emerso una riduzione dell'86,9% per i casi di bronchiolite grave che richiedevano il supporto di ossigeno, il numero dei ricoveri ospedalieri correlati al VRS si sono ridotti dell'89,8% e il numero necessario di immunizzazioni per evitare un ricovero ospedaliero per infezione da VRS era 25 (*S Gomez, et al; Lancet Infect Dis; 2024, 24: 817-28*). Un altro recente studio condotto nella regione di **Madrid** ha provato a stimare l'efficacia (nel tempo) del nirsevimab per la prevenzione delle infezioni e dei ricoveri da VRS. È stato condotto uno studio di coorte prospettico e dinamico basato su una popolazione che includeva i bambini nati tra il 1° aprile e il 31 dicembre 2023 nella regione di Madrid con follow-up dal 1° ottobre 2023 al 29 febbraio 2024. I bambini sono stati considerati immunizzati dal giorno successivo alla somministrazione di una dose (50 o 100 mg) di nirsevimab o individui non immunizzati se non avevano ricevuto alcuna dose. L'efficacia di nirsevimab nel prevenire l'ospedalizzazione dovuta a infezione da VRS è stata del 93,6% a 30 giorni e dell'87,6% a 150 giorni. Il numero di soggetti da immunizzare per prevenire un'ospedalizzazione era 314,19 a

30 giorni ma calava drasticamente a 24,30 a 150 giorni. L'efficacia nell'evitare il ricovero in un'unità di terapia intensiva è stata del 94,4% a 30 giorni e del 92,1% a 90 giorni (*J Del Buey, et al; Frontiers 2024; 1441786*).

Infine anche in uno studio condotto in nove ospedali fra le regioni di **Murcia, Valencia e Valladolid**, l'anticorpo ha avuto un'efficacia di almeno il 70% nel prevenire le ospedalizzazioni nei neonati con infezioni da VRS nel periodo compreso fra Ottobre 2023 e Gennaio 2024.

L'elevata protezione è stata confermata da due disegni metodologici (screening e test-negativo) in una sorveglianza attiva multicentrica; in particolare non è stata dimostrata alcuna protezione contro i ricoveri per i pazienti VRS-negativi (*M L Lacort, et al; Rapid Communication 2024*).

Nei diversi studi citati, la sicurezza del nirsevimab è stata monitorata di routine. Non sono stati registrati eventi avversi gravi correlati al farmaco.

Di fronte all'approvazione da parte dell'EMA, la Società Italiana di Neonatologia (SIN) ed il Board del Calendario per la vita (formato da Società Italiana d'Igiene, Società Italiana di Pediatria, Federazione Italiana Medici Pediatri, Federazione Italiana Medici di Medicina Generale), hanno riconosciuto il potenziale impatto sulla salute dei bambini e sul Sistema Sanitario Nazionale ed hanno richiesto l'inserimento del nirsevimab nel Calendario di Immunizzazione Nazionale. Inizialmente classificato tra i farmaci di classe C e prescrivibile solo dai centri ospedalieri e dagli specialisti, il Ministero ha poi avviato la comunicazione con l'AIFA per rendere il nirsevimab un farmaco di fascia A, pertanto a carico del SSN. A fine settembre 2024 l'esclusione delle regioni alle prese con un piano di rientro (Lazio, Abruzzo, Molise, Campania, Calabria, Puglia, Sicilia) ha suscitato una serie di polemiche sull'iniquità territoriale. Queste hanno indotto il Ministero a tornare sui suoi passi, dichiarando che il vaccino sarà gratuito in tutta Italia.

La **Valle d'Aosta** è stata la prima Regione italiana ad aver introdotto la profilassi con nirsevimab per i nuovi nati nella stagione epidemica 2023-2024, a cui hanno aderito il 65% dei genitori. È stato stimato un rischio di ospedalizzazione dell'8,3% nei bambini che non hanno aderito alla profilassi, rispetto a nessun bambino nel campione di quelli trattati (*Consolati A et al. Vaccines 2024; 12: 549*).

Le varie regioni hanno iniziato ad organizzare la campagna di immunizzazione in vista della nuova stagione epidemica 2024-25. Perlopiù questa sembra prevedere l'offerta gratuita e su base volontaria del vaccino ai nuovi nati presso il reparto di Neonatologia prima della dimissione, ed i bambini tra i 6 ed i 24 mesi presso i centri vaccinali o l'ambulatorio del pediatra di libera scelta.