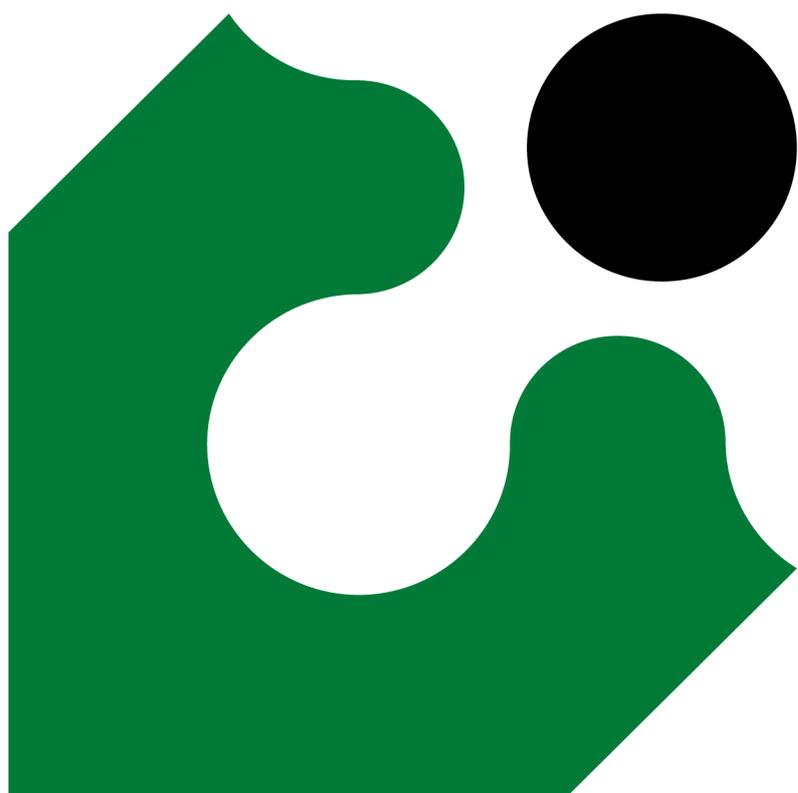


**Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici
della profilassi dell'infezione da virus respiratorio
sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali**

Chryssoula Tzialla

**Corso di formazione manageriale
per Dirigenti di Struttura Complessa**

2022 - 2023



Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici della profilassi dell'infezione del virus respiratorio sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali

Corso di formazione manageriale per Dirigenti di Struttura Complessa

UNIMI DSC 2201-BE

Università degli Studi di Milano

L'AUTORE/GLI AUTORI

Chryssoula Tzialla- ASST Pavia, SC Pediatria e Neonatologia Ospedale Civile di Voghera e Ospedale Unificato di Broni Stradella, chryssoula.tzialla@unipv.it

IL DOCENTE DI PROGETTO

Prof. Francesco Auxilia

IL RESPONSABILE DIDATTICO SCIENTIFICO

Federico Lega, Professore Ordinario, Università degli Studi di Milano

Pubblicazione non in vendita.
Nessuna riproduzione, traduzione o adattamento
può essere pubblicata senza citarne la fonte.
Copyright® PoliS-Lombardia

PoliS-Lombardia
Via Taramelli, 12/F - 20124 Milano
www.polis.lombardia.it

Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici della profilassi dell'infezione del virus respiratorio sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali

INDICE

INTRODUZIONE	
1.1 Premessa	
1.2 Analisi del problema	7
OBIETTIVI STRATEGICI E SPECIFICI DEL PROGETTO	15
DESTINATARI/BENEFICIARI DEL PROGETTO	15
DESCRIZIONE DEL PROGETTO, IMPLEMENTAZIONE DEL PROCESSO, FASI E TEMPISTICHE	17
ANALISI DEI COSTI DI IMPLEMENTAZIONE O REALIZZAZIONE	Errore. Il segnalibro non è definito.
RISULTATI ATTESI	29
CONCLUSIONI	31
RIFERIMENTI NORMATIVI	33
BIBLIOGRAFIA	34
SITOGRAFIA	37

Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici della profilassi dell'infezione del virus respiratorio sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali

INTRODUZIONE

1.1 Premessa

Importanza della prevenzione delle malattie infettive attraverso l'immunizzazione

Le vaccinazioni (immunoprofilassi attiva) sono da sempre considerate, nell'ambito della prevenzione delle malattie infettive, uno strumento dalla comprovata efficacia, costo-efficacia e sicurezza. Grazie alla loro scoperta e al loro utilizzo la storia delle malattie infettive in Italia, come nel resto del mondo, è stata drasticamente modificata. Il loro uso costante e diffuso ha permesso non solo il controllo ma addirittura l'eliminazione di specifiche malattie. Infatti, in seguito alla loro implementazione il vaiolo è stato eradicato, mentre altre malattie infettive non rappresentano più un problema di sanità pubblica, consentendo di salvare milioni di vite e prevenire innumerevoli casi di malattie e di relative complicanze.

Nelson Mandela ha dichiarato che *“l'immunizzazione è stata una grande storia di successo per la sanità pubblica. Le vite di milioni di bambini sono state salvate, milioni di persone hanno oggi la possibilità di una vita più sana e più lunga, una maggiore possibilità di imparare, giocare, leggere e scrivere, di muoversi liberamente senza sofferenza”*

Secondo i dati forniti dall'Organizzazione mondiale della sanità (OMS), l'introduzione delle vaccinazioni ha portato al dimezzamento dei decessi imputabili alle più note malattie prevenibili da vaccino, consentendo di evitare ogni anno tra i 3,5 ed i 5 milioni di decessi. Dati del 2020 indicano che ogni minuto, nel mondo, i vaccini salvano 5 vite, evitando 2,5 milioni di morti all'anno.

Dopo la potabilizzazione delle acque, l'introduzione dei vaccini rappresenta l'intervento di Sanità Pubblica più importante per l'umanità, in termini di riduzione della mortalità per malattia, di riduzione dei costi sanitari e sociali legati alle malattie infettive ed ai loro esiti spesso invalidanti. Inoltre, le vaccinazioni sono da considerarsi una delle principali azioni efficaci per limitare l'uso inappropriato degli antibiotici e lo sviluppo di resistenza all'attività di un farmaco antibiotico. Il ruolo fondamentale della vaccinazione nella prevenzione della resistenza antimicrobica è stato riconosciuto a livello internazionale (Antimicrobial Resistance in the EU/EEA A One Health Response, 2022)

Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici della profilassi dell'infezione del virus respiratorio sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali

Dal punto di vista economico un'analisi costo-beneficio eseguita nel 2019 negli Stati Uniti ha dimostrato che ogni dollaro speso nella vaccinazione infantile determina 3 dollari di risparmio per il SSN e 10 dollari per la società. A mancata vaccinazione determina, infatti, danni incalcolabili, anche a prescindere dal numero di decessi che ne possono conseguire. Un altro studio realizzato dai Centers for Disease Control and Prevention (CDC) statunitensi, ha dimostrato che per ogni dollaro investito in vaccini si verifica un risparmio da 6,8 dollari se si considerano solo i costi sanitari diretti (ospedalizzazioni e cure mediche), e fino a 18,4 dollari considerando anche i costi indiretti (tra i quali giorni di lavoro persi, invalidità, etc.).

Il Calendario vaccinale incluso nel Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2017-2019, approvato in Conferenza Stato-Regioni con Intesa del 19 gennaio 2017, è stato inserito nel nuovo DPCM sui LEA. Il nuovo PNPV 2023-2025 è in attesa dell'approvazione definitiva della Conferenza Stato-Regioni. Il Ministero della Salute ha redatto il nuovo PNPV e il relativo Calendario vaccinale, basato sul lavoro delle principali Società scientifiche del settore igienistico, pediatrico e della medicina generale.

Il PNPV si articola per età della vita, così da identificare e definire a chi viene offerta l'immunizzazione attiva così come la tipologia di vaccini corretta ed adeguata per età, con una ciclicità determinata dalla durata dell'immunità indotta, dalla valutazione del rischio di esposizione al patogeno, dalla presenza di co-fattori quali la perdita di capacità di risposta immunitaria, che caratterizza le età avanzate.

Sicuramente l'impatto sulla prevenzione delle malattie infettive sarebbe maggiore se venissero introdotti anche gli anticorpi monoclonali come metodica di immunizzazione passiva e non come presidio terapeutico laddove esistono tali medicinali per la prevenzione di malattie infettive dell'infanzia. Questo è il caso della malattia da virus respiratorio sinciziale (RSV) dal momento che è stato recentemente approvato come strategia preventiva universale anti-RSV l'anticorpo monoclonale nirsevimab con ottimo profilo di efficacia e sicurezza.

Nelle prossime pagine del project work verranno descritte le caratteristiche della infezione da RSV e il suo impatto a livello sanitario, le possibilità di prevenzione farmacologica attuale e futura, l'impatto economico della malattia ai fini di evidenziare che l'implementazione dell'immunizzazione anti-RSV con l'anticorpo monoclonale nirsevimab migliora le performance delle strutture ospedaliere Pediatriche e Neonatali perché attraverso la riduzione dei ricoveri ospedalieri e degli accessi al pronto soccorso si riduce l'utilizzo delle

risorse umane ed economiche. Inoltre, il futuro inserimento del nuovo anticorpo monoclonale nel calendario di immunizzazione nazionale, come è avvenuto in Spagna nelle regioni di Galizia, Catalogna e Madrid, avrebbe un impatto per la sanità pubblica e a livello sociale come è stato per le diverse vaccinazioni attualmente inserite nel PNPV.

1.2 Analisi del problema

Aspetti epidemiologici e clinici della malattia polmonare da RSV

Il virus respiratorio sinciziale è l'agente virale che più frequentemente è causa di infezioni delle basse vie respiratorie nei neonati e nei bambini in tutto il mondo, diventando così, la causa più frequente di ospedalizzazione nei bambini al di sotto dei due anni di età, e la seconda causa di morte dopo la malaria (Mazur NI 2018, Baraldi E 2022). Dati recenti riportano che nel 2019 sono stati registrati 33 milioni di episodi di infezioni delle basse vie respiratorie, 3.6 milioni di ospedalizzazioni e 101.400 morti da RSV nei bambini con età inferiore ai 5 anni. (Li Y 2022)

L'RSV è un virus a RNA della famiglia *Paramyxoviridae* ubiquitario che si trasmette per via aerea o per contatto diretto ed indiretto con del materiale infetto o con le secrezioni nasali e orali di un paziente (Azzari C 2021, Pellegrinelli L 2020, Mazur NI 2018). L'RSV è un virus stagionale che ha la caratteristica di presentarsi in epidemie annuali, che, di norma per le nostre latitudini, si verificano ogni inverno. Infatti, la sua epidemiologia è estremamente variabile a seconda del clima e nei Paesi a clima temperato come l'Italia, il periodo di maggiore contagiosità è compreso tra ottobre e marzo, con un picco nei mesi di gennaio, febbraio (Azzari C 2021, Pellegrinelli L 2021, Barbati F 2020).

Il rate di ospedalizzazione nel mondo, in seguito all'infezione da RSV, varia nelle diverse casistiche in letteratura (Baraldi E 2022, Wang X 2022) con 3.6 milioni di ospedalizzazioni solo nel 2019 (Li Y 2022) delle quali il 45% interessa bambini di età inferiore o uguale a 6 mesi (Li Y 2022), risultando così la prima causa di ospedalizzazione tra i bambini con età inferiore all'anno di vita (Li Y 2022).

Entro i 2 anni di vita quasi tutti i bambini si infettano almeno una volta (Baraldi E 2022). Il 20% circa svilupperà una forma che interessa le basse vie respiratorie, come la bronchiolite e la polmonite, di severità clinica variabile che richiede comunque assistenza medica, come visita

Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici della profilassi dell'infezione del virus respiratorio sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali

ambulatoriale e accesso in Pronto soccorso (Azzari C 2021, Lively JY 2019), mentre oltre il 2% dei bambini di età <1 anno svilupperà un'infezione più severa che richiede ospedalizzazione (Johannesen C 2022, McLaughlin M 2022, Martinon-Torres F 2022). Inoltre viene riportato che circa un bambino ogni 20 ospedalizzati per bronchiolite, necessita di ricovero in terapia intensiva. I ricoveri per bronchiolite in area intensiva rappresentano circa il 15% di tutti i ricoveri nei paesi ad alto reddito.

Nonostante che la presenza di condizioni pre-esistenti come prematurità e altre patologie croniche sono fattori di rischio per un'infezione severa da RSV, i dati della letteratura evidenziano che fino al 75% dei bambini ricoverati per infezione da RSV durante una stagione epidemica sono nati a termine sani e solo nel 22-32% dei casi sono presenti condizioni predisponenti (Arriola CS 2020, Rha B 2020, Wingert A 2021).

Tutti i bambini sono a rischio di infezione severa da RSV perché i principali fattori di rischio sono:

- l'età, inferiore a 1 anno
- la stagionalità, in Italia tra ottobre-novembre e marzo (Azzari C 2021, Barbati F 2020).

Infatti, come viene dimostrato anche da uno studio italiano condotto nel periodo 2014-2019, 9 su 10 dei bambini ospedalizzati per RSV sono nati sani e a termine, mentre solo 1 su 10 sono bambini con fattori di rischio predisponenti come nati prematuri e con basso peso alla nascita, affetti da patologie croniche come immunodeficienza acquisita, alterazioni congenite cardiopolmonari, malattie polmonari croniche e disturbi del neuro-sviluppo. Tutte condizioni cliniche pre-esistenti rispetto all'infezione acuta che rappresentano un rischio aggiuntivo rispetto ai principali fattori di rischio come come è stato segnalato sono rappresentati dall'età <1 anno e dalla stagionalità novembre-marzo (Azzari C 2021). Nella letteratura vengono segnalati anche fattori ambientali che contribuiscono ad aumentare la suscettibilità dei bambini al virus, come l'esposizione al fumo di tabacco, la mancanza di allattamento al seno e la bassa condizione socioeconomica (Eisenhut M 2006).

L'impatto della infezione da RSV è considerevole anche per quanto riguarda gli accessi ambulatoriali dal momento che viene stimato che più del 97% dell'utilizzo del sistema sanitario correlato all'infezione da RSV riguarda visite pediatriche in regime ambulatoriale (Barladi E 2022)

Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici della profilassi dell'infezione del virus respiratorio sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali

Ad oggi sono conosciuti due sierotipi diversi dell'RSV: A e B, e di solito le infezioni da sierotipo A risultano più frequenti rispetto a quelle da sierotipo B (Nair H 2010). Anticorpi contro la proteina F (proteina di fusione) della membrana del virus risultano avere una cross-reattività tra i due sierotipi (White LJ 2005). Infatti, la proteina F è codificata da una sequenza altamente conservata, che prevede meno del 10% di diversità tra i due siero-gruppi. Una volta attivata la proteina F promuove la fusione delle cellule infette con l'epitelio respiratorio, promuovendo così la formazione dei tipici sincizi (Mejas A 2020).

Clinica delle infezioni da RSV

L'RSV infetta le cellule epiteliali ciliate sia del tratto respiratorio superiore che inferiore provocando un'inflammatione diffusa caratterizzata dalla presenza di monociti peribronchiali e infiltrazione di cellule T, necrosi epiteliale, edema sottomucoso e sovrapproduzione di muco. Tipicamente si verifica una ostruzione delle piccole vie aeree secondaria alla desquamazione delle cellule epiteliali, alla formazione dei tappi di muco e all'accumulo di cellule immunitarie luminali e intraluminali. La gravità della malattia dipende sia dal sierotipo virale che dal grado di compromissione del paziente infettato (Smyth RL 2006).

Clinicamente, l'RSV è la principale causa di infezioni anche estremamente severe del tratto respiratorio inferiore (LRTI), in particolare tra bambini di età inferiore a due anni. Il virus colpisce principalmente i bambini di età inferiore ai 5 anni facendo sì che a 18 mesi di età, l'87% dei bambini presenta anticorpi contro l'RSV, mentre all'età di 2 anni, quasi il 100% dei bambini risultata infettati (Tregoning JS 2010). Tuttavia, l'infezione da RSV ha un impatto importante anche nei soggetti a rischio di età adulta, come i soggetti immunodepressi e gli anziani con età > ai 65 anni.

In letteratura viene segnalato che la polmonite è la principale causa di mortalità nei bambini di età < ai 5 anni in tutto il mondo, mentre l'RSV è la causa più comune nella fascia di età <1 anno: infatti, tra i bambini di età <1 anno, il 40% di ospedalizzazioni per polmonite è dovuto al RSV (Tregoning JS 2010). Oltre la polmonite, un'altra forma clinica molto tipica nell'età pediatrica dell'infezione è la bronchiolite. Si segnala che il RSV è responsabile di oltre 50% delle bronchioliti nei bambini di età <5 anni, percentuale che arriva fino all'80% se si considera la fascia di età <1 anno (Meissner HC 2016).

Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici della profilassi dell'infezione del virus respiratorio sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali

L'infezione da RSV prevede solitamente un periodo di incubazione di 4-6 giorni, seguito da sintomi come congestione nasale, rinorrea, tosse e febbre (Tregoning JS 2010). A volte possono essere associati anche segni congiuntivali e di coinvolgimento della membrana timpanica (Eisenhut M 2006). Insieme alla rinite e al malessere generalizzato si può osservare difficoltà all'alimentazione con conseguente disidratazione, in particolare nel bambino < 1 anno. Fino al 40% dei pazienti, l'infezione può progredire velocemente verso le vie aeree inferiori causando respiro affannoso, tachipnea, retrazioni giugulari e intercostali, fino a distress respiratorio severo, ipossiemia e letargia (Baraldi E 2022, Manti S 2023). Nei bambini di età < ai 6 mesi è stato descritto come sintomo di esordio della malattia l'apnea. Vengono inoltre descritte, se pur raramente, delle manifestazioni extra-polmonari, che comprendono convulsioni, iponatriemia, aritmia, insufficienza cardiaca ed epatite (Eisenhut M 2006).

Complicanze a lungo termine della infezione da RSV nei bambini

Oltre al significativo carico sanitario durante la fase acuta, ci sono numerose evidenze che l'infezione da RSV possa determinare conseguenze respiratorie anche a medio-lungo termine con lo sviluppo di persistenti malattie, come *wheezing* ricorrente e asma (Frassanito A 2022, Zhou Y Frontiers 2021, Wingert A 2021). Diversi studi di coorte longitudinali hanno valutato l'incidenza di malattie respiratorie in bambini che hanno presentato una infezione da RSV durante l'infanzia. È stato dimostrato che bambini fino ai 3 anni di età con precedente infezione da RSV nel tratto respiratorio inferiore hanno una maggiore prevalenza di respiro sibilante fino all'età di 11 anni e funzionalità polmonare persistentemente compromessa fino all'età di 13 anni. In uno studio (Bacharier LB 2012) che ha arruolato 206 bambini con un episodio severo di bronchiolite da RSV entro 12 mesi di vita successivamente seguiti per 7 anni è stato evidenziato che il 48% ha sviluppato asma con un rischio stimato da 2 a 12 volte maggiore rispetto quelli che non avevano avuto una infezione.

Prevenzione farmacologica dell'infezione da RSV: vecchi e nuovi anticorpi monoclonali

Ad oggi, l'RSV rimane una delle malattie infettive in età pediatrica in cui non sono disponibili trattamenti antivirali specifici, vaccini efficaci od opzioni di immunizzazione passiva per un'ampia popolazione. Infatti, fino al 2022, l'unico anticorpo monoclonale (mAb) sviluppato

Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici della profilassi dell'infezione del virus respiratorio sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali

ed autorizzato per la prevenzione delle gravi infezioni da RSV (palivizumab) è raccomandato per una popolazione ristretta con specifici fattori di rischio e richiede un'iniezione mensile, ovvero 5 dosi per la copertura durante una tipica stagione di RSV in un clima temperato (Determina AIFA 2017).

Il palivizumab, un IgG1 umanizzato contro la proteina F di RSV, con un'efficacia di riduzione delle ospedalizzazioni del 55%, presenta delle indicazioni di utilizzo ai soli nati pretermine <35 settimane di gestazione e nati con condizioni cliniche patologiche (Andabaka T 2013). In Italia sulla base delle "Raccomandazioni sulla profilassi delle infezioni da RSV" della Società Italiana di Neonatologia (SIN) 2015, attualmente in vigore, e le indicazioni AIFA la profilassi con palivizumab è fortemente raccomandata nelle seguenti categorie di pazienti:

- bambini nati con età gestazionale (EG) \leq 29 settimane, ed età inferiore o uguale a 1 anno all'inizio della stagione epidemica;
- bambini di età inferiore o uguale a 1 anno all'inizio della stagione epidemica affetti da displasia broncopolmonare e che abbiano ricevuto terapia medica – ossigeno, corticosteroidi, broncodilatatori, diuretici – nei 6 mesi precedenti l'inizio della stagione epidemica. In questi bambini, la profilassi nel 2° anno di vita è raccomandata quando hanno necessità di terapia medica in modo continuativo;
- bambini di età inferiore o uguale a 1 anno all'inizio della stagione epidemica con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa in cui sia presente scompenso cardiaco congestizio che necessita di terapia medica (diuretici, ACE-inibitori, farmaci inotropi) o sia presente cianosi con saturazione sistemica inferiore a 90% o ipertensione polmonare o in corso di profilassi post-trapianto cardiaco. In questi bambini, la profilassi nel 2° anno di vita è raccomandata quando hanno necessità di terapia medica in modo continuativo.

In alcune Regioni l'uso di palivizumab è stato esteso con una raccomandazione debole anche per altri tipi di patologia come per esempio malattie neuromuscolari, immunodeficienze primitive o secondarie, fibrosi cistica, sindrome delle ciglia immobili, deficit di alfa1-antitripsina. Tuttavia, considerando tutte le raccomandazioni disponibili in Italia e anche tenendo in considerazione tutte le indicazioni, l'anticorpo tende ad essere utilizzato in meno del 5% dei neonati.

Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici della profilassi dell'infezione del virus respiratorio sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali

Nel novembre 2022, un mAb a lunga durata d'azione, nirsevimab (Beyfortus®), è stato approvato dall' European Medicines Agency (EMA) e dall' UK Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency (MHRA) per la prevenzione dell'RSV LTRI nei neonati e nei lattanti durante la loro prima stagione dell'RSV, rispondendo a un'esigenza di salute pubblica insoddisfatta.

Il nirsevimab, che si caratterizza per una lunga emivita (protezione dimostrata per almeno 5 mesi, quindi per un periodo corrispondente alla stagione di rischio autunnale/invernale) e utilizzabile in singola somministrazione per via intramuscolare e ha dimostrato di essere sicuro ed efficace (Bergeron H 2021, Domachowske J 2022, Griffn MP 2020, Hammitt LL 2022, Simoes E 2023):

- 79,5% [95% CI 65.9-87.7] di riduzione delle infezioni respiratorie da RSV che richiedono qualunque livello di assistenza medica
- 77,3% [95% CI 50.3-89.7] di riduzione delle infezioni da RSV che richiedono ospedalizzazione
- 86% [95% CI 62.5-94.8] di riduzione delle infezioni più severe da RSV che richiedono ospedalizzazioni in terapia intensiva
- 41.9% [95% CI 25.7-54.6] di riduzione delle visite ambulatoriali per infezioni respiratorie delle basse vie
- 23.6% [95% CI 3.8-39.3] di riduzione di prescrizione di antibiotici.

L'approccio più conveniente di questo mAB caratterizzato da lo somministrazione di dose singola a lunga durata d'azione ha il potenziale per proteggere un'ampia popolazione pediatrica dall'RSV durante la tipica durata di una stagione di RSV in contesti epidemiologici come in Italia (Azzari C 2021, Bont L 2022).

OBIETTIVI STRATEGICI E SPECIFICI DEL PROGETTO

Il principale obiettivo strategico è il riconoscimento del nirsevimab dal punto di vista regolatorio come soluzione di prevenzione universale, e non come presidio terapeutico come sempre avvenuto finora per gli anticorpi monoclonali, delle infezioni da RSV nell'età infantile. Tale prevenzione rappresenta una priorità di sanità pubblica.

Obiettivi specifici

1. Approvazione dell'utilizzo del nirsevimab come prevenzione universale anti-RSV
2. Introduzione del nirsevimab nel programma vaccinale nazionale per l'intera coorte di nuovi nati
3. Istituzione di laboratori di virologia "sentinella" in tutto il territorio nazionale per l'indicazione più precisa dell'inizio della stagione epidemica
4. Registro nazionale dei casi di infezione delle basse vie respiratorie da RSV che richiedono ospedalizzazione per valutare epidemiologia e l'impatto della malattia a livello nazionale
5. Identificazione ed organizzazione dei centri di somministrazione dell'anticorpo monoclonale: tutti i centri nascita prima della dimissione dal reparto di maternità o di terapia intensiva neonatale per tutti i bambini nati all'inizio e durante il periodo epidemico e i servizi territoriali e/o i pediatri di libera scelta e gli ambulatori specifici dei centri nascita per i neonati ad alto rischio (pretermine e con malattia croniche) per i bambini nati prima della stagione epidemica all'inizio della stessa
6. Promozione di informazione attraverso corsi di aggiornamento rivolti ai pediatri di base e ospedalieri per promuovere la prevenzione
7. Attivazione di programmi di educazione sanitaria e di informativa sulla prevenzione farmacologica e non dell'infezione da RSV destinati ai genitori

DESTINATARI/BENEFICIARI DEL PROGETTO

- Pediatri ospedalieri
- Pediatri di libera scelta
- Medici di medicina generale
- Medici dei centri vaccinali
- Bambini di età < 6 mesi
- Associazione di famiglie di bambini pretermine, con patologie croniche (per malformazioni cardiache, immunodeficienze, patologie polmonari congenite)

DESCRIZIONE DEL PROGETTO, IMPLEMENTAZIONE DEL PROCESSO, FASI E TEMPISTICHE

Il progetto prevede due fasi

Prima fase

- 1) Istituzione di un Tavolo tecnico con i rappresentanti delle principali Società Scientifiche pediatriche (SIN, SIP, FIMP, SITi, FIMMG) per la produzione di linee guida sulla gestione e prevenzione della bronchiolite nei neonati e di un position paper in merito all'utilizzo dell'anticorpo monoclonale nirsevimab per la prevenzione dell'RSV in tutti i neonati e bambini alla loro prima stagione di RSV.

Nel Febbraio 2023 la Società Italiana d'Igiene (SIti), la Società Italiana di Pediatria (SIP), la Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), la Federazione Italiana Medici di Medicina Generale (FIMMG), che fanno parte del Board del Calendario per la Vita, assieme alla Società Italiana di Neonatologia (SIN) hanno espresso la propria posizione sul possibile utilizzo di anticorpi monoclonali a lunga emivita per la prevenzione universale delle malattie da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) nel neonato attraverso la pubblicazione di un position paper

- 2) Negoziazione tra l'AIFA e le aziende farmaceutiche per la rimborsabilità e il prezzo del medicinale come da Decreto del Ministero della Salute del 2 agosto 2019 che ha abrogato la Delibera CIPE n. 3 del primo febbraio 2001. Attualmente in corso
- 3) In seguito alla determina AIFA che porrà le indicazioni per la rimborsabilità del nirsevimab, esecuzione a tutti i nati all'inizio e durante il periodo epidemico presso i centri nascita prima della dimissione e a tutti i bambini nati prima della stagione epidemica e con età inferiore ai 6 mesi all'inizio della stagione epidemica presso i pediatri di base o presso i centri nascita durante le visite di controllo negli ospedali dove il follow-up dei neonati a termine e dei neonati ad alto rischio è attivo previo consenso informato dei genitori. Probabile inizio della somministrazione per la stagione epidemica 2024-2025

Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici della profilassi dell'infezione del virus respiratorio sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali

- 4) Valutazione dell'impatto economico della somministrazione del medicinale e l'impatto della malattia sia clinico che economico durante la stagione epidemica nei centri che hanno introdotto la somministrazione di nirsevimab.

Seconda fase (termine temporale per il completamento attualmente non valutabile)

- 1) Valutazione economica preliminare all'introduzione del programma di immunoprofilassi passiva da parte del gruppo consuntivo nazionale sulle vaccinazioni (NITAG)
- 2) Istituzione di un Gruppo inter-istituzionale di lavoro da parte del Ministero della Salute nell'ambito del Consiglio Superiore di Sanità, nel quale devono essere rappresentate tutte le istituzioni coinvolte nella definizione delle strategie vaccinali, come ISS, AIFA e Regioni, attraverso la presenza anche del coordinatore del Gruppo Interregionale di Sanità Pubblica e Screening (GISPS) per la modifica del Piano Nazionale per la Prevenzione Vaccinale (PNPV) per comprendere fra le immunizzazioni obbligatorie il nirsevimab
- 3) Produzione del documento con l'aggiornamento del PNPV e del Calendario Nazionale di Immunizzazione
- 4) Approvazione del nuovo PNPV dalla Conferenza Stato-Regioni

ANALISI DEI COSTI DI IMPLEMENTAZIONE, REALIZZAZIONE E SOSTENIBILITA'

1) Descrizione dei costi diretti ed indiretti dovuti alla bronchiolite

Costi sanitari diretti (Bozzola E 2021, Zhang S 2020)

- Costo medio per l'ospedalizzazione da bronchiolite in regime ordinario:
 - 5.457,74 ± 2.037,79 euro per paziente in area pediatrica e
 - 8.859,99 ± 2.056,53 euro per paziente in area intensiva
- Costo medio per accesso per bronchiolite al Pronto Soccorso Pediatrico:
 - 287 euro per ogni accesso
- Costo medio del follow-up fino a 2 anni per ogni episodio di bronchiolite
 - 2.191 euro per ogni caso senza ospedalizzazione (outpatient)
 - 5.139 euro per ogni caso che ha richiesto ospedalizzazione (inpatient)

Costi sociali per ospedalizzazione da bronchiolite stimati in base alla letteratura (Michell I 2017)

- Spesa media per famiglia: 493,58 euro
- Tempo medio in ospedale per ambedue i genitori: 7 giorni
- Assenza lavorativa media 49% e 51.4% produttività in meno per i genitori
- Work impairment 77.8% e activity impairment 81.7%
- Elevati livelli di ansietà e stress

2) Descrizione dei costi relativi alla attuale prevenzione farmacologica per l'RSV con palivizumab delle popolazioni a rischio

La determina AIFA n° 604/2015 (GU Serie Generale n 124 del 30/05/2015) fissa il prezzo di ogni singola dose di palivizumab a 904,82 euro.

Un ciclo di prevenzione completo che come da determina AIFA corrisponde a 5 dosi somministrate una volta al mese durante la stagione epidemica costa 4.524 euro.

Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici della profilassi dell'infezione del virus respiratorio sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali

3) Descrizione real-time dei costi sanitari dovuti alla bronchiolite e dei costi relativi alla prevenzione farmacologica mediante palivizumab per la stagione epidemica 2021-2022 e 2022-2023 nella provincia di Pavia

Dal momento che a livello nazionale non esiste un registro dei casi di infezioni da RSV che richiedono ospedalizzazione l'analisi dei costi con dati real-time si effettua sulla casistica delle infezioni da RSV della provincia di Pavia con anni di riferimento 2021 e 2022 che includono le stagioni epidemiche Ottobre 2021-Marzo 2022 e Ottobre 2022-Marzo 2023. Attualmente nella provincia di Pavia sono presenti 4 punti nascita, 3 strutture di area pediatrica (2 struttura Spoke e 1 struttura HUB) e 1 struttura di area intensiva neonatale così distribuite:

IRCCS Policlinico San Matteo:

- SC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale (punto nascita, terapia intensiva neonatale)
- SC Pediatria (struttura Hub per l'area pediatrica della provincia)

ASST Pavia:

- SC Pediatria e Neonatologia Voghera (punto nascita e reparto di Pediatria)
- SS Nido Broni-Stradella (punto nascita)
- SC Pediatria e Nido Vigevano (punto nascita e reparto di Pediatria)

I ricoveri effettuati in seguito a bronchiolite da RSV nella provincia di Pavia nelle ultime due stagioni epidemiche sono stati n° 145 nella stagione 2021-2022 e n° 237 nella stagione 2022-2023. Nella tabella 1 sono suddivisi in base alle strutture ospedaliere e nella tabella 2 in base all'area pediatrica o intensiva

Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici della profilassi dell'infezione del virus respiratorio sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali

Tabella 1. N° di ricoveri per bronchiolite da RSV nella provincia di Pavia nelle ultime due stagioni epidemiche

Stagione	Ospedale di Voghera Pediatria	IRCCS Fondazione San Matteo Pavia TIN	IRCCS Fondazione San Matteo Pavia Pediatria	Ospedale di Vigevano Pediatria	Totali
21-22	20	30	64	31	145
22-23	41	39	123	34	237

Tabella 2. N° di ricoveri per bronchiolite da RSV nella provincia di Pavia nelle ultime due stagioni epidemiche suddivisi per area di ricovero

Stagione	N° toto di ricoveri in area pediatrica	N° tot di ricoveri in area intensiva
21-22	115	30
22-23	198	36

Per quanto riguarda gli accessi al PS Pediatrico per sospetta bronchiolite durante gli stessi periodi i dati presenti si riferiscono esclusivamente all'IRCCS Policlinico San Matteo – Pavia in quanto non è stato possibile avere i dati relativi agli accessi nei PS Pediatrici degli Ospedale di Vigevano e Voghera e sono stati: 522 nel 2021-2022 e 315 nel 2022-2023

In base ai costi medi precedentemente dichiarati per l'ospedalizzazione da bronchiolite in regime ordinario in area pediatrica e in area intensiva, il costo medio per accesso per bronchiolite al PS Pediatrico, i costi medi per follow-up fino a 2 anni per ogni episodio di bronchiolite nei pazienti outpatient ed inpatient nonché i costi medi per le famiglie, nelle tabelle 3, 4 e 5 vengono indicati i costi per quanto riguarda i dati relativi alla provincia di Pavia nelle stagioni 2021-2022 e 2022-2023.

Tabella 3. Costi totali per ricovero in area pediatrica ed in area intensiva e per accesso al PS

Stagione	Costi per ricovero per bronchiolite da RSV in area pediatrica per stagione epidemica in euro	Costi per ricovero per bronchiolite da RSV in area intensiva per stagione epidemica in euro	Costi per accesso PS
21-22	640.780	265.799,7	149.474,7
22-23	1.103.256	318.959,64	90.200,25

Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici della profilassi dell'infezione del virus respiratorio sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali

Tabella 4. Costi totali per il follow-up fino a 2 anni

Stagione	Costi per follow-up fino a 2 aa per outpatient per stagione epidemica in euro	Costi per follow-up fino a 2 aa per inpatient per stagione epidemica in euro
21-22	1.143.702	745.155
22-23	690.165	1.217.943

Tabella 5. Costi per famiglia

Stagione	Costi totali per famiglia dei casi ospedalizzati in euro
21-22	71.569,1
22-23	116.978,46

Nella provincia di Pavia la profilassi farmacologica dei pazienti a rischio con palivizumab in base alla determina AIFA 2017 (n. 1836 2/11/2017) viene effettuata presso la SC Neonatologia e Terapia Intensiva Neonatale dell'IRCCS Policlinico San Matteo. Nella tabella 6 vengono indicati il numero dei pazienti sottoposti a profilassi e i costi per ogni stagione epidemica.

Tabella 6. Profilassi con palivizumab: n° di pazienti e costi

Stagione	N° pz sottoposti a profilassi con Palivizumab nella provincia di Pavia	Costo per ciclo di profilassi in euro (5 iniezioni 1v/mese da Ottobre)
2021-22	45	203.580
2022-23	113	511.212

I costi totali relativi alla malattia delle basse vie respiratorie da RSV e all' attuale programma di profilassi anti-RSV per la provincia di Pavia sono:

- **3.220.060,5** per la stagione 2021-2022 e
- **4.048.714,35** per la stagione 2022-2023

4) Valutazione retrospettiva dell'impatto della profilassi universale con nirsevimab ai ricoveri e agli accessi al PS in seguito a bronchiolite da RSV nella provincia di Pavia nelle ultime due stagioni epidemiche

Gli studi effettuati sull'efficacia del nirsevimab hanno dimostrato che il suo utilizzo riduce del 79,5% le infezioni respiratorie da RSV che richiedono qualunque livello di assistenza medica del 77,3% le infezioni che richiedono ospedalizzazione e del 86% le infezioni più severe che richiedono ospedalizzazioni in terapia intensiva. Applicando i risultati degli studi sull'efficacia ai dati relativi all'impatto del RSV nella provincia di Pavia nelle due ultime stagioni epidemiche si può retrospettivamente valutare la riduzione dei ricoveri, degli accessi al PS, dei controlli ambulatoriali e dei costi associati (tabella 7,8,9 e 10)

Tabella 7. Numero di ricoveri e costi relativi che sarebbero stati evitati in seguito alla profilassi con nirsevimab

Stagione	Area pediatrica		Area intensiva	
	N° di ricoveri	Costi in euro	N° di ricoveri	Costi in euro
21-22	88,9	495.322,94	25,8	228.587,742
22-23	153	852.516	30,96	274.305,29

Tabella 8. Numero di accessi al PS costi relativi che sarebbero stati evitati in seguito alla profilassi con nirsevimab

Stagione	Accessi PS Pediatrico IRCCS Fondazione Policlinico San Matteo – Pavia per casi di bronchiolite evitati	Costi per accessi PS evitati in euro
21-22	414,99	118.832,386
22-23	250,425	71.709,2

Tabella 9. Costi totali per famiglia che sarebbero stati evitati in seguito alla profilassi con nirsevimab

Stagione	Costi in euro
21-22	56.613,626
22-23	90.798,97

Tabella 10. Costi totali per il follow-up che sarebbero stati evitati in seguito alla profilassi con nirsevimab

Stagione	Costi outpatient follow-up a 2 aa	Costi inpatient follow-up a 2 aa
21-22	909.243,09 euro	589.443,3 euro
22-23	548.681,175 euro	945.370,44 euro

Sulla base di quanto riportato nelle tabelle precedenti i costi totali che si sarebbero evitati nell'ambito della provincia di Pavia se venisse introdotta la profilassi con il nirsevimab sono:

- **2.398.034,08 euro** per la stagione 2021-2022
- **2.783.381,08 euro** per la stagione 2022-2023

5) Costi di implementazione e realizzazione del programma di immunizzazione con nirsevimab

Ipotizzando un programma di immunizzazione universale con somministrazione di una singola dose di nirsevimab a tutti i neonati con età < ai 6 mesi di vita durante la loro prima stagione epidemica (somministrazione alla nascita presso il centro nascita a quelli che nascono all'inizio e durante la stagione epidemica quindi tra settembre e marzo e prima dell'inizio della stagione epidemica presso i centri vaccinali o presso il pediatra curante a quelli che nascono tra aprile e agosto) il costo totale del programma dipende esclusivamente dal costo della singola dose di nirsevimab visto che non sono necessarie ulteriori risorse umane per la sua somministrazione.

Dal momento che non ci sono allo stato attuale notizie in merito al prezzo commerciale del nirsevimab o all'eventuale prezzo per il servizio sanitario in seguito a contrattazione con AIFA sono stati considerati i prezzi delle vaccinazioni attualmente in commercio dalla meno cara (anti-epatite B 22, 18 euro) alla più cara (anti-zoster 365,42 euro) con intervalli di 30 euro.

Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici della profilassi dell'infezione del virus respiratorio sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali

Come prezzo massimo è stato impostato il prezzo della dose singola di palivizumab (904,82 euro) dell'unico anticorpo monoclonale utilizzato attualmente come profilassi contro il RSV.

La immunizzazione universale avrebbe potuto costare:

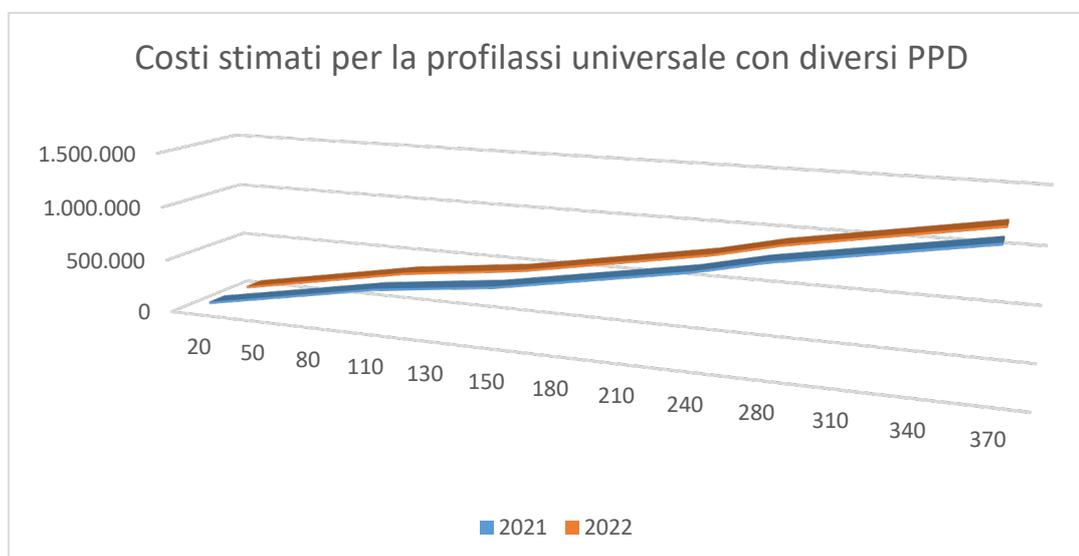
- da un minimo di 65.660 euro a max di 1.214.710 euro per il 2021 in base ai prezzi delle vaccinazioni oppure 2.970.524,06 euro se si considera come riferimento il prezzo della singola dose di palivizumab
- da un minimo di 66.120 euro a un massimo di 1.223.220 euro per il 2022 oppure 2.991.334,92 euro se si considera come riferimento il prezzo della singola dose di palivizumab

Nella tabella 11 e nel grafico 1 sono riportati i costi della immunizzazione universale con nirsevimab in base al numero dei nati nella provincia di Pavia nel 2021 (3283 nati) e nel 2022 (3306 nati) e i diversi prezzi per dose (PPD)

Tabella 11. Costo del programma di profilassi a tutti i nati in base a diversi prezzi per dose (CPD)

Anno/ N° nati	20 euro	50 euro	110 euro	150 euro	240 euro	280 euro	310 euro	370 euro
2021 /3283	65.660	164.150	361.130	492.450	787.920	919.240	1.017.730	1.214.710
2022 / 3306	66.120	165.300	363.660	495.900	793.440	925.680	1.024.860	1.223.220

Grafico 1



6) Risparmio annuo stimato nell'area della provincia di Pavia in seguito all'introduzione del nirsevimab

Nell'ambito di un programma di immunizzazione universale con Nirsevimab i costi che si sarebbero evitati nella provincia di Pavia durante le due stagioni epidemiche sono:

- 2.398.034,08 euro per la stagione 2021-2022
- 2.783.381,08 euro per la stagione 2022-2023

A questi costi dovrebbero essere aggiunti i costi della profilassi con palivizumab che verrebbe sostituita dal nirsevimab quindi nelle stagioni epidemiche in questione il totale risparmio sarebbe:

- **2.601.614 euro** per la stagione 2021-2022 e
- **3.294.593 euro** per la stagione 2022-2023

Per poter calcolare il reale costo-efficacia del nirsevimab, al risparmio precedentemente evidenziato si dovrebbero sottrarre i costi per dose di nirsevimab somministrato a tutti i nati negli anni 2021 e 2022. Il confronto fra i costi evitati e i costi aggiunti dovuti al nuovo programma di profilassi con una dose di nirsevimab si rappresenta graficamente al grafico 2 e al grafico 3.

Come si evidenzia dal grafico 2, l'introduzione della profilassi anti-RSV con nirsevimab risulterebbe significativamente vantaggiosa dal punto di vista economico per ambedue le stagioni epidemiche e per tutti i PPD ipotizzati (i costi evitati per stagione sono superiori a costi PPD: area sotto la linea tratteggiata al grafico).

Questo invece non si evidenzia (grafico 3) se si considera come riferimento il prezzo della singola dose del palivizumab in quanto a questo prezzo il nirsevimab non risulterebbe economicamente vantaggioso (+ 368.910 euro) per quanto riguarda la stagione epidemica 2021-2022 o risulterebbe poco vantaggioso per la stagione 2022-2023 (risparmio di 303.259 euro).

Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici della profilassi dell'infezione del virus respiratorio sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali

Grafico 2. Confronto costi nirsevimab a diversi PPD vs costi evitati

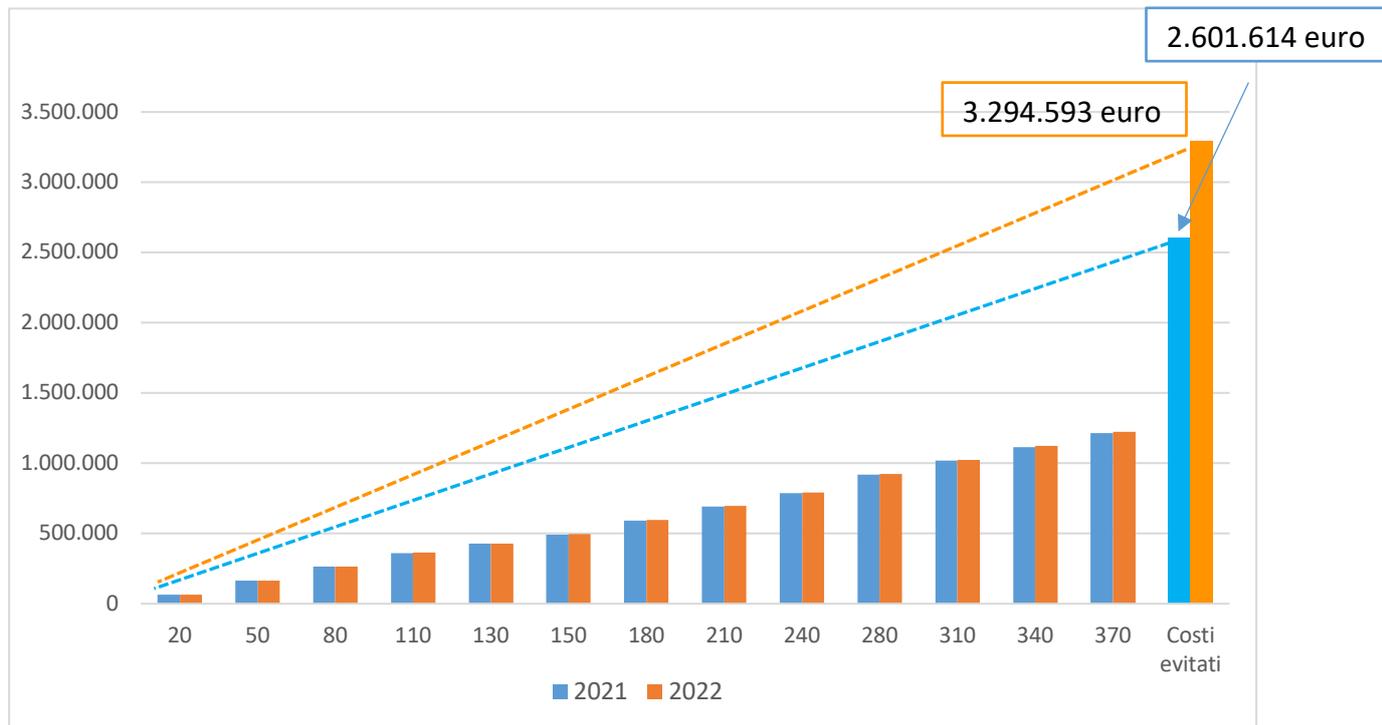
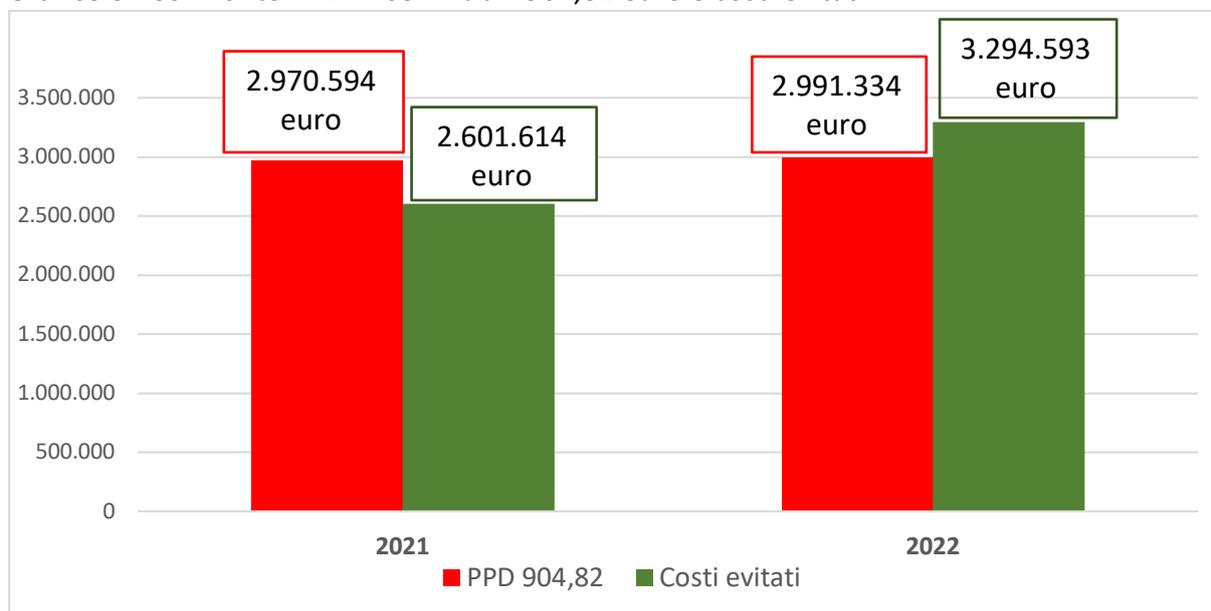


Grafico 3. Confronto PPD nirsevimab = 904,82 euro e costi evitati

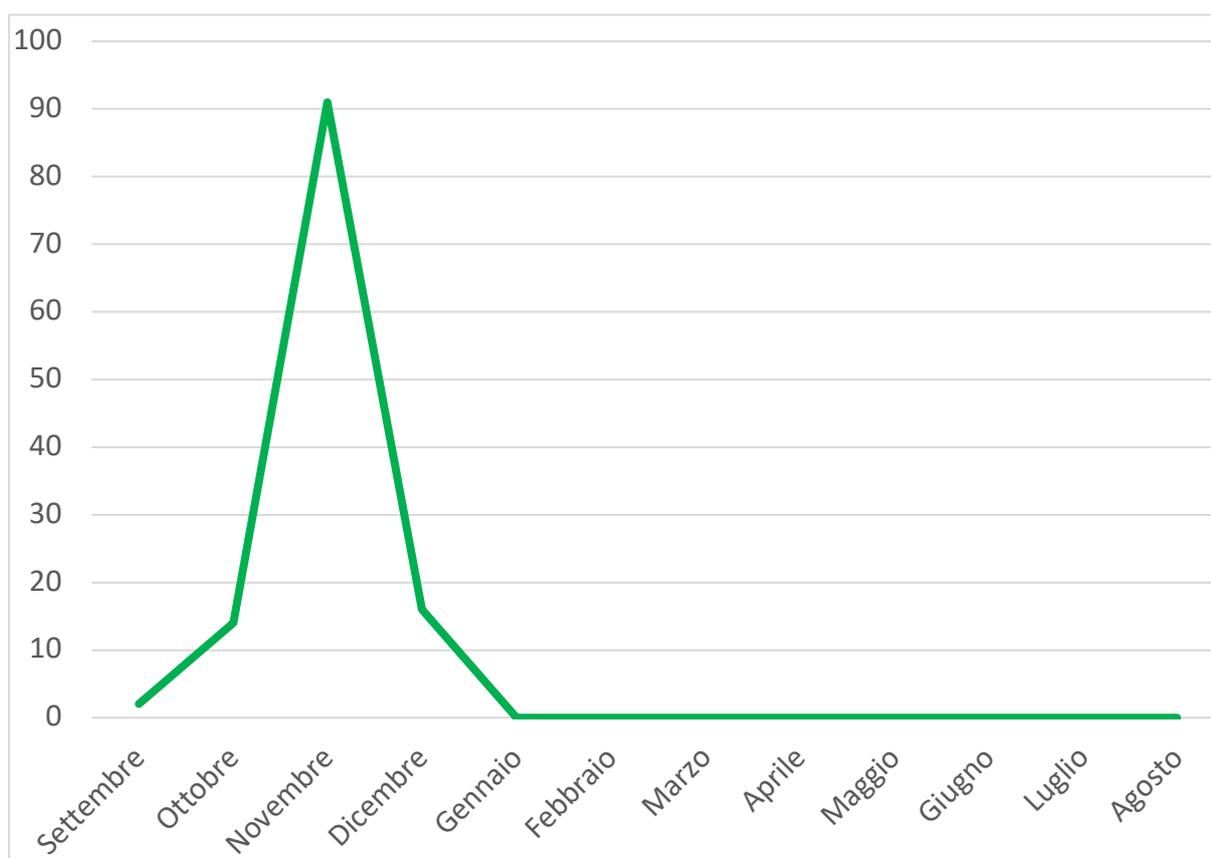


I risultati non favorevoli dal punto di vista economico per quanto riguarda la stagione 2021-2022, nonostante il numero dei nati inferiore a quelli del 2022, può essere spiegato dall'andamento particolare che ha avuto questa stagione epidemica del RSV, la prima post-

Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici della profilassi dell'infezione del virus respiratorio sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali

Covid, in quanto come si può vedere dal grafico 4 i casi di bronchiolite da RSV hanno avuto un picco inusuale a novembre scomparendo del tutto da metà dicembre e fino la fine della stagione quindi sono stati numericamente inferiori rispetto alle normali stagioni epidemiche.

Grafico 4. Curva epidemiologica casi di bronchiolite da RSV nella provincia di Pavia nella stagione 2021-2022



N° casi	2	22	91	32	0	0	0	---	---	---	---	---
---------	---	----	----	----	---	---	---	-----	-----	-----	-----	-----

Inoltre bisogna sottolineare che da questa analisi dei costi dell'impatto della infezione da RSV nell'ambito della provincia di Pavia mancano i costi relativi agli accessi al PS degli Ospedali di Vigevano e di Voghera, i costi relativi alle complicazioni a lungo termine in quanto attualmente non ci sono dei dati e i costi relativi alla perdita della produttività dei genitori dei bambini ricoverati in seguito alla perdita dei giorni lavorativi nonché i costi sociali dovuti all'ansietà e lo stress che un ricovero di un

Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici della profilassi dell'infezione del virus respiratorio sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali

neonato provoca ai genitori. Pertanto, i costi totali per stagione sono sottostimati così come i costi che si sarebbero evitati in seguito all'introduzione del nirsevimab come immunoprofilassi universale.

RISULTATI ATTESI

La riduzione delle ospedalizzazioni dovute alla infezione da RSV e la riduzioni degli accessi al PS Pediatrico durante la stagione epidemica nonché la riduzioni degli accessi ambulatoriali per il follow-up legata alla immunoprofilassi con il nuovo anticorpo monoclonale nirsevimab consentiranno una riduzione della spesa pubblica e un miglioramento della qualità della vita delle famiglie di questi piccoli pazienti nonché delle famiglie dei pazienti a rischio che attualmente vengono sottoposti a una profilassi che richiede 5 iniezioni mensili durante la stagione epidemica del virus.

Considerando che l' RSV è la causa più frequente di ospedalizzazione per infezione delle basse vie respiratorie nei bambini di età < 1 aa di vita, l'introduzione di questo nuovo anticorpo monoclonale anti-RSV nel calendario vaccinale nazionale, che pertanto dovrebbe essere chiamato calendario di immunizzazione nazionale, dovrebbe essere in grado di ridurre significativamente il costo economico e sanitario, se il costo per singola dose fosse inferiore al costo per singola dose dell'attuale anticorpo monoclonale, nonché i costi indiretti per le famiglie di questi pazienti.

CONCLUSIONI

Le vaccinazioni, cioè l'immunoprofilassi attiva, sono da sempre considerate, nell'ambito della prevenzione delle malattie infettive, uno strumento dalla comprovata efficacia, costo-efficacia e sicurezza. Secondo i dati dell'OMS, l'introduzione delle vaccinazioni ha portato al dimezzamento dei decessi imputabili alle più note malattie.

Pertanto

- Il riconoscimento del nirsevimab (anticorpo monoclonale quindi immunoprofilassi passiva) dal punto di vista regolatorio come soluzione di prevenzione universale contro l'RSV e
- L'introduzione del nirsevimab nel programma vaccinale nazionale per l'intera coorte di nuovi nati vista la sua efficacia nel ridurre l'impatto della malattia (riduzione del 79,5% le infezioni respiratorie da RSV che richiedono qualunque livello di assistenza medica, del 77,3% le infezioni da RSV che richiedono ospedalizzazione e del 86% le infezioni più severe da RSV che richiedono ospedalizzazioni in terapia intensiva) comporterebbe:
 - Riduzione delle ospedalizzazioni per bronchiolite sia in area pediatrica che in area intensiva con successiva riduzione dei costi e riduzione del carico ospedaliero
 - Riduzione degli accessi al PS Pediatrico durante i periodi epidemici riducendo il carico lavorativo degli operatori e i costi per gli esami diagnostici ai neonati-lattanti infetti
 - Riduzione delle visite ambulatoriali/domiciliari durante la stagione epidemica e le visite di follow-up post-ospedalizzazione
 - Riduzione delle sequele a lungo termine e quindi miglior qualità di vita e minori costi diretti ed indiretti in seguito all'insorgenza di malattie croniche come l'asma
 - Riduzione dei costi economici e psicologici delle famiglie dei pazienti ricoverati per bronchiolite da RSV

Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici della profilassi dell'infezione del virus respiratorio sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali

- Miglior qualità di vita dei pazienti a rischio di infezione da RSV e delle loro famiglie che eviterebbero l'attuale programma di immunoprofilassi che comporta la somministrazione di 5 iniezioni una volta al mese per il periodo epidemico

RIFERIMENTI NORMATIVI

1. Decreto-legge 07 giugno 2017, n. 73 **Disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale (17G00095)** (G.U. Serie Generale, n. 130 del 07 giugno 2017)
2. Legge 31 luglio 2017, n. 119 **Conversione in legge, con modificazioni, del decreto-legge 7 giugno 2017, n. 73, recante disposizioni urgenti in materia di prevenzione vaccinale. (17G00132)** (G.U. Serie Generale , n. 182 del 05 agosto 2017)
3. **Conferenza permanente per i rapporti tra lo stato le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano Intesa 19 gennaio 2017 Intesa, ai sensi dell'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, tra il Governo, le regioni e le province autonome di Trento e Bolzano sul documento recante "Piano nazionale prevenzione vaccinale 2017-2019" (Rep. atti n. 10/CSR) (17A01195)** (G.U. Serie Generale , n. 41 del 18 febbraio 2017)
4. Decreto del presidente del Consiglio dei Ministri 12 gennaio 2017 **Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502. (17A02015)** (G.U. Serie Generale , n. 65 del 18 marzo 2017)
5. **Agenzia Italiana del Farmaco DETERMINA 2 novembre 2017** Revoca della determina n. 1407/2016 del 20 ottobre 2016, recante: «Sostituzione del Piano terapeutico di cui all'allegato 1) della determina 15 maggio 2015, n. 604» e conferma delle determine numeri 604/2015 del 15 maggio 2015, recante: «Riclassificazione del medicinale per uso umano "Synagis", ai sensi dell'articolo 8, comma 10, della legge 24 dicembre 1993, n. 537» e 1234/2016 del 15 settembre 2016, recante: «Inserimento del medicinale "Palivizumab" (Synagis) nell'elenco dei medicinali erogabili a totale carico del Servizio sanitario nazionale». (Determina DG/1836/2017). (17A07585) (GU Serie Generale n.262 del 09-11-2017)
6. D.M. del 2 agosto 2019. Criteri e modalità con cui l'Agencia italiana del farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio sanitario nazionale (GU n. 185 del 24 luglio 2020)

BIBLIOGRAFIA

1. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, et al. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev.* 2013 ;4:CD006602
2. Azzari C, Baraldi E, Bonanni P et al. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children i Italy. *Ital J Ped* 2021; 47: 198
3. Bacharier LB, Cohen R, Schweiger T, et al. Determinants of asthma after severe respiratory syncytial virus bronchiolitis. *J Allergy Clin Immunol* 2012 ;130 :91-100
4. Baraldi E, Checcucci Lisi G, Costantino C, et al. RSV disease in infants and young children: can we see a brighter future? *Human Vacines & Immunotherapeutics* 2022;
5. Barbati F, Moriondo M, Pisano L, et al. Epidemiology of respiratory syncytial virus-related hospitalization over-5-year period in Italy: evaluation of seasonality and age distribution before vaccine introduction. *Vaccine* 2022 ;8 :15
6. Bergeron HC, Tripp RA. Breakthrough therapy designation of nirsevimab for the prevention of lower respiratory tract illness caused by respiratory syncytial virus infections (RSV). *Expert Opinion on Investigational Drugs* 2021;31 :23-29
7. Bont I, Olivier C, Herting E, et al. The assessment of future RSV immunizations: how to protect all infants? *Front Pediatr* 2022; 10 :981741
8. Bozzola E, Ciarlito C, Guolo S, et al. Respiratory syncytial virus interventions in infancy: the acute hospitalization cost. *Front Pediatr* 2021; 8: 594898
9. Domachowske J, Madhi S, Simoes E et al. MEDELEY Study Group. Safety of Nirsevimab for RSV in infants with heart or lung disease or prematurity. *N Engl J Med* 2022; 386 :9
10. Eisenhut M. Extrapulmonary manifestations of severe respiratory syncytial virus infection- a systematic review. *Crit Care* 2006 ;10:R107
11. Frassanito A, Nenna R, Arima S, et al. Modifiable intervention of factors that predispose term infants to bronchiolitis but bronchiolitis itself predispose to respiratory sequelae. *Pediatr Pulmonol* 2022; 57 :640-647

Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici della profilassi dell'infezione del virus respiratorio sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali

12. 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
13. Hammitt LL, Dagan R Yuan Y, et al. MELODY Study Group. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med* 2022; 386 :837-836
14. Hodgson D, Koltai M, Krauer F, et al. Optimal respiratory syncytial virus intervention programmes using Nirsevimab in England and Wales. *Vaccine* 2022; 40 :7151-7157
15. Johannesen CK, van Wijhe M, Tong S, et al. Age-specific estimates of respiratory syncytial virus-associated hospitalization in 6 European countries: a time series analysis. *JID* 2022; 226 :S29-37
16. Li Y, Wang X, Blau D, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis *Lancet* 2022; 399:2047-2064
17. Lively JY, Curns AT, Weinberg Ga et al. Respiratory syncytial virus: associated outpatient visits among children younger than 24 months. *J Pediatr Infect Dis Soc* 2019; 8 :284-286
18. Martinon-Torres F, Carmo M, Platero L, et al. Clinical ed economic burden of respiratory syncytial virus in Spanish children: the BARI study. *BMC Infect Dis* 2022 ;22 :759
19. Mazur NI, Higgins D, Nunes MC et al. Respiratory Syncytial Network (ResViNET) Foundation. The respiratory syncytial virus vaccine landscape: lessons from the graveyard and promising candidates. *Lancet Infect Dis* 2018; 18 :e295-311.
20. Manti S, Staiano A, Orfeo L, et al. UPDATE-2022 Italian guidelines on the I of bronchiolitis in infants. *Ital J Pediatr* 2023; 49 :19
21. McLaughlin JM, Khan F, Schmitt HJ, et al. Respiratory syncytial virus associated hospitalization rates among US infants: a systematic review and meta-analysis. *J Infect Dis* 2022; 225 :1100-1101
22. Mejias A, Rodriguez-Fernández R, Oliva S, et al. The journey of respiratory syncytial vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 2022.
23. Meissner HC. Viral bronchiolitis in children. *N Engl J Med* 2016; 374 :62-72

Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici della profilassi dell'infezione del virus respiratorio sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali

24. Mitchell I, Defoy I, Grubb E. Burden of respiratory syncytial virus hospitalizations in Canada. *Canadian Respiratory Journal* 2017; 45:1302
25. Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, et al. Global burden of acute lower respiratory tract infections due to respiratory syncytial virus in young children: a systematic review and meta-analysis. *Lancet* 2010; 375 :1545-1555
26. Pellegrinelli L, Galli C, Bubba L, et al. Respiratory syncytial virus in influenza-like illness cases: epidemiology and molecular analyses of four consecutive winter seasons in Lombardy (Northern Italy). *J Med Virol* 2021; 92 :2999-3006
27. Ruckwardt TJ, Morabito KM, Graham BS. Immunological lessons from respiratory syncytial virus vaccine development. *Immunity* 2019 ;51 :429-442
28. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis *Lancet* 2006 ;368 :312-322
29. Simoes E, Madhi S, Muller WJ et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomized controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health* 2023;7:180-89
30. Tregoning JS, Schwarze J. Respiratory viral infections in infants: causes, clinical symptoms, virology, and immunology. *Clin Microbiol Rev* 2010; 23 :74-98
31. Zhang S, Akmar L, Bailey F, et al. Cost of Respiratory Syncytial Virus-Associated Acute Lower Respiratory Infection Management in Young Children at the Regional and Global Level: A Systematic Review and Meta- Analysis. *The Journal of Infectious Diseases* 2020; 222 (S7): S680- S687
32. Wang X, Li Y, Vazquez Fernandez L. et al. Respiratory syncytial virus-associated hospital admissions and bed days in children < 5 years of age in 7 European countries. *JID* 2022; 226:S22-8
33. White LJ, Waris M, Cane PA, Nokes DJ. The transmission dynamics of groups A and groups B human respiratory syncytial virus (hRSV) in England & Wales and Finland: seasonality and cross protection. *Epidemiol Infect* 2005 ;133 :279-289

Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici della profilassi dell'infezione del virus respiratorio sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali

34. Wingert A, Pillay J, Moore DL, et al. Burden of illness in infants and young children hospitalized for respiratory syncytial virus: a rapid review. *Can Commun Dis Rep* 2021 ;47 :381-396

SITOGRAFIA

- 1) European Medicine Agency. RCP Beyfortus (Nirsevimab) EMA/776857/2022 EMEA/H/C/005304Corr. An overview of Beyfortus and why it is authorised in the EU First published: 15/11/2022, last updated: 30/01/2023 https://www.ema.europa.eu/en/documents/overview/beyfortus-epar-medicine-overview_en.pdf (ultimo accesso 11 Aprile 2023)
- 2) MHRA Public assessment report. National procedure. Nirsevimab PLGB 17901/0370-0371 https://mhraproducts4853.blob.core.windows.net/docs/443df008bc6d2a6dceb2d9c25bfc9e631719306_ (ultimo accesso 11 Aprile 2023)
- 3) Board Calendario per la vita e Società Italiana Neonatologia posizione su anticorpo monoclonale per prevenzione malattie da virus respiratorio sinciziale nel neonato https://sip.it/wp-content/uploads/2023/02/Position-Paper_Anticorpo-monoclonale-per-VRS.pdf (ultimo accesso 11 Aprile 2023)
- 4) Società Italiana di Neonatologia. Raccomandazioni sulla profilassi dell'infezione da virus respiratorio sinciziale (VRS) con palivizumab. Ed 2015 <https://blog.sin-neonatologia.it/wp-content/uploads/2020/05/Raccomandazioni-sulla-profilassi-dellinfezione-da-virus-respiratorio-sinciziale-VRS-con-il-Palivizumab.pdf> (ultimo accesso 11 Aprile 2023)
- 5) Quaderni del Ministero della Salute. Vaccinazioni: stato dell'arte, falsi miti e prospettive. Il ruolo chiave della prevenzione n. 27 2017 http://www.quadernidellasalute.it/imgs/C_17_pubblicazioni_2586_allegato.pdf (ultimo accesso 11 Aprile 2023)
- 6) WHO. Vaccines and immunization https://www.who.int/health-topics/vaccines-and-immunization#tab=tab_1 (ultimo accesso 11 Aprile 2023)
- 7) Ministero della Salute. Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2023-2025 <https://www.quotidianosanita.it/allegati/allegato1679488094.pdf> (ultimo accesso 24 Aprile 2023)
- 8) Missione Prevenzione. Il valore della protezione per tutti. Sanofi

Impatto sugli aspetti organizzativi ed economici della profilassi dell'infezione del virus respiratorio sinciziale con nuovi anticorpi monoclonali

<https://www.missioneprevenzione.it/prevenzione/il-valore-della-vaccinazione>

(ultimo accesso 24 Aprile 2023)

9) Antimicrobial Resistance in the EU/EEA. A One Health Response, 2022.

<https://www.ecdc.europa.eu/sites/default/files/documents/antimicrobial-resistance-policy-brief-2022.pdf> (ultimo accesso 24 Aprile 2023)

10) La Xunta de Galicia: La sanidad gallega será la primer del mundo en incorporar la vacuna contra el virus respiratorio sincizial

https://www.xunta.gal/notas-de-prensa/-/nova/78178/sanidad-gallega-sera-primera-del-mundo-incorporar-vacuna-contra-virus-respiratorio?langId=es_ES

(ultimo accesso 24 Aprile 2023)

11) El País: Cataluña vacunará a los bebés contra el virus de la bronquiolitis

<https://elpais.com/espana/catalunya/2023-03-17/cataluna-vacunara-a-los-bebes-contra-el-virus-de-la-bronquiolitis.html> (ultimo accesso 24 Aprile 2023)

12) El Español: Madrid y Galicia anuncian que inocular la VRS infantil en otoño. El Ministerio de Sanidad está estudiando en su ponencia de vacunas la posibilidad de incluir el antígeno en el calendario nacional

https://www.elespanol.com/espana/20230316/vacunas-madrid-galicia-anuncian-inocularan-vrs-infantil/748675528_0.html (ultimo acceso 24 Aprile 2023)

