

### EFFICACIA DI NIRSEVIMAB NELLA PREVENZIONE DEL VRS: SFIDE E PROSPETTIVE DI EQUITÀ

La profilassi con il nirsevimab, anticorpo monoclonale contro il virus respiratorio sinciziale (VRS), è giunta in Italia alla seconda stagione di utilizzo. I dati di copertura dell'immunoprofilassi sono stati mediamente dell'80% e le evidenze accumulate, sia dagli iniziali *trial* clinici (RCT) che dai successivi studi *real-world*, confermano un'elevata efficacia nel ridurre le ospedalizzazioni per VRS, con un buon profilo di sicurezza e una durata di protezione di circa 5-6 mesi, cioè per tutta la stagione epidemica.

Una recente metanalisi<sup>1</sup>, che ha incluso 27 studi *real-world*, ha dimostrato che nei bambini 0-12 mesi la profilassi con nirsevimab è associata a una riduzione dell'83% del rischio di ospedalizzazione per VRS, dell'81% dei ricoveri in terapia intensiva (TI) e del 75% delle infezioni delle basse vie respiratorie. L'estensione dello studio clinico controllato (RCT) HARMONY<sup>2</sup> ha dimostrato come questi livelli di efficacia si mantengano sostanzialmente immutati fino a 180 giorni. Successivi studi *real-world* hanno evidenziato come il livello di anticorpi circolanti subisca un progressivo calo, con una emivita di circa 70 giorni, anche se questo calo corrisponde solo a un lieve aumento del rischio di ospedalizzazione o altre forme di infezione severa<sup>3</sup>.

Un dato emergente, osservato nel recente studio condotto in Catalogna<sup>4</sup> e già ipotizzato anche dal RCT HARMONIE<sup>2</sup>, suggerisce un possibile beneficio indiretto sulla riduzione di ricoveri per infezioni respiratorie non-VRS, soprattutto nella seconda stagione di utilizzo. Ciò potrebbe indicare che prevenire un'infezione grave precoce da VRS riduce la fragilità respiratoria nei mesi successivi, ipotesi particolarmente promettente da approfondire in ulteriori studi di popolazione.

Recentemente sono emersi anche importanti fattori di rischio residuo, come la prematurità<sup>5</sup> e la presenza di fratelli conviventi<sup>6</sup>, che sembrano mantenere una certa suscettibilità nonostante la profilassi. Questi aspetti potranno, in futuro, contribuire a definire sottogruppi candidati a strategie combinate o potenziate.

Il vero problema che ha caratterizzato la prima stagione 2023-24 della profilassi con nirsevimab in Italia è stato quello organizzativo con forti disomogeneità tra le Regioni nelle strategie di implementazione, nelle tempistiche e nei modelli organizzativi<sup>7,8</sup>. Nella Regione Lazio un'analisi prospettica ha dimostrato nella stagione 2024-25 un'efficacia della profilassi rispetto alla precedente stagione del 43% nel ridurre le ospedalizzazioni, ma con un alto impatto per i neonati che hanno eseguito l'immunizzazione in ospedale prima della dimissione (-82,7%) rispetto ai bambini che è stato necessario richiamare (-29%)<sup>9</sup>. Simili risultati in un confronto multicentrico tra quattro città italiane<sup>10</sup>, dove le regioni con attivazione precoce e organizzata hanno osservato una drastica riduzione di ricoveri e accessi in TI, rispetto a chi ha adottato schemi tardivi o frammentati.

Anche nell'attuale stagione 2025-26 l'Italia risulta essere circa l'unica nazione in Europa che non ha adottato una chiara politica di prevenzione dell'infezione da VRS "nazionale"<sup>11</sup>. Solo il 5 novembre 2025 l'Intesa in Conferenza Stato Regioni ha proposto la somministrazione dell'anticorpo monoclonale nirsevimab ai neonati a partire da ot-

tobre sino a marzo (da fare prima della dimissione dall'ospedale per i nuovi nati), inclusi quelli nati nei 100 giorni precedenti (che dovranno essere richiamati), oltre ai soggetti fragili sotto i 24 mesi e la vaccinazione delle donne in gravidanza tra la 24<sup>a</sup> e la 36<sup>a</sup> settimana, "in grado di trasmettere al neonato una protezione efficace per tutta la prima stagione epidemica". Questo a stagione iniziata e con la proposta della vaccinazione in gravidanza senza dire che questa misura di prevenzione dovrebbe essere un'alternativa all'uso del nirsevimab. Gli studi disponibili mostrano che la vaccinazione materna riduce le ospedalizzazioni VRS del 55-68%<sup>12</sup>, ma non esistono studi comparativi diretti tra vaccino materno e nirsevimab né analisi di costo-efficacia della strategia combinata. L'unico Paese ad aver sperimentato l'approccio integrato è la Francia, ma con protocolli di ricerca strutturati.

È stata inoltre criticata da più parti la proposta di eseguire un richiamo "solo" per i bambini nati nei 100 giorni prima la data del primo ottobre, considerando che alcune regioni (non tutte) hanno cercato, nella stagione 2024-25, di richiamare i bambini nati dal 1° aprile, cosa che, come politica adottata nell'attuale stagione 2025-26, riguarderebbe tutte le regioni, anche se le modalità definite organizzative non sono sufficientemente note.

Di fatto crediamo che quelli che devono essere i principi prioritari da discutere per una scelta "Nazionale", da decidere una volta per tutte ora e non a novembre 2026 per la nuova stagione(!) (visto che è già per molti aspetti tardi per la stagione in corso), riguardano:

- la chiarezza, non lasciata a scelte "regionali", tra uso della vaccinazione in gravidanza, solo nirsevimab, strategia combinata;
- la prospettiva di una strategia combinata che richiede chiare evidenze di maggiore efficacia, rivolte magari a specifiche popolazioni ad alto rischio, che sono tutte da definire e che dovrebbero rientrare in progetti di formale ricerca-studio-intervento, con una doverosa valutazione costo-efficacia;
- il nirsevimab dovrebbe avere un target di priorità nei primi 8 mesi di vita (sono la stragrande maggioranza dei casi gravi di bronchiolite che richiedono l'ospedalizzazione)<sup>13</sup> e le categorie a rischio;
- l'estensione del nirsevimab ai nati da aprile (o giugno) a settembre deve essere uniforme e capace di raggiungere la popolazione con precisi modelli organizzativi che non devono lasciare nulla al caso o a scelte volontarie di adesione nell'immunoprofilassi da parte degli operatori sanitari: dove si fa? la disponibilità e i tempi somministrazione sono uniformi? con che sistemi informativi in grado di raggiungere i genitori in modo efficiente ed efficace? Questo per cercare di evitare il più possibile le disuguaglianze documentate, anche a livello internazionale, nel raggiungere determinati gruppi di popolazione<sup>14</sup>.

È noto, come dimostrato dallo studio condotto nella regione Lazio<sup>9</sup> (e non solo), che il richiamo per la somministrazione del nirsevimab rischia di avere basse adesioni se non si adottano misure diffuse e capaci nell'informazione delle famiglie, con un ruolo determinante dei pediatri di famiglia e degli stessi social media. Un recente studio condotto

in Catalonia (con due anni di esperienza) riporta che in una valutazione per mese di nascita, il numero di neonati da immunizzare e il costo erano più bassi nei neonati nati poco prima del picco epidemico di VRS, con un impatto che diminuiva gradualmente per le nascite precedenti o successive<sup>15</sup>.

Modelli organizzativi efficaci (come quello della Toscana<sup>16</sup>) dimostrano che l'alto tasso di adesione è raggiungibile, ed associato a riduzioni significative di ricoveri ordinari e in TI (-82% e -85% rispettivamente), rispetto a Regioni dove il modello applicato ha saputo raggiungere fasce più limitate di popolazione.

In conclusione, il nirsevimab funziona, e funziona bene. Il problema attuale non è però l'efficacia, ma come garantire un accesso equo, precoce e uniforme, evitando che la prevenzione diventi un privilegio geografico. La pediatria italiana ha l'esperienza e i dati per guidare questa riflessione. Serve ora una visione nazionale, sostenibile e lontana da logiche frammentate.

L'innovazione farmacologica nelle politiche di ricerca, garanzia di disponibilità, monitoraggio, deve vedere l'età pediatrica al centro, con una visione «democratica» e lontana da conflitti di interesse, che cerchi di non escludere alcuno/nessuno, seguendo i principi di efficacia, sicurezza e costi sostenibili. In questa prospettiva, Franco Panizon ha saputo esprimere con parole migliori delle nostre quello che questo editoriale intende sottolineare: «Il progresso non può essere "il bene per me", e nemmeno "il bene per noi, oggi". Deve avere dentro di sé un'idea realizzabile di "bene per tutti", per oggi, ma ancora di più per domani».

### Bibliografia

1. Sumsuzzman DM, Wang Z, Langley JM, Moghadas SM. Real-world effectiveness of nirsevimab against respiratory syncytial virus disease in infants: a systematic review and meta-analysis. *Lancet Child Adolesc Health* 2025;9(6):393-403. doi: 10.1016/S2352-4642(25)00093-8
2. Munro APS, Drysdale SB, Cathie K, et al HARMONIE Study Group. 180-day efficacy of nirsevimab against hospitalisation for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants (HARMONIE): a randomised, controlled, phase 3b trial. *Lancet Child Adolesc Health* 2025;9(6):404-12. doi: 10.1016/S2352-4642(25)00102-6.
3. Barbas Del Buey JF, Íñigo Martínez J, Gutiérrez Rodríguez MÁ, et al. 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;12:1441786. doi: 10.3389/fpubh.2024.1441786.
4. Parada-Ricart E, Lledó-Gras N, Aragonès-Zabalza D, et al. Impact of Nirsevimab in Its Second Season on Respiratory Syncytial Vi-

rus and Non-RSV Admissions in Children Under 5. *Pediatr Infect Dis J* 2025 Nov 20. doi: 10.1097/INF.0000000000005059.

5. Cocchi E, Bloise S, Lorefice A, et al Multicentre study on nirsevimab: Bayesian analysis reveals persisting risk for preterm infants. *BMJ Paediatr Open* 2025;9(1):e003665. doi: 10.1136/bmjpo-2025-003665.

6. Cocchi E, Bloise S, Lorefice A, et al. Nirsevimab Prophylaxis and Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations Among Infants. *JAMA Netw Open* 2025;8(11):e2544679. doi: 10.1001/jama-networkopen.2025.44679.

7. Marchetti F. La profilassi dell'infezione da virus respiratorio sinciziale: dal dire al fare? *Medico e Bambino* 2024;43(4):211-2 doi: 10.53126/MEB43211.

8. Ceconi V, Guarino A, Russo R, Badolato R e le sezioni regionali SIP. Virus Respiratorio Sinciziale: strategia di prevenzione universale della bronchiolite nelle regioni italiane. *Pediatria* 2025;3:10-12.

9. Villani A, Antilici L, Musolino AMC, et al. RSV bronchiolitis: a disease only for those who do not receive prophylaxis. *Eur J Pediatr* 2025;184(7):437. doi: 10.1007/s00431-025-06275-6.

10. Aricò MO, Accomando F, Trotta D, et al. Uneven Implementation of Nirsevimab Prophylaxis Resulted in Non-Uniform Reductions in RSV-Related Hospitalizations in Italy. *Infect Dis Rep* 2025;17(5):115. doi: 10.3390/idr17050115.

11. European Centre for Disease Prevention and Control. Rapid scientific advice on protecting infants against respiratory syncytial virus disease for the European 2025/26 winter season - November 2025. Stockholm: ECDC, 2025.

12. Scott J, Abers MS, Marwah HK, et al. Updated Evidence for Covid-19, RSV, and Influenza Vaccines for 2025-2026. *N Engl J Med* 2025 Oct 29. doi: 10.1056/NEJMs2514268.

13. Wildenbeest JG, Bont L, Cianci D, et al BRICE Study Group. Impact of RSV hospitalization on healthcare costs, caregivers' productivity loss, and quality of life in children ≤ 2 years old in five European countries. *Eur J Pediatr* 2025;184(11):716. doi: 10.1007/s00431-025-06460-7.

14. Bonnel M, Perrella B, Vaux S, et al. Adherence to the nirsevimab immunization campaign: analysis of sociodemographic and medico-economic influences-single-centre prospective cohort study in France. *Eur J Pediatr* 2025;184(12):736. doi: 10.1007/s00431-025-06581-z.

15. Pastor-Barriuso R, Núñez O, Monge S. Nirsevimab Effectiveness Study Collaborators. Infants needed to immunise with nirsevimab to prevent one RSV hospitalisation, Spain, 2023/24 season. *Euro Surveill* 2025;30(6):2500040. doi: 10.2807/1560-7917.ES.2025.30.6.2500040.

16. Nieddu F, Vignoli M, Ferraro E, et al. Public health impact of nirsevimab and reduction of RSV hospitalisation in all infants: early real-world data from Tuscany (Italy) in the 2024-25 RSV season. *Eur J Pediatr* 2025;184(11):728. doi: 10.1007/s00431-025-06588-6.

**Federico Marchetti, Enrico Cocchi**

UOC di Pediatria e Neonatologia, Ospedale di Ravenna,  
Dipartimento Scienze Mediche e Chirurgiche (DIMEC),  
Università di Bologna