

**STUDIO OSSERVAZIONALE FARMACOLOGICO
PROSPETTICO PER IL MONITORAGGIO DELLA
PROFILASSI CON NIRSEVIMAB CONTRO LA
BRONCHIOLITE DA VIRUS RESPIRATORIO
SINCIZIALE (RSV) IN PIEMONTE.
STUDIO PIEMONITORAB**

Codice dello studio: PIEMONITORAB

Versione del protocollo (Data): V1.0 (04 settembre 2024)

Promotore:

AOU Città della Salute e della Scienza di Torino – Ospedale
Infantile Regina Margherita

In collaborazione con Regione Piemonte – Direzione Sanità

Referente scientifico: Prof.ssa Franca Fagioli

Questo studio sarà condotto in accordi agli standard stabiliti dalla Good Clinical Practice

DICHIARAZIONE DI CONFIDENZIALITÀ:

Le informazioni contenute in questo documento sono proprietà dell’AOU Città della Salute e della Scienza di Torino – Ospedale Infantile Regina Margherita e della Regione Piemonte – Direzione Sanità pertanto viene fornito in via confidenziale per la revisione da vostra, del vostro staff, del Comitato Etico e delle Autorità Regolatorie. Resta inteso che le informazioni non saranno cedute ad altri senza previa autorizzazione scritta da parte dei co-promotori, salvo nella misura necessaria per ottenere il consenso informato dalle persone a cui è proposto lo studio.

1 RAZIONALE

Il Virus Respiratorio Sinciziale o VRS (Respiratory Sincytial Virus – RSV) è uno dei principali agenti patogeni che colpiscono le vie respiratorie, particolarmente pericoloso nei bambini più piccoli e in altri gruppi a rischio [1], [14].

A livello mondiale, si stima che L' RSV provochi ogni anno, nei bambini di età inferiore ai 5 anni, circa 33 milioni di casi di infezioni acute delle basse vie respiratorie, con 3,6 milioni di ospedalizzazioni e la morte di oltre 100.000 bambini [1]. In particolare, nei bambini al di sotto dei 6 mesi, VRS è responsabile di circa 1,4 milioni di ospedalizzazioni e 27.300 decessi ospedalieri [3]. Ciò genera una spesa sanitaria globale stimata in circa 4,82 miliardi di euro [2].

Più del 60% dei bambini contrae il virus entro il primo anno di vita, e quasi l'intera popolazione pediatrica viene infettata almeno una volta entro i primi due anni di età [16]. Secondo studi recenti, oltre il 40% delle infezioni da RSV può portare a complicazioni severe, come polmonite o bronchiolite, che richiedono un trattamento medico immediato, spesso con necessità di ricovero [17]. Questo sottolinea l'importanza di una diagnosi precoce e un trattamento tempestivo. In un'intera coorte di nascita, si stima che oltre il 20% di nuovi nati sviluppa un'infezione acuta severa da RSV che richiede assistenza medica ambulatoriale, mentre circa il 4% dei bambini nel primo anno di vita necessita di ospedalizzazione. Tra i pazienti ospedalizzati, circa il 20% richiede ricovero in unità di terapia intensiva [1], [15].

Inoltre, le manifestazioni cliniche tardive legate all'infezione da RSV hanno un impatto a lungo termine sulla sanità pubblica. Si stima infatti che circa il 70% dei bambini che hanno sviluppato bronchiolite da RSV, manifesta episodi ricorrenti di broncospasmo negli anni successivi, e quasi il 50% di questi evolve in asma bronchiale [2], [11], [19]. Inoltre, recenti ricerche suggeriscono che l'infezione da RSV durante l'infanzia può aumentare il rischio di sviluppare disturbi cronici delle vie respiratorie, come la malattia polmonare ostruttiva cronica (MPOC) in età adulta [19].

Dopo l'allentamento nell'uso dei dispositivi di protezione individuale introdotti durante la pandemia da SARS-CoV-2, si è assistito a un significativo aumento delle infezioni acute da RSV, legato anche alla pressoché mancata circolazione di qualsiasi virus respiratorio nella stagione 2020-2021 [13]. Questo fenomeno ha incrementato notevolmente il numero di soggetti suscettibili, tanto che già nell'inverno 2021-2022 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 [12]. In aggiunta, alcuni studi hanno evidenziato che la virulenza del RSV è aumentata durante questo periodo, portando a casi più gravi e a una maggiore necessità di interventi terapeutici intensivi, tra cui la ventilazione meccanica [18]. Dalla letteratura emerge non solo un aumento dell'incidenza del RSV, coincidente con la riduzione delle misure di contenimento della pandemia da SARS-CoV-2, ma anche una maggior aggressività dello stesso, con

conseguente aumento della necessità di ossigenoterapia e occupazione delle terapie intensive [13], [18].

Il RSV ha contribuito in maniera 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, come indicato nelle raccomandazioni per la stagione influenzale 2024-2025 dell'Istituto Superiore di Sanità (ISS) [20].

Il RSV ha contribuito in maniera 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 [18].

Il RSV può provocare manifestazioni sia acute che tardive, rendendo soggetti anche di età più avanzata – sia bambini che adulti – più suscettibili a reinfezioni e cronicizzazione di disturbi bronchiali [14], [16]. Tutti i bambini sono a rischio di sviluppare una forma di infezione severa delle basse vie aeree da RSV, come bronchiolite e polmonite, tale da richiedere assistenza medica, ambulatoriale o ospedaliera [2], [10]. Questo perché il rischio di infezione severa da RSV dipende da più fattori, tra cui in particolare:

- la stagionalità, che in Italia solitamente si estende per circa 5 mesi, da ottobre/novembre a marzo/aprile [15], [20];
- l'età inferiore ad 1 anno, con particolare vulnerabilità nei primi 3 mesi di vita.

Vi sono ulteriori fattori di rischio che possono peggiorare la prognosi, tra cui la nascita pretermine, la displasia broncopolmonare, le cardiopatie congenite emodinamicamente significative, e altre malattie che implicano deficit immunitari o neuromuscolari. Tuttavia, i dati italiani raccolti su 5 diverse stagioni epidemiche evidenziano che l'88% delle ospedalizzazioni per RSV si sono avute in bambini sani e nati a termine [15]. Un'analisi retrospettiva su scala nazionale ha inoltre confermato che, nonostante il profilo generalmente benigno del RSV, alcune coorti di bambini apparentemente sani possono comunque sviluppare forme severe della malattia, rendendo necessario un monitoraggio costante delle tendenze epidemiologiche [15], [20], [1].

Questi dati sottolineano l'importanza dell'implementazione di efficaci misure di prevenzione delle infezioni da RSV e delle conseguenti manifestazioni cliniche nell'infante. Questo rappresenta pertanto una priorità per la sanità pubblica nazionale e internazionale [17].

Nel 2021 l'Organizzazione Mondiale della Sanità (OMS) ha implementato per RSV una strategia di sorveglianza globale all'interno della piattaforma Global Influenza Surveillance and Response System (GISRS) [3], [22]. In Italia, il monitoraggio del virus avviene attraverso diverse iniziative e strategie, integrate nel sistema di sorveglianza delle infezioni respiratorie virali. Una delle principali piattaforme utilizzate è RespiVirNet, un sistema di sorveglianza integrata per i virus respiratori, che include anche l'RSV. Questa rete raccoglie dati epidemiologici e virologici da varie fonti, incluse le segnalazioni dei casi confermati di RSV nei reparti pediatrici e di terapia intensiva neonatale (TIN) [3], [15], [20], [22]. L'efficacia di tali sistemi di sorveglianza

è stata recentemente rafforzata grazie all'integrazione di strumenti diagnostici avanzati che consentono un'identificazione rapida e precisa del RSV, facilitando così la risposta tempestiva a eventuali focolai [3], [16], [20].

Inoltre, durante la stagione invernale 2022-2023, è stata implementata una sorveglianza specifica per l' RSV in diverse regioni italiane, attraverso il monitoraggio da parte dei pediatri di base, per comprendere meglio l'andamento stagionale e il carico di malattia associato all' RSV nei bambini [15].

Tali misure permettono di raccogliere dati cruciali per l'implementazione di strategie di prevenzione e controllo, inclusa la valutazione dell'efficacia delle nuove immunizzazioni passive, come l'uso di Nirsevimab per prevenire le infezioni gravi da RSV nei neonati [4], [5]. Nirsevimab, un anticorpo monoclonale di nuova generazione, è stato sottoposto a rigorosi studi clinici che ne hanno dimostrato non solo l'efficacia, ma anche un profilo di sicurezza eccellente, rendendolo una delle opzioni più promettenti nella prevenzione delle infezioni da RSV nei neonati [4], [7], [21].

Ad oggi in Europa non esistono terapie autorizzate specifiche per il trattamento di infezioni acute delle basse vie respiratorie causate da RSV. Sebbene la ribavirina, un analogo nucleosidico, sia utilizzata nei pazienti più fragili (neonati prematuri, pazienti pediatrici con comorbidità quali malattie cardiache congenite, displasia broncopulmonare o pazienti immunocompromessi) per trattare infezioni severe da RSV che hanno portato a ospedalizzazione, il suo utilizzo è off-label, ovvero non autorizzato per questa specifica indicazione terapeutica. L'utilizzo di tale farmaco è dunque complesso e deve essere attentamente monitorato a causa delle problematiche di sicurezza legate alla sua somministrazione [9], [13], [17]. Di conseguenza, la gestione delle infezioni gravi da RSV si basa principalmente su terapie sintomatiche e misure di supporto, come l'idratazione e la somministrazione di ossigeno. Inoltre, recenti studi stanno esplorando l'uso di terapie antivirali specifiche che potrebbero offrire nuove opzioni per i pazienti pediatrici più vulnerabili, anche se tali terapie sono ancora in fase di sperimentazione clinica [17], [1].

In passato, la sola misura preventiva efficace nei confronti di RSV era rappresentata dall'anticorpo monoclonale Palivizumab, indicato per la prevenzione delle più gravi forme di malattia del tratto respiratorio inferiore, che richiedono ospedalizzazione. Tuttavia, le indicazioni di tale presidio preventivo sono limitate a una percentuale esigua di bambini ovvero ai: a) bambini nati con età gestazionale uguale o inferiore a 35 settimane (in alcune Regioni limitato ai nati con meno di 29 o di 32 settimane) e di età inferiore ai 6 mesi al momento dell'inizio della stagione epidemica da RSV; b) bambini di età inferiore ai 2 anni trattati per displasia broncopulmonare nei 6 mesi antecedenti; c. bambini di età inferiore ai 2 anni con malattia cardiaca congenita emodinamicamente significativa [5], [8], [6].

La protezione conferita da una singola dose di Palivizumab dura circa 1 mese, rendendo necessarie fino a 5 somministrazioni di farmaco durante la stagione epidemica, con evidenti difficoltà di aderenza terapeutica e significativi costi associati. L'utilizzo esteso di questo anticorpo monoclonale per la protezione di tutti i nuovi nati si scontra quindi con insolubili problemi organizzativi ed economici [7], [6], [4].

In Piemonte, l'uso di questo farmaco è regolato da una nota del Settore Assistenza Farmaceutica, Integrativa e Protesica del 22 febbraio 2019, che ne prevede l'offerta a un numero ristretto di bambini: quelli con età gestazionale inferiore a 29 settimane, quelli con meno di 12 mesi affetti da displasia broncopolmonare (BPD), cardiopatie o cardiomiopatie congenite o acquisite.

Nel 2023 è stato approvato da EMA un nuovo anticorpo monoclonale, Nirsevimab, caratterizzato da una lunga emivita, che garantisce protezione per almeno 5 mesi, corrispondenti all'intero periodo di rischio stagionale autunno-inverno e utilizzabile, pertanto, in singola somministrazione [21]. Gli studi pre-registrativi hanno dimostrato che nirsevimab è sicuro ed efficace nel ridurre dell'80% le infezioni respiratorie acute da RSV che richiedono assistenza medica, nonché del 77% quelle che richiedono ospedalizzazione [4], [5], [7], [10].

Poiché l'infezione da RSV è stagionale (ottobre-novembre), si dovrebbe organizzare la somministrazione universale dell'anticorpo monoclonale in ambito ospedaliero, prima della dimissione dal reparto di maternità, per proteggere i bambini nati durante il periodo epidemico. Gli altri bambini sotto i 12 mesi, nati tra gennaio e settembre, dovrebbero invece essere immunizzati a partire da ottobre dello stesso anno, a cura dei servizi territoriali o del pediatra di libera scelta.

Con la disponibilità di Nirsevimab appare possibile una strategia di prevenzione universale delle malattie respiratorie da RSV, da inquadrare in termini regolatori e organizzativi come programma d'immunizzazione passiva che interessi l'intera coorte di nuovi nati [7], [19], [21]. Questa proposta ha ricevuto un forte sostegno dalla comunità scientifica internazionale, che ha riconosciuto l'efficacia di Nirsevimab come strumento fondamentale per ridurre il carico globale delle malattie respiratorie nei neonati [19], [21].

Per poter proteggere adeguatamente l'intera coorte dei nuovi nati, si dovrebbe pensare di organizzare la somministrazione universale di tale anticorpo monoclonale direttamente in ambito ospedaliero, prima della dimissione dal reparto di maternità, per tutti i bambini nati nel periodo epidemico ottobre-marzo. I bambini nati in periodo aprile-settembre dovrebbero essere invece immunizzati passivamente a ottobre dell'anno di nascita a cura dei servizi territoriali e del proprio pediatra di libera scelta [19].

A seguito, nel 2023, dell'approvazione di Nirsevimab anche da parte di AIFA, la Regione Piemonte ha deciso di avviare una campagna di immunizzazione passiva a vantaggio di tutti i bambini nati a partire dal 1 gennaio 2024 e fino al 31 gennaio 2025 [18], [7], [21]. Questa campagna rappresenta un passo significativo verso la prevenzione universale delle infezioni respiratorie nei neonati e potrebbe fungere da modello per altre regioni e nazioni [18].

Parallelamente alla strategia di immunizzazione passiva, si intende avviare una ricerca di natura osservazionale farmacologica con scopo epidemiologico e di monitoraggio della sicurezza nei primi mesi successivi alla somministrazione [7], [8]. Questa ricerca

sarà fondamentale per valutare l'impatto a lungo termine di Nirsevimab sulla salute pubblica, garantendo così un utilizzo sicuro e informato di questa nuova terapia [8], [20], [21].

2 OBIETTIVI DELLO STUDIO

Gli obiettivi dello studio sono di natura prettamente descrittiva:

Obiettivi primari:

- calcolo della prevalenza dei neonati sottoposti ad immunizzazione passiva.
- calcolo della prevalenza dei neonati ricoverati per bronchiolite RSV correlata

Obiettivi secondari:

- monitoraggio della tossicità acuta da Nirsevimab
- severità dell'eventuale infezione

Endpoint primari:

- numero di neonati sottoposti a immunizzazione passiva (in totale e nelle tre sedi deputate alla somministrazione) / totale dei bambini candidati a ricevere il farmaco.
- numero di ospedalizzazioni con test positivo per RSV o test positivo nei 10 giorni antecedenti l'ospedalizzazione

Endpoint secondari:

- numero e gravità degli effetti collaterali riferiti dal personale che ha somministrato il farmaco e dalle famiglie.
- numero di ospedalizzazione che richiedono ricovero in terapia intensiva/ventilazione meccanica/ossigenoterapia

3 DISEGNO E PROCEDURE DELLO STUDIO

Il progetto si configura come uno studio osservazionale farmacologico prospettico multicentrico no profit.

Non sono previste procedure aggiuntive rispetto alla normale pratica clinica: tutti i genitori/tutori legali dei neonati coinvolti nella campagna regionale di immunizzazione passiva con nirsevimab saranno invitati a prendere parte al progetto.

L'arruolamento potrà avvenire presso:

- i pediatri di libera scelta

- gli hub vaccinali
- le neonatologie o le pediatrie (nelle strutture in cui i centri nascita non afferiscono ad una neonatologia, verranno coinvolte le pediatrie)

di tutto il territorio Piemontese.

In caso di accettazione, il personale dello studio farà firmare un apposito modulo di consenso informato che consentirà alla Regione Piemonte di utilizzare i dati anagrafici e clinici che normalmente vengono raccolti durante la somministrazione di farmaco (età del bambino, peso, dosaggio di farmaco ricevuto, eventuale tossicità acuta) anche per gli obiettivi connessi al presente progetto.

Alle famiglie verrà richiesto di segnalare al personale sanitario di riferimento eventuali effetti collaterali che dovessero presentarsi a partire dal giorno della somministrazione e fino ai 180 giorni successivi.

4 SELEZIONE DEI PAZIENTI

La partecipazione allo studio verrà proposta a tutti i neonati che, in accordo alle disposizioni regionali sono candidati a ricevere la somministrazione del farmaco e i cui genitori/rappresentanti legali abbiano acconsentito alla partecipazione.

In particolare:

- bambini nati tra il 1 gennaio 2024 e il 31 ottobre 2024 che riceveranno il farmaco presso il proprio pediatra di libera scelta o un hub vaccinale.
- nuovi nati (tra il 1 novembre 2024 e il 31 marzo 2025) che riceveranno il vaccino alla nascita presso le neonatologie della regione Piemonte.

5 TEMPISTICHE

Si prevede un periodo di arruolamento pari a 5 mesi (1 novembre 2024 – 31 marzo 2025). Considerando un periodo aggiuntivo pari a:

- 6 mesi per completare il follow up dell'ultimo paziente arruolato;
- 2 mesi per l'analisi dei dati.

Si ipotizza che il progetto in toto possa coprire un periodo di circa 13 mesi.

L'arruolamento dei pazienti avverrà solo dopo aver ottenuto parere favorevole del comitato etico di riferimento e, per le strutture in cui è applicabile, di apposita delibera autorizzativa.

6 ANALISI STATISTICA E DIMENSIONE CAMPIONARIA

Data la natura dello studio, che prevede unicamente analisi di tipo descrittivo, non è stato effettuato un calcolo formale della dimensione campionaria. In base ai dati amministrativi in possesso della Regione Piemonte, ci si attende che circa 34000 bambini saranno candidati a ricevere il farmaco nel periodo in cui sarà attivo lo studio.

Lo studio prevede unicamente analisi di tipo descrittivo.

7 DATA MANAGEMENT

L'arruolamento dei pazienti e la raccolta dei dati avverrà presso tutte le sedi abilitate dalla regione Piemonte alla somministrazione del farmaco. In particolare: pediatri di libera scelta, hub vaccinali, neonatologie.

7.1 DOCUMENTAZIONE DELLO STUDIO

Gli sperimentatori devono mantenere registrazioni adeguate e accurate per consentire la completa tracciabilità rispetto alla conduzione dello studio, inclusi, a titolo esemplificativo ma non esaustivo, il protocollo, le modifiche al protocollo, i moduli di consenso informato e la documentazione del comitato etico e dell'azienda.

7.2 VIOLAZIONI AL PROTOCOLLO

Gli sperimentatori devono documentare e giustificare qualsiasi deviazione rispetto al protocollo approvato. Gli sperimentatori devono prontamente segnalare ai promotori e al comitato etico tutte le deviazioni che potrebbero avere delle ricadute sulla sicurezza del paziente e sull'integrità dei dati.

7.3 EMENDAMENTI AL PROTOCOLLO

Qualsiasi modifica al protocollo dovrà essere preparata dai promotori ed essere approvata dal comitato etico di riferimento prima che qualsiasi modifica venga implementata, a meno che tali modifiche non riguardino unicamente aspetti logistici e/o amministrativi (es: modifiche dei contatti dei promotori) oppure siano necessarie per eliminare un pericolo immediato per i pazienti.

7.4 DOCUMENTI SORGENTE

Gli investigatori sono tenuti a garantire che i dati di origine siano accurati, leggibili, contemporanei, originali e attribuibili, siano essi scritti a mano su carta o inseriti elettronicamente. Se i dati di origine vengono creati (immessi per la prima volta), modificati, mantenuti, archiviati, recuperati o trasmessi elettronicamente tramite sistemi informatici (e/o qualsiasi altro tipo di dispositivo elettronico) nell'ambito di attività di sperimentazione clinica regolamentata, tali sistemi devono essere conformi a tutte le leggi e regolamenti applicabili che disciplinano l'uso dei registri elettronici e/o delle firme elettroniche. Tali sistemi possono includere, ma non sono limitati a, cartelle cliniche elettroniche (EMR), monitoraggio/segnalazione di eventi avversi, valutazioni richieste dal protocollo. Quando le registrazioni cartacee di tali sistemi vengono utilizzate al posto del formato elettronico per svolgere attività regolamentate, tali registrazioni cartacee devono essere copie certificate. Una copia certificata è costituita da una copia delle informazioni originali che è stata verificata, come indicato da una

firma datata, come copia esatta avente tutti gli stessi attributi e informazioni dell'originale.

7.5 RECORDS

7.6 COSERVAZIONE DEI RECORDS

Lo sperimentatore deve conservare tutti i record di studio e i documenti sorgente per il periodo massimo richiesto dalle normative e linee guida applicabili o per il periodo specificato dal promotore, a seconda di quale sia il più lungo. Lo sperimentatore deve contattare il promotore prima di distruggere qualsiasi documentazione associata allo studio. Lo sponsor o il designato informerà lo sperimentatore quando le registrazioni dello studio non sono più necessarie. Se lo sperimentatore si ritira dallo studio (ad es. trasferimento, pensionamento), le registrazioni devono essere trasferite a un designato concordato di comune accordo (ad es. un altro sperimentatore). La notifica di tale trasferimento sarà data per iscritto al promotore.

7.6.1 Schede raccolta dati

I dati necessari a dimostrare gli obiettivi primari e secondari dello studio saranno raccolti attraverso due fonti:

- 1) sistema di monitoraggio vaccinale: i dati relativi agli obiettivi epidemiologici saranno estratti dal sistema di monitoraggio vaccinale. CSI Piemonte Consorzio per Il Sistema Informativo, si occuperà di anonimizzare i dati in base alla normativa vigente (DWH Clone).
- 2) Cartelle ospedaliere: i dati relativi alla safety verranno raccolti, su schede cartacee, a partire dalle cartelle ospedaliere di ciascun centro coinvolto. In tal caso i dati saranno trattati in forma pseudonima

7.6.2 Report finale dello studio e pubblicazioni

È necessario selezionare uno sperimentatore firmatario per il rapporto finale dello studio clinico. Per questo protocollo, lo sperimentatore firmatario sarà l'investigatore principale del centro coordinatore.

I dati raccolti durante questo studio sono riservati e di proprietà dei promotori. Eventuali pubblicazioni o abstract derivanti da questo studio devono essere inviati, per opportuna revisione ed approvazione, allo sperimentatore principale del centro coordinatore almeno 30 giorni prima alla sottomissione/invio del lavoro.

8 PROTEZIONE DEI SOGGETTI

8.1 CONSIDERAZIONI ETICHE E REGOLATORIE

Questo studio sarà condotto in piena conformità con i principi della "Dichiarazione di Helsinki", della Buona pratica clinica (GCP) e con le leggi italiane, a seconda di quale garantisca la maggiore protezione per l'individuo. Pertanto, un'ispezione da parte dei rappresentanti delle autorità regolatorie potrebbe essere eseguita in qualsiasi momento. Lo sperimentatore deve accettare l'ispezione di tutti i documenti correlati allo studio e deve consentire l'accesso diretto.

Tutte le informazioni che riguardano il soggetto saranno mantenute riservate e, nella misura consentita dalle leggi e / o dai regolamenti applicabili, non saranno rese disponibili al pubblico.

È garantita la piena anonimizzazione o pseudoanonimizzazione, a seconda dei casi, del partecipante; nel secondo caso verrà identificato unicamente da un codice numerico composto da 4 cifre, due ad identificare il centro sperimentale di appartenenza e due relative all'ordine cronologico di arruolamento nello studio; i risultati verranno archiviati in conformità con le leggi locali sulla protezione dei dati.

8.2 Consenso Informato

Nessuna procedura dello studio e/o raccolta dati ai fini dello studio verrà avviata senza che i genitori o i tutori legali abbiano accettato l'arruolamento del proprio figlio attraverso la sottoscrizione degli appositi consensi.

In accordo a quanto recentemente introdotto dalle nuove linee guida AIFA sugli studi osservazionali farmacologici (Determina 8 agosto 2024), ai pazienti non verrà sottoposto un consenso informato studio specifico ma unicamente l'informativa dello studio e informativa e consenso per il trattamento dei dati personali.

15 BIBLIOGRAFIA

- [1] Società Italiana Pediatria (SIP), Federazione Italiana Medici Pediatri (FIMP), Federazione Italiana Medici di Medicina Generale, Società Italiana di Neonatologia (SIN) e Coordinamento Scientifico Board del Calendario per, «Posizione del Board del Calendario Vaccinale per la Vita e della Società Italiana di Neonatologia sul possibile utilizzo di anticorpi monoclonali a lunga emivita per la prevenzione universale delle malattie da Virus Respiratorio Sinciziale (VRS o RSV) nel,» 17 2 2023. [Online]. Available: <https://sip.it/2023/02/17/vrs-calendario-per-la-vita-e-sin/>.
- [2] D. K. Smith e C. Budzik, «Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children,» 2017. [Online]. Available: <http://www.aafp.org/afp/recommend>.
- [3] European Center for Disease Prevention and Control e World Health Organization, «Operational considerations for respiratory virus surveillance in Europe - July 2022,» 2022.
- [4] M. P. Griffin, Y. Yuan, T. Takas, J. B. Domachowske, S. A. Madhi, P. Manzoni, E. A. Simões, M. T. Esser, A. A. Khan, F. Dubovsky, T. Villafana e J. P. DeVincenzo, «Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants,» *The New England Journal of Medicine*, vol. 383, n. 5, pp. 415-425, 2020.
- [5] L. L. Hammitt, R. Dagan, Y. Yuan, M. Baca Cots, M. Bosheva, S. A. Madhi, W. J. Muller, H. J. Zar, D. Brooks, P. Ren, T. Takas, M. E. Abram, A. Leach, M. P. Griffin e Villafana, «Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants,» *The New England Journal of Medicine*, vol. 386, n. 9, pp. 837-846, 2022.
- [6] D. K. Smith, S. Seales e C. Budzik, «Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Children,» 2017. [Online]. Available: <http://www.aafp.org/afp/2017/0115/p94-s1.html>.
- [7] V. S. Mankad, A. Leach, Y. Chang, U. W. Hamrén, A. Kiazand, R. J. Kubiak, T. Takas, T. Villafana e M. Shroff, «Comprehensive Summary of Safety Data on Nirsevimab in Infants and Children from All Pivotal Randomized Clinical Trials,» *Pathogens*, vol. 503, n. 13, pp. 1-15, 2024.
- [8] G. Zhaori, «Nirsevimab brings breakthrough in the prevention of respiratory syncytial virus infection in infants – Importance of design,» *Pediatr Investig.*, n. 7, pp. 144-146, 2023.
- [9] J. R. Groothuis, K. A. Woodin, R. Katz, A. D. Robertson, J. T. McBride, C. B. Hall, B. C. McWilliams e B. A. Lauer, «Early ribavirin treatment of respiratory syncytial viral infection in high-risk children,» *Pediatric Pharmacology and Therapeutics*, vol. 117, n. 5, pp. 792-798, 1990.
- [10] F. Günther e F. G. Sandmann, «RSV immunisation in infants: weighing the options,» *The Lancet Regional Health - Europe*, vol. 38, pp. 1-2, 2024.
- [11] H. Jain, J. W. Schweitze e N. A. Justice, «Respiratory Syncytial Virus Infection in Children,» 2023. [Online]. Available: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK459215/>.
- [12] C. Alejandre, D. Penela-Sánchez, J. Alsina, M. Agüera, A. Soler, S. Moussalam, C. Muñoz-Almagro, P. Brotons, F. J. Cambra, O. Rodríguez Forner, M. Balaguer, C.

- Launes e I. Jordan, «Impact of universal immunization program with monoclonal antibody nirsevimab on reducing the burden of serious bronchiolitis that need pediatric intensive care,» *European Journal of Pediatrics*, vol. 183, p. 3897–3904, 2024.
- [13] S. Tejada, R. Martinez-Reviejo, H. N. Karakoc, Y. Peñ a-Lo´pez, O. Manuel e J. Rello, «Ribavirin for Treatment of Subjects with Respiratory Syncytial Virus-Related Infection: A Systematic Review and Meta-Analysis,» *Adv Ther*, vol. 39, p. 4037–4051, 2022.
- [14] X. Zhang, X. Zhang, W. Hua, Z. Xie, H. Liu, H. Zhang, B. Chen, Y. Chen, X. Sun, Y. Xu, S.-N. Shu, S. Zhao, Y. Shang, L. Cao, Y. Jia, L. Lin, J. Li, C. Hao e X. Dong, «Expert consensus on the diagnosis, treatment, and prevention of respiratory syncytial virus infections in children,» *World Journal of Pediatrics*, n. 20, pp. 11-25, 2024.
- [15] F. Fortunato, A. Campanozzi, G. Maffei, F. Arena, V. Delli Carri, T. Rollo, P. L. Lopalco e D. Martinelli, «Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children: an Italian retrospective observational study,» *Italian Journal of Pediatrics*, vol. 50, n. 45, pp. 1-11, 2024.
- [16] L. Bont, P. A. Checchia, B. Fauroux, J. Figueras-Aloy, P. Manzoni, B. Paes, E. A. F. Simões e X. Carbonell-Estrany, «Defining the Epidemiology and Burden of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants and Children in Western Countries,» *Infect Dis Ther*, vol. 5, pp. 271-298, 2016.
- [17] J. M. Jones e et al, «Use of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus Disease Among Infants and Young Children: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United States, 2023,» *Morbidity and Mortality Weekly Report - Centers for Disease Control and Prevention*, vol. 72, n. 34, pp. 920-925, 2023.
- [18] K. E. Fleming-Dutra e et al, «Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices — United St,» *Morbidity and Mortality Weekly Report - Centers for Disease Control and Prevention*, vol. 71, n. 41, pp. 1115-1122, 2023.
- [19] «Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season — New Vaccine Surveillance Network, October 2023–February 2024,» *Morbidity and Mortality Weekly Report - Centers for Disease Control and Prevention*, vol. 73, n. 9, pp. 209-214, 2024.
- [20] M. d. Salute, «Prevenzione e controllo dell’influenza: raccomandazioni per la stagione 2024-2025,» 2024.
- [21] A. E. p. i. M. (EMA), «Beyfortus - Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto,» 2024. [Online]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_en.pdf.
- [22] S. B. Drysdale e Simon B. Drysdale, «Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants,» *The New England Journal of Medicine*, vol. 389, n. 26, 2023.
- [23] S. Ares-Gomez e et al, «Effectiveness and impact of universal prophylaxis with

nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study,» *The Lancet*, vol. 24, pp. 817-828, 2024.