



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO PER GLI AFFARI REGIONALI E LE
AUTONOMIE

Ufficio III - Coordinamento delle attività della segreteria della
Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni
e le Province autonome di Trento e Bolzano

Servizio: "Sanità, lavoro e politiche sociali"

Codice sito: 4.10/2024/90CSR

Presidenza del Consiglio dei Ministri

DAR 0016318 P-4.37.2.10
del 16/10/2024



55189613

Al Ministero dell'economia e delle finanze

- Gabinetto

ufficiodigabinetto@pec.mef.gov.it

- Dipartimento della Ragioneria Generale
dello Stato - Coordinamento delle attività
dell'Ufficio del Ragioniere generale dello
Stato

rgs.ragionieregenerale.coordinamento@pec.mef.gov.it

Al Presidente della Conferenza delle
Regioni e delle Province autonome c/o
CINSEDO

conferenza@pec.regioni.it

All'Assessore della Regione Emilia-
Romagna

Coordinatore Commissione salute

sanita@postacert.regione.emilia-romagna.it

All'Assessore della Regione Piemonte
Coordinatore Vicario Commissione salute

commissione.salute@cert.regione.piemonte.it

All'Assessore della Regione Lombardia
Vice-Coordinatore Commissione salute
welfare@pec.regione.lombardia.it

Ai Presidenti delle Regioni e delle Province
autonome di Trento e Bolzano
(CSR PEC LISTA 3)

Al Ministero della salute

- Gabinetto

gab@postacert.sanita.it

- Dipartimento della prevenzione, della
ricerca e delle emergenze sanitarie
dip.prevenzione@postacert.sanita.it

- Dipartimento della programmazione, dei
dispositivi medici, del farmaco e delle
politiche in favore del Servizio sanitario
nazionale

dip.programmazione@postacert.sanita.it

E, p.c.



Presidenza del Consiglio dei Ministri

DIPARTIMENTO PER GLI AFFARI REGIONALI E LE
AUTONOMIE

*Ufficio III - Coordinamento delle attività della segreteria della
Conferenza permanente per i rapporti tra lo Stato, le Regioni
e le Province autonome di Trento e Bolzano*

- Ex Direzione generale della
programmazione sanitaria
dgprog@postacert.sanita.it
- Ex Direzione generale della prevenzione
sanitaria
dgprev@postacert.sanita.it

Oggetto: 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 "Attività per l'accesso universale dei neonati all'immunizzazione passiva contro il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS)".

Si trasmette il documento indicato in oggetto, acquisito al prot. DAR 16291 in data 16 ottobre 2024. Si chiede alle Regioni e al MEF di voler far pervenire il proprio assenso tecnico.

La documentazione è disponibile sul sito: www.statoregioni.it con il codice sito: 4.10/2024/90.

Il Dirigente del Servizio
Dr.ssa Antonella Catini

DOTT. DA CARISI


PSC



Ministero della Salute

UFFICIO DI GABINETTO

Ministero della Salute
 GAB
 0014467-P-15/10/2024
 I.S.I.a/2



679818193

Presidenza del Consiglio dei Ministri
 DAR 0016291 A-4.37.2.10
 del 16/10/2024



55179433

Al Segretario della Conferenza permanente
 per i rapporti tra lo Stato, le Regioni e le
 Province autonome di Trento e Bolzano
Cons. Paola D'Avena

Al Segretario generale della Conferenza
 delle Regioni e delle Province autonome di
 Trento e Bolzano
Avv. Alessia Grillo

e, p.c.

Al Capo Dipartimento della prevenzione,
 della ricerca e delle emergenze sanitarie
Dott.ssa Maria Rosaria Campitiello

Al Capo del Dipartimento della
 programmazione, dei dispositivi medici,
 del farmaco e delle politiche in favore del
 Servizio sanitario nazionale del Ministero
 della Salute
Prof. Francesco Mennini

Al Direttore della ex Direzione generale
 della programmazione sanitaria
Prof. Americo Cicchetti

Al Direttore della ex Direzione generale
 della prevenzione sanitaria
Dott. Francesco Vaia

OGGETTO: Anticorpo monoclonale nirsevimab-Beyfortus. Proposta Intesa da adottare, 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 "Attività per l'accesso universale dei neonati all'immunizzazione passiva contro il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS)"

Si trasmette in allegato il provvedimento in oggetto per l'inserimento all'ordine del giorno della seduta del 17 ottobre p.v. della Conferenza Stato-Regioni.
 Nel ringraziare si segnala l'urgenza.

IL CAPO DI GABINETTO
Dott. Marco Mattei



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 "Attività per l'accesso universale dei neonati all'immunizzazione passiva contro il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS)"

LA CONFERENZA PERMANENTE PER I RAPPORTI TRA LO STATO, LE REGIONI E LE
PROVINCE AUTONOME DI TRENTO E BOLZANO

Nella odierna seduta del2024:

VISTO l'articolo 8, comma 6, della legge 5 giugno 2003, n. 131, il quale prevede la possibilità per il Governo di promuovere, in sede di Conferenza Stato-Regioni, la stipula di intese dirette a favorire l'armonizzazione delle rispettive legislazioni o il raggiungimento di posizioni unitarie o il conseguimento di obiettivi comuni;

VISTO il decreto del Presidente del Consiglio dei ministri del 12 gennaio 2017, recante "Definizione e aggiornamento dei livelli essenziali di assistenza, di cui all'articolo 1, comma 7, del decreto legislativo 30 dicembre 1992, n. 502" con particolare riferimento all'Allegato 1;

VISTA l'Intesa sancita da questa Conferenza nella seduta del 10 luglio 2014 concernente "il nuovo Patto per la Salute 2014-2016" (Rep. Atti n. 82/CSR);

VISTA l'Intesa sancita da questa Conferenza nella seduta del 13 novembre 2014 sul documento recante "Piano Nazionale per la Prevenzione per gli anni 2014-2018" (Rep. Atti n. 156/CSR);

VISTA l'Intesa sancita da questa Conferenza nella seduta del 19 gennaio 2017 sul documento recante "Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2017-2019" (Rep. Atti n. 10/CSR);

VISTO il Piano d'Azione Europeo per le Vaccinazioni 2015-2020 (EVAP) dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS), che rappresenta l'adattamento del Piano Globale per le Vaccinazioni (*Global Vaccine Action Plan 2011-2020*, GVAP) nella Regione Europea dell'OMS, approvato dall'Assemblea Mondiale della Sanità con la Risoluzione WHA65.17;

VISTA l'Agenda per l'Immunizzazione 2030 (IA2030: *A Global Strategy to Leave No One Behind*), strategia globale promossa dall'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) e approvata durante la 73^a Assemblea Mondiale della Sanità volta a garantire un accesso equo e un maggiore utilizzo dei vaccini, sia esistenti che di nuova generazione, lungo tutto il corso della vita;

VISTA l'Agenda Europea dell'OMS sull'Immunizzazione 2030 (*European Immunization Agenda 2030 - EIA2030*) approvata dal Comitato Regionale per l'Europa dell'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) durante la sua 71^a sessione, che mira a garantire che entro il 2030 tutte le persone nella regione europea dell'OMS abbiano accesso ai vaccini essenziali, promuovendo la salute pubblica e riducendo le disuguaglianze;

VISTA l'Intesa sancita da questa Conferenza nella seduta del 2 agosto 2023 sul documento recante "Piano nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) 2023-2025" e sul documento recante "Calendario Nazionale Vaccinale", pubblicata G.U. Serie Generale n. 194 del 21 agosto 2023 (Rep. Atti n. 193/CSR)

VISTA l'Intesa sancita da questa Conferenza nella seduta del 18 dicembre 2019 concernente "il nuovo Patto per la Salute" per gli anni 2019-2021" (Rep. Atti n. 209/CSR);

VISTA l'Intesa sancita da questa Conferenza nella seduta del 6 agosto 2020 sul documento recante "Piano nazionale della prevenzione 2020-2025" (Rep. Atti n. 127/CSR);

VISTO il decreto legge 29 dicembre 2022, n. 198, convertito con modificazioni dalla legge 24 febbraio 2023, n. 14, recante "Disposizioni urgenti in materia di termini legislativi" e, in particolare l'art. 4, comma 7-bis che concernente la proroga del Patto per la salute 2019-2021, fino all'adozione di un nuovo documento di programmazione sanitaria;

VISTA la Scheda n. 12 del Patto per la Salute 2019 – 2021, approvato il 18 dicembre 2019 con Intesa in Conferenza Stato, Regioni e Province Autonome, concernente la Prevenzione, per la quale, tra l'altro, Governo e Regioni hanno convenuto di implementare gli investimenti in promozione della salute e prevenzione, quali elementi cruciali per lo sviluppo della società e la tutela della salute, favorendo l'integrazione delle politiche sanitarie e il raccordo funzionale con gli strumenti di pianificazione nazionale, convenendo, inoltre, secondo i principi della "Salute in tutte le politiche" e in collegamento con gli indirizzi internazionali in materia di prevenzione (Agenda 2030), sulla necessità di garantire equità e contrasto alle disuguaglianze di salute, e, tra l'altro, di rafforzare l'attenzione ai gruppi fragili, anche ponendo in atto interventi basati su evidenze di costo efficacia, equità e sostenibilità, finalizzati alla promozione di stili di vita sani e alla rimozione dei fattori di rischio correlati alle malattie croniche non trasmissibili;

VISTA la nota del 27 marzo 2024, prot. n. 9486, della ex Direzione Generale della Prevenzione Sanitaria del Ministero della Salute, trasmessa, tra gli altri, agli Assessorati alla Sanità delle Regioni e delle Province Autonome, relativa alle "Misure di prevenzione e immunizzazione contro il virus respiratorio sinciziale (VRS)", la quale indica tra le strategie di prevenzione, oltre alle misure di protezione personale non farmacologiche raccomandate dall'ECDC (Centro europeo per la prevenzione e il controllo delle malattie), *la disponibilità di vaccini e anticorpi monoclonali, tra cui palivizumab (SYNAGIS), destinato ai nati pretermine e ai bambini ad alto rischio, e nirsevimab (BEYFORTUS), rivolto a neonati e bambini nella prima infanzia, nonché due vaccini, di cui uno ricombinante adiuvato, destinato agli adulti (AREXVY), e uno ricombinante bivalente, destinato sia agli adulti che alle donne in gravidanza (ABRYSVO)*, stante che tale virus rappresenta la principale causa di bronchiolite e ospedalizzazione nei bambini sotto l'anno di vita;

VISTO il parere reso dal NITAG nella seduta del 3 luglio 2024 circa l'introduzione dell'anticorpo monoclonale nirsevimab nel calendario nazionale di immunizzazione con offerta attiva a tutti i nuovi nati;

CONSIDERATO che l'anticorpo monoclonale nirsevimab, destinato a neonati e bambini nella prima infanzia, risulta classificato in fascia "C" ai sensi del decreto del Ministro della salute 2 agosto 2019, recante "Criteri e modalità con cui l'Agenzia Italiana del Farmaco determina, mediante negoziazione, i prezzi dei farmaci rimborsati dal Servizio Sanitario Nazionale", pubblicato nella Gazzetta Ufficiale n. 185 del 24 luglio 2020;

VISTA la legge 30 dicembre 2004, n. 311, recante "Disposizioni per la formazione del bilancio annuale e pluriennale dello Stato" (legge finanziaria 2005) e, in particolare l'art. 1, comma 174, che preclude alle regioni sottoposte ai piani di rientro dal disavanzo sanitario di erogare prestazioni non obbligatorie;

VISTA la nota della Regione Emilia-Romagna, Coordinamento Commissione Salute del 30 settembre 2024 con la quale viene segnalato che *le tempistiche dettate dalla imminente fase epidemica..... indicano la*

necessità da parte di tutte le regioni di disporre quanto prima delle dosi necessarie dell'anticorpo monoclonale Nirsevimab-Beyfortus, utilizzato per la prevenzione delle infezioni di VRS in età pediatrica al fine di limitare le complicanze e i ricoveri ospedalieri, nonché viene chiesto di valutare la possibilità di attribuire la rimborsabilità ai farmaci di fascia C acquistati dagli enti del SSN per esigenze di salute pubblica;

PRESO ATTO della richiesta di parere inviata dal Dipartimento della Prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie all'Istituto Superiore di Sanità e al NITAG in merito alla sussistenza di "esigenze di salute pubblica", con riferimento a quanto rappresentato dalla Commissione salute delle Regioni;

VISTO il parere positivo espresso dal NITAG nella seduta del 10 ottobre 2024 circa la sussistenza di esigenze di sanità pubblica in merito alla prevenzione delle malattie causate dal virus respiratorio sinciziale nella popolazione pediatrica;

VISTO altresì il parere positivo espresso dall'Istituto Superiore di Sanità in data 14 ottobre 2024;

PRESO ATTO della nota del Coordinamento Interregionale Area Prevenzione Sanità Pubblica n. 530704 del 15 ottobre 2024 che ha concordato una cessione solidale del quinto d'obbligo da parte delle Regioni/PPAA che hanno già concluso la gara dell'anticorpo monoclonale nirsevimab, *al fine di soddisfare il fabbisogno delle Regioni sprovviste di anticorpo monoclonale per l'offerta dei nuovi nati fino a dicembre p.v. e verosimilmente ai bambini nati a partire dal mese di agosto 2024 e i bambini con fattori di rischio;*

RITENUTO NECESSARIO definire una specifica azione programmatica, alla luce dell'esigenza di salute pubblica derivante dall'evoluzione epidemica in corso, volta a garantire ai sensi degli artt. 32 e 2 Cost. equità di accesso alle cure, rimuovendo le disuguaglianze di salute nell'ambito terapeutico in esame, considerando l'accesso alla prestazione sanitaria in argomento finalizzata alla prevenzione di neonati e bambini nella prima infanzia durante la loro prima stagione;

VISTA la nota DAR n....., con la quale l'Ufficio di Segreteria di questa Conferenza ha diramato alle Regioni e Province Autonome di Trento e Bolzano il provvedimento in argomento;

RITENUTO di provvedere alle attività previste dal presente progetto a valere sulle risorse del Fondo sanitario nazionale destinate alla realizzazione di specifici obiettivi del Piano sanitario nazionale, ai sensi dell'articolo 1, comma 34, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, per l'anno 2024;

CONSIDERATO che, nel corso dell'odierna seduta di questa Conferenza, le Regioni hanno espresso avviso favorevole al perfezionamento dell'intesa sul provvedimento in esame;

ACQUISITO, nell'odierna seduta di questa Conferenza, l'assenso del Governo, delle Regioni e delle Province autonome di Trento e Bolzano;

SANCISCE INTESA

- a) ai sensi dell'art. 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 "Attività per l'accesso universale dei neonati all'immunizzazione passiva contro il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS)", avente ad oggetto la produzione di evidenze in merito all'individuazione delle percentuali di adesione al programma di immunizzazione, attraverso l'uso dei monoclonali, alle modalità organizzative che le regioni

adotteranno e alla spesa mensile e complessiva registrata, che allegato al presente atto, ne costituisce parte integrante;

- b) all'attuazione della presente Intesa, volta a favorire il raggiungimento di posizioni unitarie o il conseguimento di obiettivi comuni, si provvede mediante apposito stanziamento di 50 milioni di euro a valere sulle risorse del Fondo sanitario nazionale destinate alla realizzazione di specifici obiettivi del Piano sanitario nazionale, ai sensi dell'articolo 1, comma 34, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, per l'anno 2024;
- c) alla ripartizione del finanziamento in parola si provvederà con successiva intesa sulla base delle spese effettuate dalle regioni per il solo acquisto dei prodotti, ferma restando l'attivazione del monitoraggio della spesa funzionale ad assicurare le successive valutazioni politiche del Governo in ordine alla congruità delle risorse a disposizione.

Allegato Tecnico all'Intesa Stato-Regioni del

Attività per l'accesso universale dei neonati all'immunizzazione passiva contro il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS)

1. Premessa

L'immunizzazione passiva contro il virus respiratorio sinciziale (RSV) per i neonati è diventata una priorità crescente in sanità pubblica, soprattutto alla luce delle recenti innovazioni tecnologiche. L'RSV è una delle principali cause di infezioni respiratorie gravi nei bambini al di sotto dei due anni, con conseguenze potenzialmente fatali per i neonati e i prematuri. Recentemente, l'introduzione di nuovi anticorpi monoclonali, come nirsevimab, ha rappresentato un passo avanti decisivo. Questi anticorpi offrono una protezione prolungata, rendendo più accessibile ed efficace la prevenzione delle infezioni da RSV.

L'efficacia e la sicurezza di nirsevimab sono state confermate da studi clinici, che dimostrano una riduzione significativa delle ospedalizzazioni correlate all'RSV nei neonati sani e pretermine. Inoltre, il progresso tecnologico ha consentito di superare i limiti delle precedenti terapie, come il palivizumab, che richiedeva somministrazioni mensili. La singola somministrazione di nirsevimab, offerta prima della stagione di picco dell'RSV, facilita la copertura universale, rendendola più sostenibile sia per le famiglie che per i sistemi sanitari.

In questo contesto, garantire l'accesso all'immunizzazione passiva è fondamentale per ridurre l'onere clinico ed economico di ricoveri ospedalieri e complicanze gravi. L'adozione di queste nuove tecnologie è una strategia efficace per tutelare i neonati più vulnerabili, specialmente in una fase in cui i sistemi sanitari globali sono impegnati a contenere le emergenze respiratorie su più fronti.

Il presente allegato tecnico definisce il quadro operativo e finanziario per l'implementazione di un'attività finalizzata all'accesso universale alle prestazioni sanitarie in esame, nonché alla raccolta di evidenze indirizzate al consolidamento – particolarmente sul piano economico-sanitario dell'inserimento nel calendario vaccinale del Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale vigente dell'immunizzazione passiva dei neonati contro il Virus respiratorio sinciziale (VRS).

Nello specifico, quest'attività sarà finalizzata all'accesso universale alle specifiche prestazioni sanitarie per tutti i neonati nati a partire da novembre, inclusa la coorte comprendente i nati nei 100 giorni precedenti, oltre ai soggetti fragili < 24 mesi ed eventuale allargamento progressivo a tutta la coorte 2024 in base all'andamento del progetto.

L'attività sarà finanziata dal recupero delle risorse provenienti dai risparmi ottenuti dai progetti obiettivo già oggetto del riparto del Fondo Sanitario Nazionale (FSN).

Si rimanda all'allegato 1 "analisi di contesto".

2. Finalità

L'attività ha le seguenti finalità:

- Garantire l'accesso a strategie di immunizzazione passiva contro il VRS per i neonati a partire dal mese di novembre e per i nati nei 100 giorni precedenti nelle more dell'aggiornamento del calendario vaccinale

- impatto sui soggetti fragili.
- **Valutazione Intermedia e Finale:** Al termine dei primi 3 mesi di implementazione verrà condotta una valutazione intermedia, seguita da una valutazione finale al termine di un periodo di 6 mesi. I dati raccolti contribuiranno a irrobustire le evidenze di tipo economico-sanitario necessarie per l'inclusione di nuovi vaccini e anticorpi monoclonali nel Calendario Vaccinale del PNPV.

- Offrire le medesime prestazioni ai soggetti < 24 mesi considerati fragili per condizioni mediche specifiche (vedasi criteri palivizumab)
- Irrobustire le evidenze di carattere organizzativo ed economico, al fine di supportare anche per tali profili le decisioni future in merito all'adozione di nuove tecnologie sanitarie, come l'utilizzo di vaccini e anticorpi monoclonali, nel Calendario Vaccinale previsto dal Piano Nazionale Prevenzione Vaccinale 2023-2025 (PNPV).

3. Destinatari

I destinatari dell'attività saranno:

- Neonati nati a partire da novembre e nei 100 giorni precedenti (inclusi).
- Soggetti con età inferiore ai 24 mesi considerati fragili sulla base di specifici criteri medici (criteri per palivizumab)
- eventuale allargamento progressivo a tutta la coorte 2024

4. Tempistiche di Avvio e Durata

L'attività verrà avviata dal mese di novembre a seguito di Intesa in Conferenza Stato Regioni, con la prima coorte che comprenderà i neonati nati nei 100 giorni precedenti a tale data. La durata iniziale sarà di 6 mesi, con possibilità di estensione in base ai risultati ottenuti e alla disponibilità di risorse. L'attività sarà inclusa nel Decreto Ministeriale (DM) di riparto del Fondo Sanitario Nazionale per il 2024, con una dotazione iniziale di 50 milioni di euro, da approvare entro metà novembre 2024.

5. Modello Operativo

- **Coordinamento Nazionale e Regionale:** Il Ministero della Salute coordinerà l'attuazione delle attività a livello nazionale, mentre le Regioni e Province Autonome avranno la responsabilità dell'organizzazione operativa a livello territoriale, garantendo la stretta collaborazione tra i centri vaccinali delle ASL e le U.O. di Ostetricia e di Neonatologia che promuoveranno l'immunizzazione passiva prima della dimissione del neonato dall'ospedale.
- **Coinvolgimento delle Strutture Sanitarie:** sarà compito delle Regioni individuare le strutture sanitarie pubbliche e private accreditate che saranno coinvolte nell'erogazione delle prestazioni previste per i neonati e i soggetti fragili < 24 mesi.
- **Monitoraggio e Raccolta Dati:** Un sistema di monitoraggio continuo sarà attivato per raccogliere dati sull'adesione alle attività, la qualità delle prestazioni erogate e l'efficienza organizzativa. Tali dati saranno essenziali per valutare l'efficacia economica del progetto, con particolare attenzione ai costi di immunizzazione. Le somministrazioni saranno registrate nelle anagrafi regionali vaccinali e comunque comunicate mensilmente (autodichiarazione) al Ministero della Salute.

6. Fonti di Finanziamento

E' individuato un apposito stanziamento di 50 milioni di euro a valere sulle risorse del Fondo sanitario nazionale destinate alla realizzazione di specifici obiettivi del Piano sanitario nazionale, ai sensi dell'articolo 1, comma 34, della legge 23 dicembre 1996, n. 662, per l'anno 2024. Alla ripartizione del finanziamento in parola si provvederà con una intesa sulla base delle spese effettuate dalle regioni per il solo acquisto dei prodotti.

7. Monitoraggio e Valutazione

- **Indicatori di Risultato:** per valutare l'andamento delle attività saranno utilizzati i seguenti criteri:
 - tasso di adesione al programma,
 - copertura vaccinale,

ANALISI DI CONTESTO

Il Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) è un virus respiratorio a RNA, isolato per la prima volta da uno scimpanzé nel 1956 classificato dapprima con i Paramixoviridae e dal 2017 nella famiglia Pneumoviridae. VRS, è un virus pleomorfo contenente un singolo filamento di RNA che codifica per 2 proteine non-strutturali e 9 proteine strutturali. Tra le proteine strutturali hanno un ruolo importante la glicoproteina G (proteina di adesione alla cellula target) e la glicoproteina F (proteina di fusione). Esistono 2 differenti sottotipi di RSV, RSV-A e RSV-B, che presentano un'omologia genomica pari al 53% per la proteina G ed al 95% per la proteina F. Per la sua variabilità, la proteina G è stata universalmente utilizzata per valutazioni epidemiologiche e di evoluzione molecolare, mentre la glicoproteina F, essendo altamente omologa tra i 2 sottotipi e stimolando la formazione di anticorpi neutralizzanti, è un target più adeguato per i vaccini. Secondo studi epidemiologici sembra che le infezioni da sottotipo A siano più gravi, ma la rilevanza biologica di queste varianti non è ancora del tutto chiarita,

Il virus è ubiquitario e molto diffusivo, con un tasso di riproduzione di base (R0) significativo.

L'RSV può essere trasmesso attraverso goccioline respiratorie o fomite che infettano le alte vie respiratorie (URT) attraverso la mucosa nasofaringea o congiuntivale. Il virus quindi diffonde dall'URT al tratto respiratorio inferiore, determinando infezioni del tratto respiratorio inferiore (LRTI), bronchiolite e/o polmonite. Le vie aeree danneggiate dall'infezione da RSV possono essere più vulnerabili ad infezioni batteriche secondarie.

Le persone infette da RSV sono contagiose da 3 a 8 giorni. Tuttavia, alcuni bambini e persone con immunocompromissione possono continuare a diffondere il virus anche dopo la cessazione della sintomatologia per un massimo di 4 settimane. RSV diffonde facilmente da persona a persona. Quando una persona infetta tossisce o starnutisce, rilascia in aria delle particelle contenenti il virus che possono essere inalate oppure depositarsi sulle mucose (bocca, naso o congiuntiva). L'infezione può essere acquisita toccando con le mani secrezioni nasali o buccali infette e quindi strofinandosi con le mani occhi o naso. RSV può sopravvivere per molte ore sulle superfici dure (tavoli, maniglie delle porte, giocattoli e culle) mentre sopravvive per brevi periodi su superfici molli (tessuti, mani).

Si presenta con andamento epidemico durante la stagione invernale ed è la principale causa di infezioni acute del tratto respiratorio (ARI) in bambini ed adulti. Nel nostro emisfero la circolazione virale perdura circa 5 mesi, da novembre a marzo con un picco nel periodo dicembre-gennaio.

L'RSV infetta persone di tutte le età, determinando quadri clinici molto vari, da lievi a moderati e severi, fino al decesso. RSV può provocare gravi manifestazioni cliniche con difficoltà respiratoria e ospedalizzazione in alcuni soggetti ad alto rischio. Tra questi sono compresi bambini prematuri nati prima delle 29 settimane di gravidanza (prima di aver ricevuto la quota sufficiente di anticorpi anti-RSV dalla propria madre), lattanti e bambini <24 mesi con displasia broncopolmonare (BPD, malattia polmonare legata alla prematurità), bambini con cardiopatia congenita o altre malattie respiratorie croniche, bambini e adulti immunocompromessi (a causa di malattia o di trattamento medico), adulti >65 anni.

Fino al recente passato il reale impatto sulla salute da parte di RSV è stato ampiamente sottovalutato. Infatti, l'RSV è la causa più frequente di infezione respiratoria in età pediatrica. Più del 60% delle infezioni respiratorie acute in bambini <5 anni di età (>80% nei bambini di età inferiore ad 1 anno) sono dovute a RSV.

Si stima che ogni anno nel mondo nei bambini di età 0-5 anni praticamente il 100% dei soggetti si infetti con RSV almeno 1 volta nei primi 2 anni di vita e si verifichino circa 33 milioni di episodi di infezioni delle basse vie respiratorie, circa 3 milioni di ospedalizzazioni e 118.000 decessi (in ambito ospedaliero e comunitario).

Si ritiene che i casi di RSV comportino un impatto significativo in ambito ambulatoriale e ospedaliero con un numero rilevante di bambini bisognosi di assistenza ambulatoriale entro i 2 anni di età; nei paesi industrializzati l'RSV costituisce la principale causa di ospedalizzazione nei bambini.

Oltre il 60% dei bambini contrae il VRS entro il compimento di 1 anno di età, e quasi tutti si infettano almeno una volta entro il compimento dei 2 anni di età. Considerando un'intera coorte di nascita, oltre il 20% sviluppa un'infezione severa da VRS con necessità di assistenza medica ambulatoriale, mentre quasi il 4% del totale della coorte di bambini nel primo anno di vita richiede ospedalizzazione. Dei bambini ospedalizzati, circa il 20% ha necessità di ricovero in reparti di terapia intensiva. Inoltre, circa il 70% dei

bambini che hanno avuto bronchiolite da VRS va incontro a broncospasmo ricorrente negli anni successivi e quasi il 50% sviluppa asma bronchiale.

Il virus provoca anche frequenti reinfezioni in soggetti di età più avanzata. Il rischio di infezione severa da VRS dipende da più fattori, tra cui in particolare:

- stagionalità, in Italia solitamente di 5 mesi compresi nel periodo ottobre/novembre - marzo/aprile
- età inferiore ad 1 anno, specie inferiore ai 3 mesi

Vi sono fattori di rischio aggiuntivi per una prognosi più grave, quali nascita pretermine, displasia bronco-polmonare, cardiopatie congenite emodinamicamente significative, e altre malattie che implicano deficit immunitari o neuromuscolari. Tuttavia, dati italiani raccolti in 5 diverse stagioni invernali dimostrano che l'88% delle ospedalizzazioni per VRS si sono avute in bambini sani e nati a termine.

In Italia, nel periodo 2001-2014 sono stati registrati 57.656 ricoveri ospedalieri per patologie da RSV, confermando l'elevato impatto di questo virus sulla popolazione pediatrica nella fascia di età 0-4 anni, con un picco nei primi 12 mesi di vita. La maggior parte dei ricoveri (88,8%) aveva coinvolto pazienti di età <1 anno. Il 93% dei ricoveri era dovuto a bronchiolite, il 5% a polmonite e il 2% ad infezioni da RSV non altrimenti specificate.

A partire dalla stagione 2019-2020, la sorveglianza per RSV è stata condotta attraverso il Sistema di Sorveglianza Integrata (epidemiologica e virologica) dei casi di sindromi simil-influenzali e dei virus respiratori (prima InFluNet) denominata RespiVirNet, che si basa sui Medici di Medicina Generale, Pediatri di Libera Scelta e Laboratori di Riferimento Regionale per i virus respiratori ed è coordinata dall'Istituto Superiore di Sanità (ISS) con il sostegno del Ministero della Salute. I primi anni della sorveglianza hanno risentito della ridotta circolazione dei virus respiratori in relazione all'utilizzo delle norme di prevenzione/profilassi adottate nel corso della pandemia da Sars-CoV-2. Si stima che nel corso della stagione 2022-2023, circa il 50% delle sindromi simil-influenzali nei bambini <2aa di età sia stato causato da RSV.

Negli ultimi anni, anche nel nostro Paese, sono aumentati i casi gravi di bronchiolite nei bambini, e all'impennata hanno contribuito varianti del virus respiratorio sinciziale, responsabile della malattia. Una ricerca, finanziata da un progetto CCM del Ministero della Salute, ha analizzato i casi ospedalizzati per bronchiolite nelle stagioni pre-pandemiche, durante e dopo la pandemia, utilizzando i dati della piattaforma di sorveglianza RespiVirNet dell'ISS. I risultati hanno dimostrato che nell'autunno 2021 e nella stagione 2022/2023 si è verificato un numero di ospedalizzazioni per bronchiolite da VRS quasi doppio rispetto ai periodi pre-pandemici, probabilmente per effetto dell'allentamento delle misure di contenimento del virus. Queste forme di bronchiolite erano associate a una maggiore severità della malattia se confrontata a quella delle stagioni precedenti, soprattutto per l'elevata necessità di supporto respiratorio e di ricovero in terapia intensiva.

Dopo l'allentamento nell'uso dei dispositivi di protezione individuale introdotti durante la pandemia da COVID-19, particolarmente le mascherine, si è assistito ad una rilevante recrudescenza delle malattie da VRS, legata anche alla pressoché mancata circolazione di qualsiasi virus respiratorio nella stagione 2020/21. Ciò ha aumentato in misura notevole il numero dei suscettibili, tanto che già nell'inverno 2021/22 l'infezione da VRS ha mostrato un picco di incidenza anticipato e ben più alto rispetto alle stagioni pre-pandemiche, con conseguente sovraccarico delle strutture sanitarie deputate alla cura dei bambini più piccoli. Da una valutazione della letteratura, è emersa non solo una aumentata incidenza del virus - in coincidenza con la riduzione delle misure di contenimento della pandemia da COVID 19 - ma anche una maggior aggressività dello stesso, con conseguente aumento della necessità di ossigenoterapia e occupazione delle terapie intensive.

Il VRS ha contribuito in maniera assolutamente rilevante, insieme ai virus influenzali, anche alla precoce e intensa stagione di incidenza di malattie infettive respiratorie registrata nei mesi di novembre e dicembre 2022.

Da quanto delineato, si comprende come la prevenzione delle infezioni e delle malattie da VRS nell'infante rappresenti chiaramente una priorità di sanità pubblica, come del resto riconosciuto e sottolineato dall'Organizzazione Mondiale della Sanità nel 2021.

Nel 2023 è stato approvato definitivamente da EMA un nuovo anticorpo monoclonale, 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 pertanto in singola

somministrazione. Tale presidio ha dimostrato negli studi pre-registrativi di essere sicuro e di poter ridurre dell'80% le infezioni respiratorie da VRS che richiedono assistenza medica, e del 77% le infezioni respiratorie da VRS che richiedono ospedalizzazione.

Obiettivo dei vaccini e degli anticorpi monoclonali è la glicoproteina di fusione (F), che è altamente conservata tra i diversi virus respiratori sinciziali isolati, viene espressa sulla superficie dei virioni, e ne consente l'ingresso nelle cellule ospiti. La proteina F subisce un'importante trasformazione strutturale da uno stato di pre-fusione (PreF) a una conformazione di post fusione (PostF) con conseguente perdita di alcuni fondamentali epitopi (determinanti antigenici) in grado di indurre anticorpi neutralizzanti. Gli studi sui vaccini dal 1993 al 2015 hanno utilizzato PostF come antigene primario del vaccino, ma tali vaccini inducevano livelli modesti di anticorpi neutralizzanti e non erano risultati efficaci. Gli attuali vaccini approvati per l'utilizzo e in avanzata fase di sviluppo hanno invece utilizzato PreF come antigene (Mazur 2023; Falsey 2023).

L'inserimento di nuove molecole, come gli anticorpi monoclonali, nel trattamento dell'infezione da VRS nei bambini avrà un impatto nell'ecologia microbica pediatrica.

La cura delle gravi forme di malattia delle basse vie respiratorie nel neonato si limita più spesso a terapie sintomatiche e misure di supporto (idratazione e ossigeno). Si comprende pertanto come le nuove opzioni preventive oggi a disposizione siano di grande importanza per limitare il carico di malattia.

Diversi Paesi (Spagna, Francia e USA) hanno già implementato nella stagione influenzale 2023/2024 una strategia di prevenzione universale anti RSV in tutti i neonati e bambini con nirsevimab. Austria, Irlanda e Regno Unito lo faranno a partire dalla stagione 2024/2025.

Il Piano Nazionale di Prevenzione Vaccinale (PNPV) costituisce il documento di riferimento per l'individuazione di strategie efficaci e per la programmazione di interventi sull'intero territorio nazionale finalizzati alla riduzione o l'eliminazione delle malattie infettive prevenibili da vaccino.

Il 2 agosto 2023, è stato sottoscritto in Conferenza Stato Regioni il nuovo PNPV per il biennio 2023-2025 che condivide con il precedente Piano l'obiettivo generale di armonizzare le strategie vaccinali in atto nel Paese, fornendo un riferimento condiviso, sostenibile e basato su evidenze scientifiche. Al fine di garantire alla popolazione, indipendentemente dai determinanti socio-economici, i pieni benefici derivanti dalla vaccinazione, il PNPV 2023-2025 assicura l'equa accessibilità e disponibilità nel tempo dei vaccini sia come strumento di protezione individuale che di prevenzione collettiva. L'aggiornamento del PNPV si basa sui documenti internazionali.

Nel nuovo Piano vengono allegati il "Calendario nazionale vaccinale" e gli obiettivi di copertura per le singole vaccinazioni e fasce di età. Il testo del calendario vaccinale, nell'introduzione riporta la possibilità di inserire nell'aggiornamento periodico del calendario stesso, anche anticorpi monoclonali per la profilassi pre-esposizione di malattie infettive.

Al momento, il NITAG ha espresso parere favorevole in merito all'introduzione nel Calendario nazionale vaccinale, ovvero delle immunizzazioni come ormai ritiene più proprio definire in linea con altri Paesi europei, dell'immunizzazione contro RSV in età neonatale, mentre ha posticipato il parere relativo alla strategia di vaccinazione materna e dell'adulto.

L'iter per l'aggiornamento del calendario vaccinale, successivamente alle acquisizioni dei pareri del NITAG, prevede la proposta al sig. Ministro, da parte di questa ex Direzione Generale della Prevenzione sanitaria (concordemente con il Capo Dipartimento della prevenzione, della ricerca e delle emergenze sanitarie), per le successive valutazioni anche di ordine politico, ai fini dell'eventuale invio all'esame della Conferenza Stato-Regioni.

Bibliografia e sitografia

1. Midulla F, Nenna R, Scagnolari C et al. How Respiratory Syncytial Virus Genotype influence the clinical course in infants hospitalized for bronchiolitis. *J Infect Dis* 2019; 219(4):526-534
2. Midulla F, Di Mattia G, Nenna R et al. Novel variant of Respiratory Syncytial Virus A on1 associated with increased clinical severity of bronchiolitis. *J Infect Dis* 2020; 222:102-110.
3. Smyth RL, Openshaw PJ. Bronchiolitis. *Lancet* 2006; 368:312-322
4. Murry et al. Risk factors for hospital admission with VRS bronchiolitis in England: a population-based birth Cohort study. *Plos One* 2014; 9(2):e89-186

5. Mazur NI, Martinon-Torres F, Baraldi E et al. Lower respiratory tract infection caused by respiratory syncytial virus: current management and new therapeutics. *Lancet Respiratory Medicine* 2015; 3: 333-900
6. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017; 390(10098): 946- 958.
7. Fleming DM, Taylor RJ, Lustig RO et al Modeling estimates of the burden of Respiratory Syncytial Virus infection in adults and the elderly in the United Kingdom. *BMC Infect Dis* 2015; 15:443-448
8. Pebody R, Moyes J, Hirve S, et al. Approaches to use the WHO respiratory syncytial virus surveillance platform to estimate disease burden. *Influenza Other Respir Viruses*. 2020 Nov;14(6):615-621.
9. Teirlinck AC, Broberg EK, Berg AS, et al. Recommendations for respiratory syncytial virus surveillance at national level. *Eur Respir J*. 2021 Apr 22:2003766.
10. Aliprantis AO, Shaw CA, Griffin P, et al . A phase 1, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and immunogenicity of an mRNA-based RSV prefusion F protein vaccine in healthy younger and older adults. *Human Vaccines & Immunotherapeutics* 17, 2021 - 5.
11. Matera L, Nenna R, Rizzo V et al. SARS-CoV-2 pandemic impact on pediatric emergency rooms: a multicenter study. *Int J Environ Res Public Health* 2020; 17(23): 8753
12. Di Mattia G, Nenna R, Mancino E et al. During the COVID-19 pandemic where has respiratory syncytial virus gone? *Pediatric Pulmonol* 2021:1-4
13. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, Bardají A, Beutels P, Buchholz UJ et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis*. 2023 Jan;23(1):e2-e21. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00291-2. Epub 2022 Aug 8. PMID: 35952703
14. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med*. 2023 Apr 20;388(16):1465-1477. doi: 10.1056/NEJMoa2213836. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37018468
15. Respiratory syncytial virus vaccine (bivalent, recombinant). Summary of Product Characteristics. Disponible al sito: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/abrysvoepar-product-information_en.pdf
16. Bem RA, van Woensel JBM. The changing landscape of respiratory syncytial virus infections. *Pathogens*. 2023;12(10):1196. doi: 10.3390/pathogens12101196.
17. Shang Z, Tan S, Ma D. Respiratory syncytial virus: from pathogenesis to potential therapeutic strategies. *Int J Biol Sci*. 2021;17(14):4073-4091. doi: 10.7150/ijbs.64762.
18. Bergeron HC, Tripp RA. Immunopathology of RSV: an updated review. *Viruses*. 2021;13(12):2478. doi: 10.3390/v13122478
19. van Boven M, Teirlinck AC, Meijer A, et al. Estimating transmission parameters for respiratory syncytial virus and predicting the impact of maternal and pediatric vaccination, *The Journal of Infectious Diseases*, 2020, 222 (S7):S688–S694, <https://doi.org/10.1093/infdis/jiaa424>
20. Lee CYF, Khan SJ, Vishal F, et al. Respiratory syncytial virus prevention: a new era of vaccines. *Cureus*. 2023;15(9):e45012. doi: 10.7759/cureus.45012.
21. CDC. RSV transmission. available at: <https://www.cdc.gov/rsv/about/transmission.html> (Last Reviewed: April 26, 2023)
22. Azzari C, Baraldi E, Bonanni P, et al. Epidemiology and prevention of respiratory syncytial virus infections in children in Italy. *Ital J Pediatr*. 2021;47(1):198. doi: 10.1186/s13052-021-01148-8.
23. Stobbelaar K, Mangodt TC, Van der Gucht W, et al. Risk factors associated with severe RSV infection in infants: what is the role of viral co-infections? *Microbiol Spectr*. 2023;11(3):e0436822. doi: 10.1128/spectrum.04368-22.
24. Piedimonte G, Perez MK. Respiratory syncytial virus infection and bronchiolitis. *Pediatr Rev*. 2014;35(12):519-30. doi: 10.1542/pir.35-12-519. Erratum in: *Pediatr Rev*. 2015 Feb;36(2):85.
25. Li Y, Wang X, Blau DM, 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(10340):2047-2064. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00478-0.
26. Munro APS, Martínón-Torres F, Drysdale SB, Faust SN. The disease burden of respiratory syncytial virus in Infants. *Curr Opin Infect Dis*. 2023;36(5):379-384. doi: 10.1097/QCO.0000000000000952.

27. European Medicines Agency. New medicine to protect babies and infants from respiratory syncytial virus (RSV) infection. 16 September 2022. Link: <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-protect-babies-and-infants-respiratory-syncytial-virus-rsv-infection>
28. European Medicines Agency. Beyfortus (nirsevimab). Link: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>
29. AIFA. Determina 04.01.2023. Beyfortus. Link: https://www.aifa.gov.it/documents/20142/1805944/DETERMINA_9-2023_BEYFORTUS.pdf
30. Istituto Superiore di Sanità. RESPIVIRNET. Link: <https://respivirnet.iss.it/pagine/rapportoInflunet.aspx>
31. Manti S, Staiano A, Orfeo L, Midulla F, Marseglia GL, Ghizzi C, Zampogna S, Carnielli VP, Favilli S, Ruggieri M, Perri D, Di Mauro G, Gattinara GC, D'Avino A, Becherucci P, Prete A, Zampino G, Lanari M, Biban P, Manzoni P, Esposito S, Corsello G, Baraldi E. UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants. *Ital J Pediatr.* 2023;49(1):19. Published 2023 Feb 10. <https://doi.org/10.1186/s13052-022-01392-6>.
32. Spagna. Gobierno de España. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024. Link: <https://www.sanidad.gob.es/areas/promocionPrevencion/vacunaciones/comoTrabajamos/docs/Nirsevimab.pdf>
32. Spagna. Asociación Española de Pediatría. Calendario de inmunizaciones 2023. <https://vacunasaep.org/profesionales/calendario-de-inmunizaciones-de-la-aep-2023>.
33. Francia. Haute Autorité de Santé. France. AVIS SUR LES MEDICAMENTS BEYFORTUS (nirsevimab). Link: https://www.has-sante.fr/upload/docs/evamed/CT-20356_BEYFORTUS_PIC_INS_AvisDef_CT20356.pdf
34. Francia. Société Française de Pédiatrie. Nirsévimab (BEYFORTUS®) dans la prévention des bronchiolites à virus respiratoire syncytial (RSV) chez les nouveau-nés et les nourrissons. Link: <https://www.sfpediatrie.com/actualites/reponses-rapides-nirsevimab>.
35. USA. FDA Approves New Drug to Prevent RSV in Babies and Toddlers. Link: <https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-new-drug-prevent-rsv-babies-and-toddlers>.
36. USA. CDC Recommends a Powerful New Tool to Protect Infants from the Leading Cause of Hospitalization. Link: <https://www.cdc.gov/media/releases/2023/p-0803-new-tool-prevent-infant-hospitalization-.html>.
37. USA. CDC-ACIP and AAP Recommendations for Nirsevimab. Link: <https://publications.aap.org/redbook/resources/25379/ACIP-and-AAP-Recommendations-for-Nirsevimab>
38. USA. American Academy of Pediatrics. Nirsevimab FAQ. Link: <https://www.aap.org/en/patient-care/respiratory-syncytial-virus-rsv-prevention/nirsevimab-frequently-asked-questions/>.
39. Austria. Impfplan Österreich 2023/2024 (103). Link: https://www.sozialministerium.at/dam/jcr:eb64732e-1747-400a-beeb-6d069f781182/Impfplan_%C3%96sterreich_2023_2024_Version1.0.pdf
40. Irlanda. NITAG RECOMMENDATIONS FOR PASSIVE IMMUNISATION AND VACCINATION AGAINST RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS IN INFANTS, CHILDREN AND OLDER ADULTS. Link: https://www.nitag-resource.org/sites/default/files/2023-12/2023.10.12_NIAC_evidence_synthesis_and_recommendations_re_R.pdf
41. UK. Department of Health and Social Care. United Kingdom. RSV immunisation programme: JCVI advice, 7 June 2023 (updated 11 September 2023). Link: <https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023>.
42. Spagna. NIRSE-GAL. Servizio Galego de Saude. RSV. Link: <https://www.sergas.es/Saude-publica/Virus-Sincitial-Respiratorio>.
43. Francia. INFO-VAC FRANCE. Link: <https://www.infovac.fr/?view=article&id=1111&catid=2>.