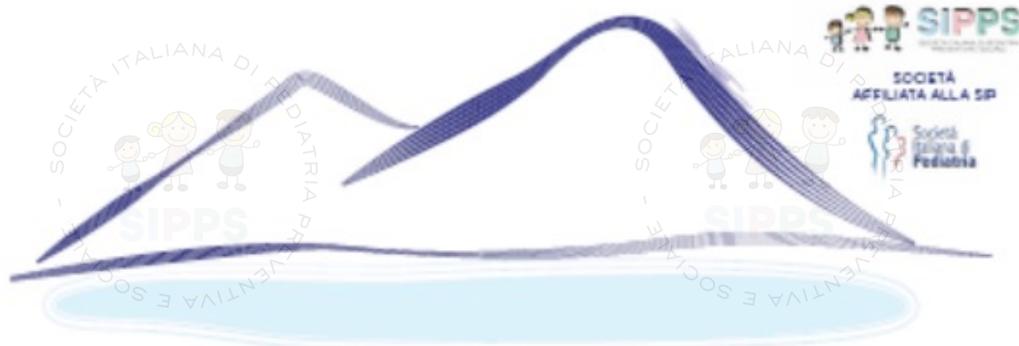


Napule è...

PEDIATRIA PREVENTIVA E SOCIALE



LUCI OMBRE ABBAGLI

Prevenzione

Nutrizione

Allergologia

Dermatologia

Gastroenterologia

29 Aprile - 01 Maggio 2023

Evento Residenziale
Hotel Royal Continental, Napoli

Il rischio di bronchiolite da RSV in tutti i bambini nel primo anno di vita; una sofferenza per bambini e genitori, un grande impatto per i pediatri

Guido Castelli Gattinara

Cos'è il VRS

Epidemiologia nel bb sano e nel bb malato

mortalità

costi

Cosa fare secondo le LG

punti chiave

terapia

Come prevenire

in passato

In futuro

RSV è responsabile di un pesante burden pediatrico 0-5 anni, ambulatoriale e ospedaliero

con un costo indotto di
circa 4,82 miliardi di €

**118.000 decessi
in bambini 0-5 anni**

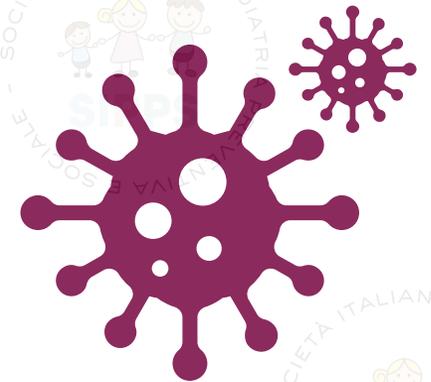
di cui 45.000 sotto i 6 mesi¹⁻³

3.6 milioni di ospedalizzazioni¹⁻³

33.1 milioni di episodi LRTI-RSV¹⁻³

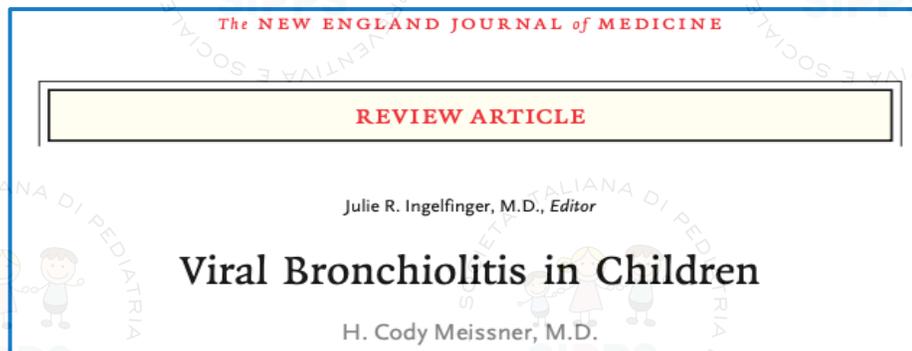
In USA si stima che 3-10% degli adulti ha un'infezione da RSV/aa,
1-2/1000 ricoveri, e mortalità dell'1-2%

Quasi il 100% dei bambini si infetta con RSV almeno una volta entro 2 anni²



1. Shi T, et al. *The Lancet*. 2017;390(10098):946–958;
2. CDC. RSV in Infants and Young Children. <https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/infants-young-children.html>
3. Our World in Data: <https://ourworldindata.org/grapher/births-and-deaths-projected-to-2100?time=2015>

Principali cause di ospedalizzazione per bronchiolite nei bambini 0-5 anni



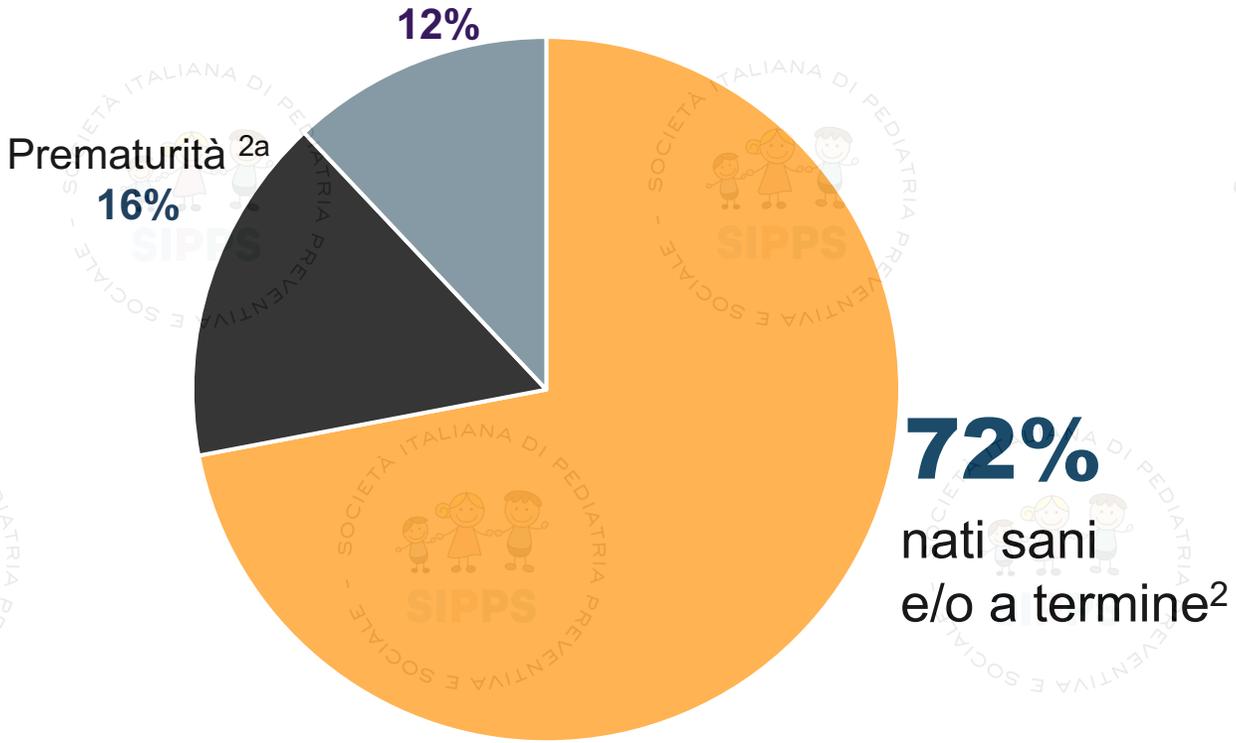
- Revisione di studi condotti in diverse stagioni e diversi gruppi di età (principalmente 0-1-2-5 anni)
- Tasso di co-infezione 6%-30%
- Non sempre la co-infezione è un predittore di maggiore severità dell'ospedalizzazione

Nel 1° anno di vita, 80% delle ospedalizzazioni per bronchiolite sono causate da RSV

Virus	Distribuzione delle eziologie virali in bambini ospedalizzati con bronchilite (%)
RSV	50%-80%
rhinovirus	5%-25%
Parainfluenza	5%-25%
metapneumovirus	5%-10%
Coronavirus* *OC43, 229E, NL63, HKU1	5%-10%
Adenovirus	5%-10%

La maggior parte dei ricoveri per RSV si verificano in bambini nati sani e/o a termine

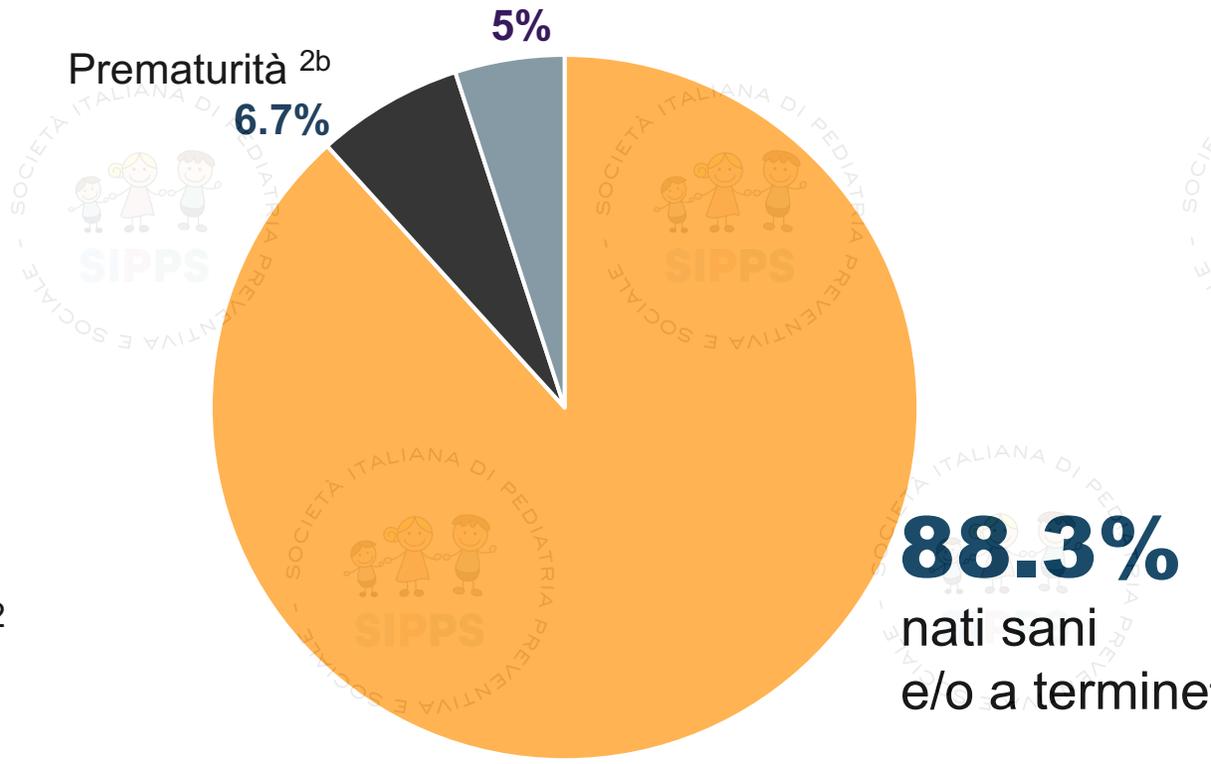
Malattia cardiaca congenita, dysplasia broncopolmonare e alter condizioni cliniche²



Dati ospedalizzazioni USA

a. Nascita pretermine <37 settimane di gestazione
b. Nascita pretermine <34 settimane di gestazione

Malattia cardiaca congenita, dysplasia broncopolmonare e alter condizioni cliniche²



Dati ospedalizzazioni Italia

1. Hall CB, et al. Pediatrics. 2013;132(2):e341-e348.
2. Arriola CS, et al. J Pediatric Infect Dis Soc. 2020;9(5):587-595 Supplemental Tables 4-6.
3. Rha B, et al. Pediatrics. 2020;146(1):e20193611.
4. Barbati F, Azzari C, et al. MDPI Vaccines, 2020.

Prospective clinical and serological follow-up in early childhood reveals a high rate of subclinical RSV infection and a relatively high reinfection rate within the first 3 years of life

A. Kutsaya 2016

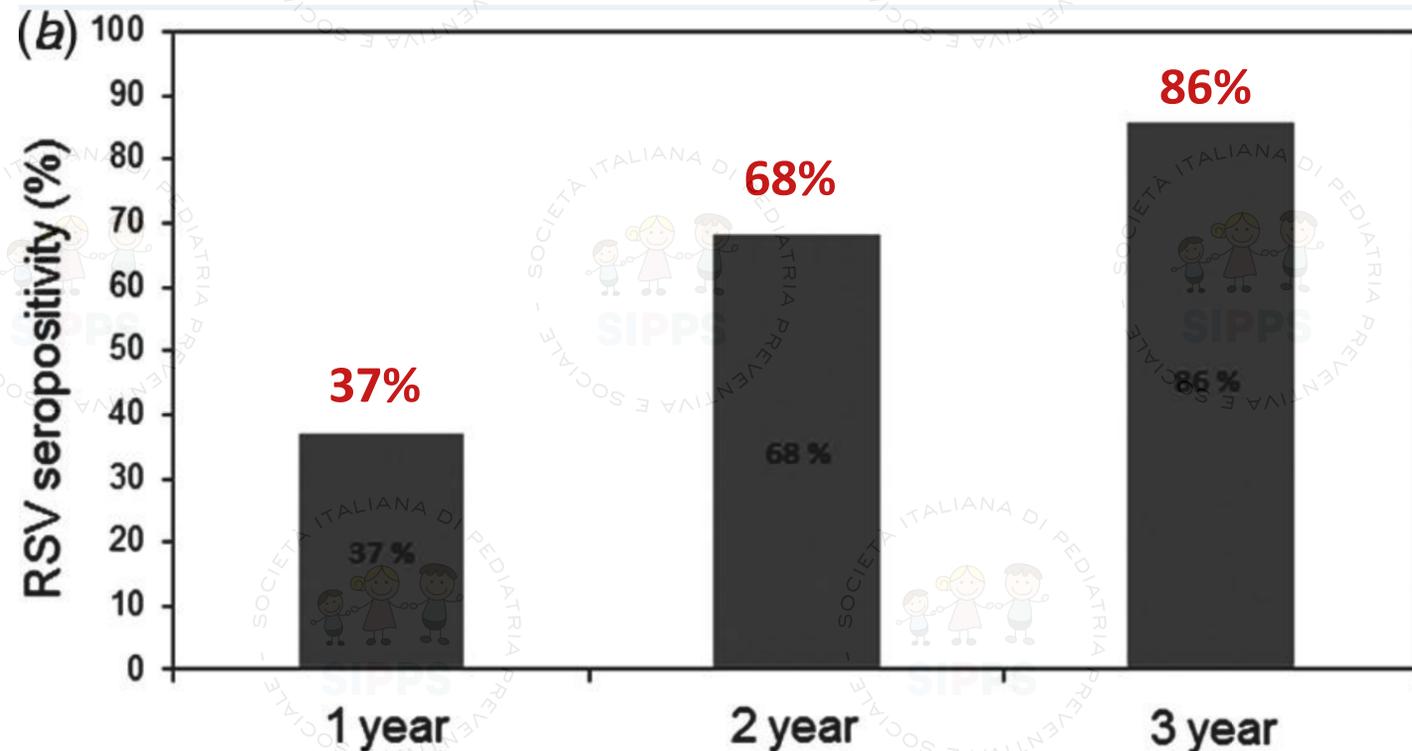
Sieropositività per VRS

1 anno 37%

2 anni 68%

3 anni 86%

Molte infezioni sono
asintomatiche o non
sono diagnosticate



Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study

Bronchiolitis, Regardless of Its Etiology and Severity, Is Associated With Increased Risk of Asthma: A Population-Based Study

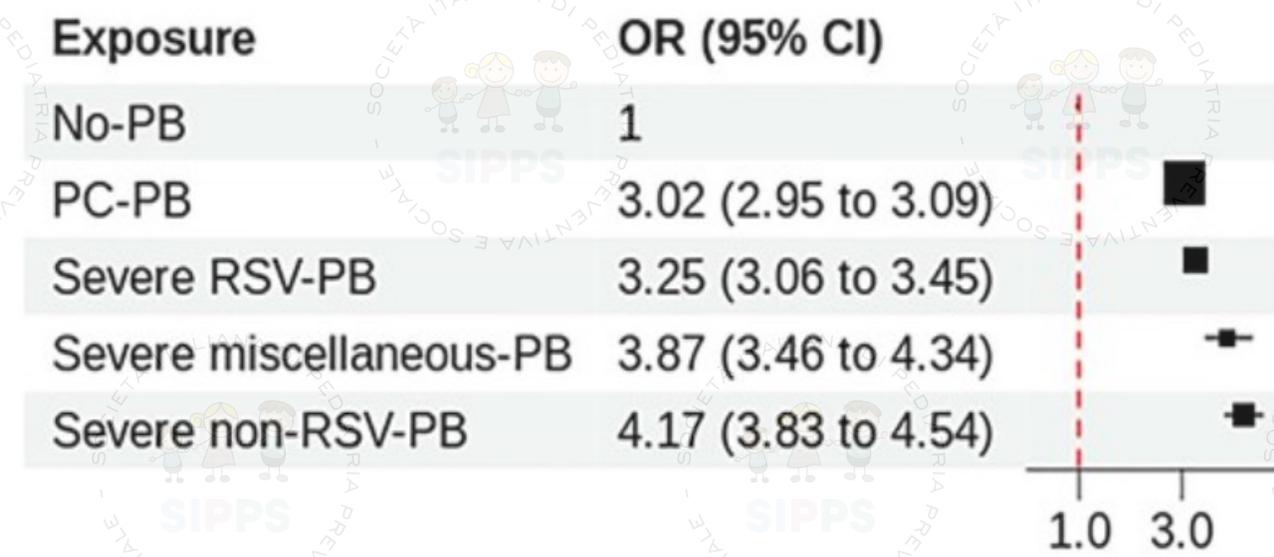
John Henderson ¹, Tom N Hilliard, Andrea Sherriff, Deborah Stalker, Nufoud Al Shammari,

Cintia Muñoz-Quiles,^{1,2,a} Mónica López-Lacort,^{1,2,a} Javier Díez-Domingo,^{1,2,3} and Alejandro Orrico-Sánchez^{1,2,3}

2023

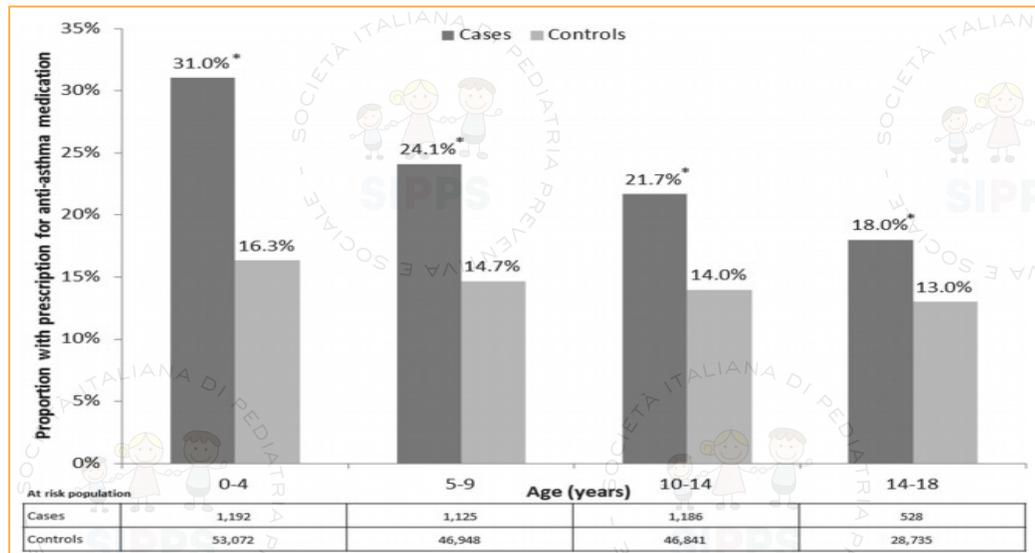
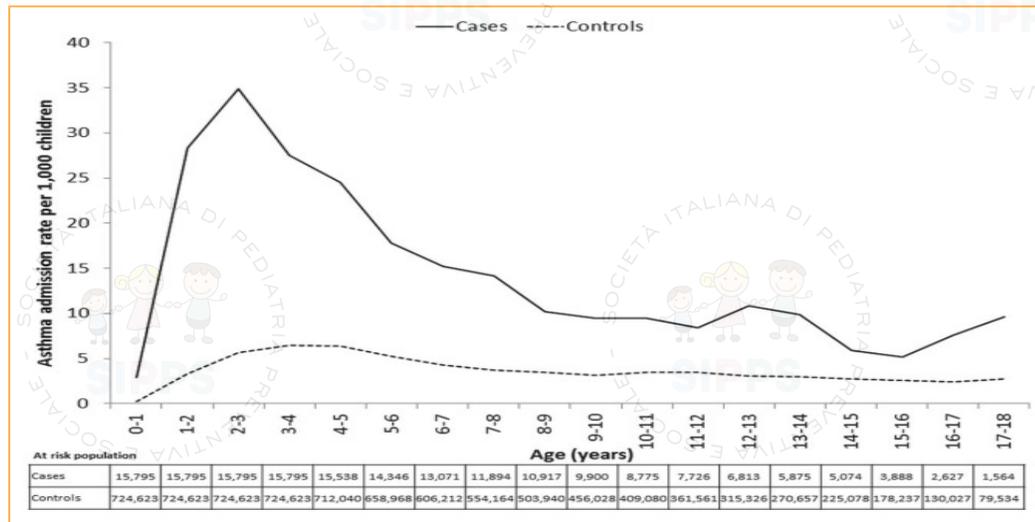
	RSV group	controls	Time months	OR [95% CI]
prevalence of wheezing	28.1%	13.1%	30–42	2.3 [1.3, 3.9]
	22.6%	9.6%	69–81	3.5 [1.8, 6.6]
prevalence of asthma	38.4%	20.1%	91	2.5 [1.4, 4.3]

Association between previous bronchiolitis (first 2 years) and subsequent risk of asthma or recurrent wheezing (at 2–4 ys)



Rischio tra 2 e 3,5 volte maggiore

Link tra ospedalizzazione-RSV e asma confermato da studi di RWE



Metodi

- Studio caso-controllo
- Casi: bambini ospedalizzati-RSV nei primi 2 anni di vita; controlli: tutti gli altri

Popolazione di studio

- >740.418 bambini con follow-up mediano di 10,6 anni
- Casi: 15.795 (2,1%) bambini ospedalizzati-RSV entro 2 anni età
- Controlli: 724.623 (97,9%) [non ospedalizzati per RSV entro 2 anni età]

Risultati

- **Ospedalizzazione per asma 3 volte più frequente nei bambini che avevano avuto ospedalizzazione per RSV** (8.4% vs 2.4%; relative risk: 3.3, 95% confidence interval [CI]: 3.1-3.5; P<.0001)
- ▶ **Impiego farmaci asma 2 volte più frequente** (25.5% vs 14.7%; relative risk: 1.7, 95% CI: 1.7-1.8; P<.0001)

Conclusioni

- **Forte evidenza che dimostra un'associazione significativa e indipendente tra ospedalizzazione-RSV nei 2 anni di età e successivo sviluppo di asma**

BRONCHIOLITE: Fisiopatologia

Interessamento vie aeree inferiori

Edema, detriti, muco, (spasmo muscolatura?)

Ostruzione

Alterazione V/Q

Atelettasia

> Lavoro muscolare

Ipoventilazione
alveolare

Ipossiemia

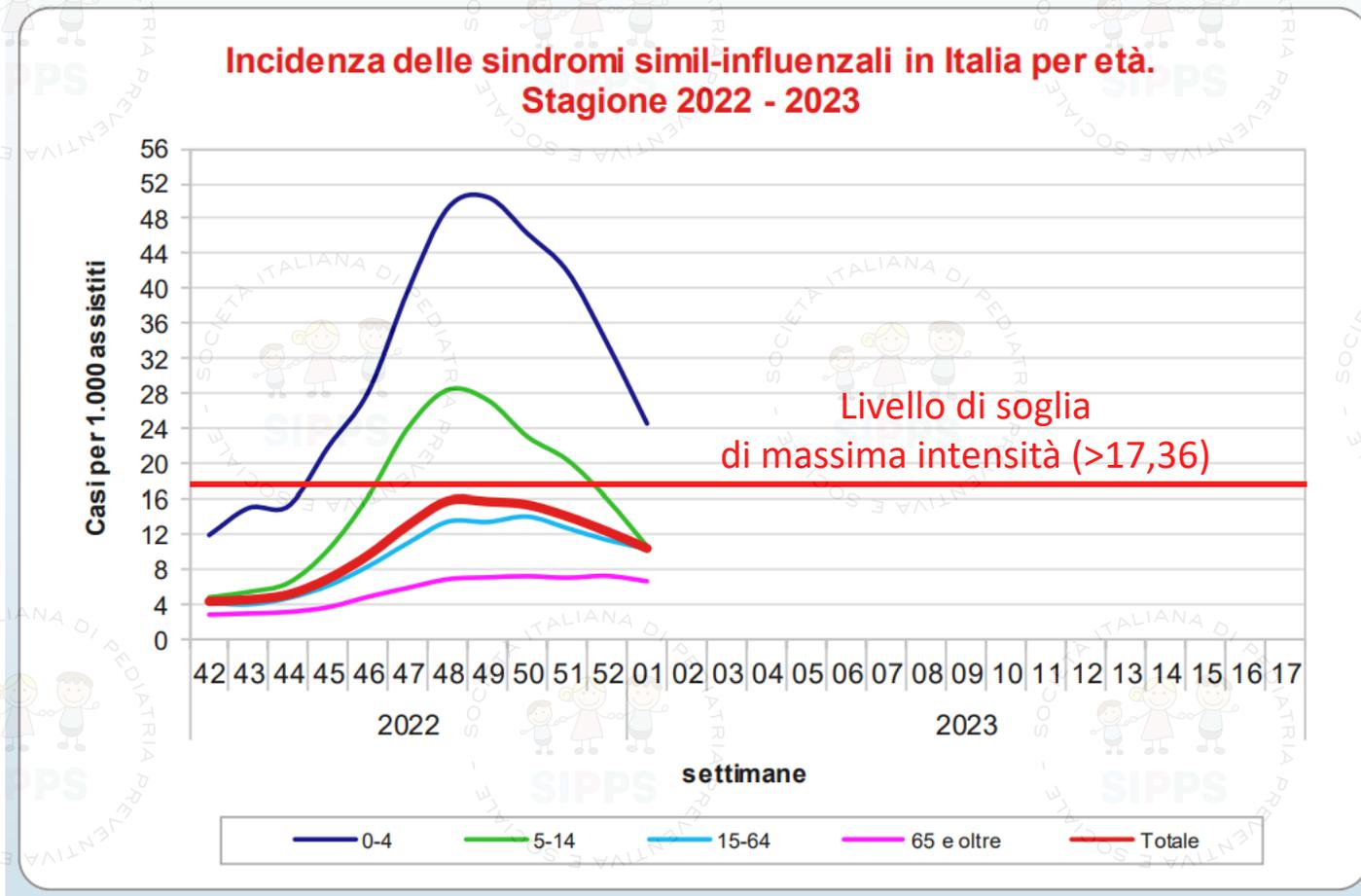
Acidosi
metabolica

APNEA

SHOCK O ARRESTO CARDIACO



La stagione 2022/2023 sta segnando risultati record tra i bambini

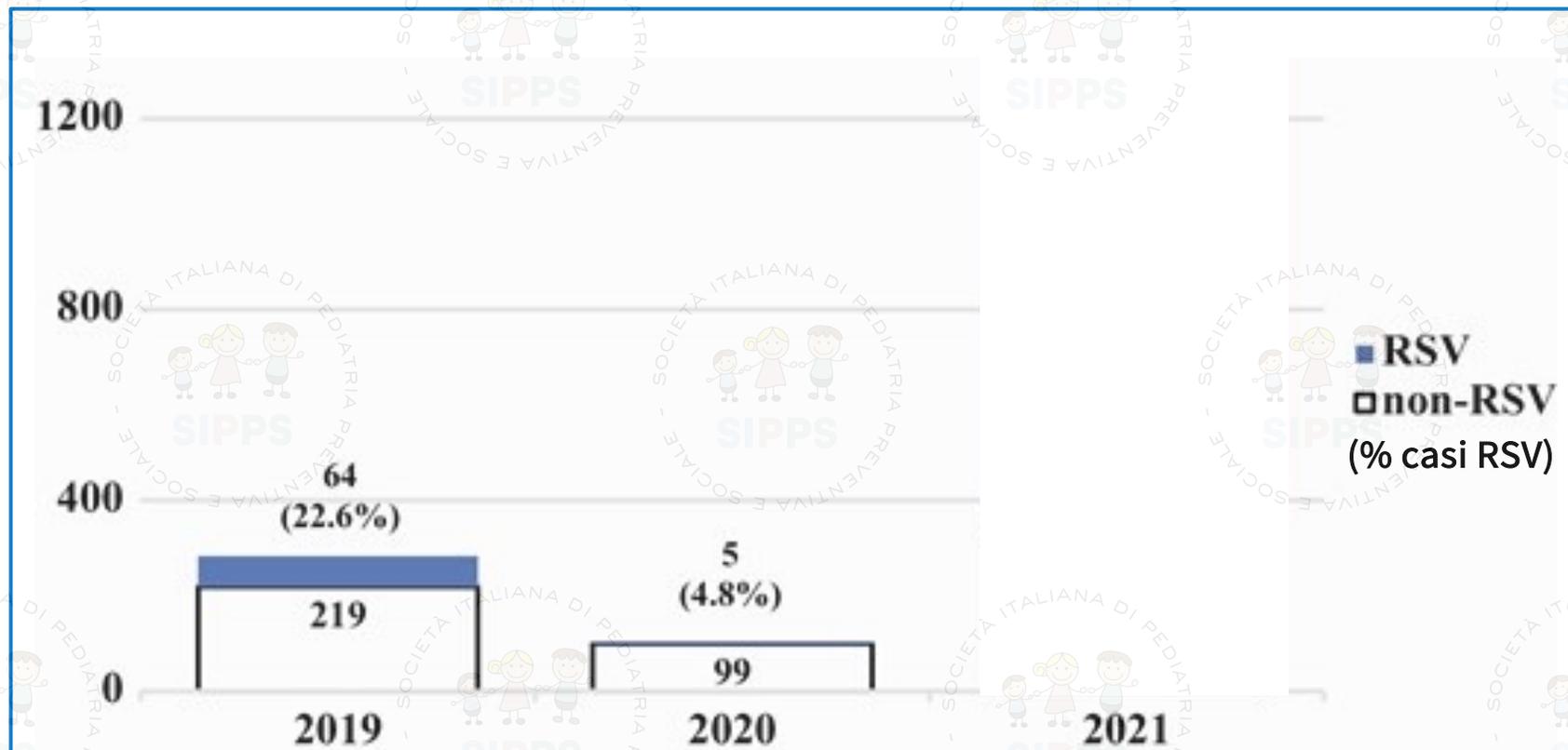


Sorveglianza ILI InluNet (ISS): i soggetti più colpiti sono i bambini [aggiornamento 1/2023 - 20/01/2023]

- incidenza popolazione generale: 10,4 ILI x 1.000
- **Incidenza bambini età 0-4 anni: 24,6 x 1.000** --> più alto del livello soglia di massima intensità, >17,36
- Nella settimana 1/2023, il 12% di tutti i casi ILI nella popolazione sono causati da RSV

Forte riduzione dei ricoveri per bronchiolite da RSV nel 2020

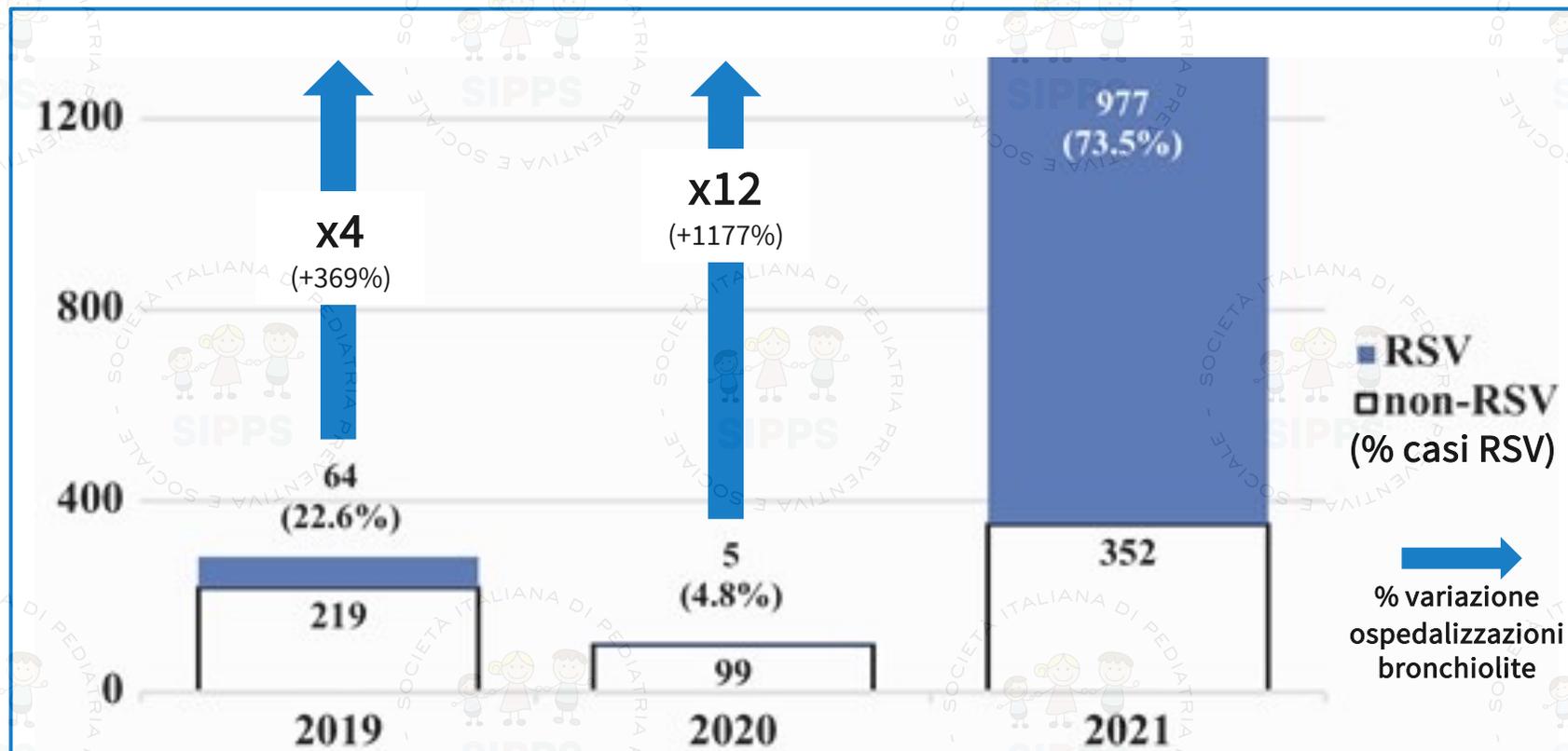
- 14 ospedali pediatrici italiani → *Associazione Ospedali Pediatrici Italiani Research Group on Bronchiolitis*
- Forte riduzione ospedalizzazioni per bronchiolite nel Settembre-Novembre 2020 rispetto al 2021
- Quasi sparite le ospedalizzazioni per bronchiolite da RSV nel Settembre-Novembre 2020 rispetto al 2021



Numero ospedalizzazioni da Settembre a Novembre, anni 2019–2021

nel 2021 ritorno dell'infezione da VRS, in anticipo e più di prima

- 14 ospedali pediatrici italiani → *Associazione Ospedali Pediatrici Italiani Research Group on Bronchiolitis*
- 43% ospedali hanno dovuto posticipare tutti gli interventi non-urgenti
- 64% ospedali ha dovuto aumentare i posti letto per trovare spazio ai tanti casi inattesi di bronchiolite
- 73.5% delle ospedalizzazioni per bronchiolite sono state causate da RSV



Numero ospedalizzazioni da Settembre a Novembre, anni 2019–2021

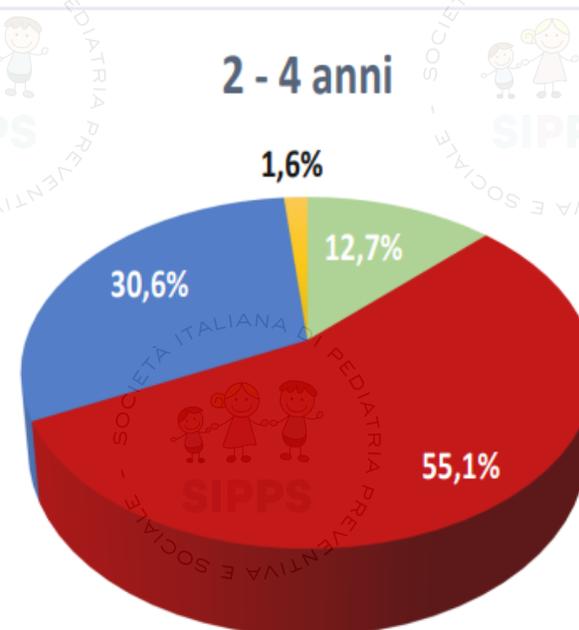
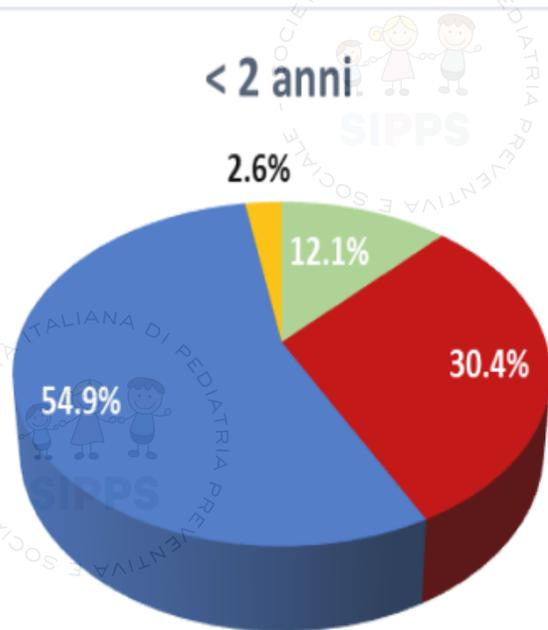
RSV è la principale causa di infezione respiratoria nei bambini tra 0-24 mesi



Stagione influenzale 2022/2023 in Italia

Proporzione dei campioni positivi per fascia di età e tipo di virus

Settimane 46/2022 - 01/2023



■ Altri Virus ■ Influenza ■ RSV ■ SARS-CoV-2

N.B. La categoria «Altri virus» include: Adenovirus, Bocavirus, Coronavirus umani diversi da SARS-CoV-2, Metapneumovirus, virus Parainfluenzali, Rhinovirus

Article

Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus-Related Hospitalization Over a 5-Year Period in Italy: Evaluation of Seasonality and Age Distribution Before Vaccine Introduction

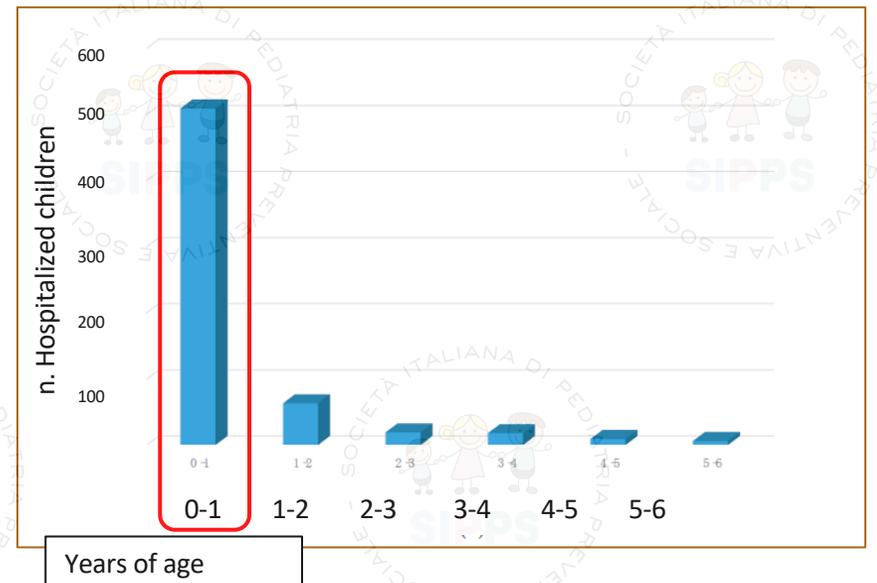
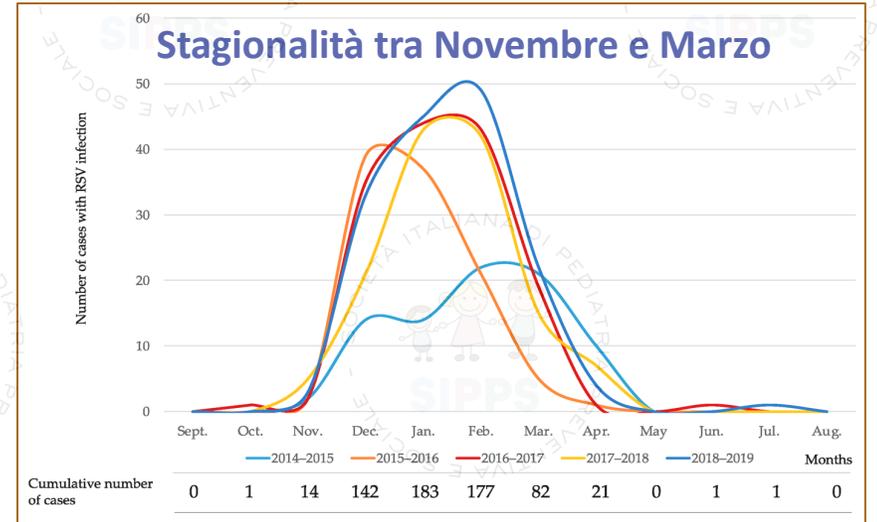
Federica Barbati, Maria Moriondo, Laura Pisano, Elisa Calistri, Lorenzo Lodi, Silvia Ricci, Mattia Giovannini, Clementina Canessa, Giuseppe Indolfi and Chiara Azzari

- bambini età 0-6 anni ospedalizzati negli Ospedali Pediatrici in Toscana
- dal 2014/2015 al 2018/2019

Risultati

- 624 bambini ospedalizzati per infezione da RSV
- **81.6% (509/624) età <1 anno**
- **16.5% (103/624) ricoverati anche in Terapia intensiva;** di questi, 86.4% (89/103) età <1 anno
- 6,7% (42/624) nati pretermine (<34 sett. gestazione)
- 5% (31/624) altre condizioni cliniche (CHD e BPD) di rischio alla nascita
- **88,3% (551/624) nati sani o a termine → non eleggibili ad attuale profilassi**

Tutti i bambini sono a rischio ospedalizzazione per RSV: i fattori di rischio principali sono stagionalità ed età <1 anno



Review

Open Access

Published: 10 February 2023



UPDATE - 2022 Italian guidelines of bronchiolitis in infants

La bronchiolite è la principale causa di infezione delle basse vie respiratorie e di ospedalizzazione nei bambini con meno di un anno di età.

UPDATE - 2022 Italian guidelines on the management of bronchiolitis in infants

Ital J Pediatr. volume 49, Article number: 19 (2023)

UPDATE - 2022 Italian guidelines of bronchiolitis in infants



	LIEVE	MODERATA	GRAVE
FREQUENZA RESPIRATORIA	lievemente aumentata	aumentata	nettamente aumentata < 2 mesi < 60 2-12 mesi < 50
LAVORO RESPIRATORIO	lievi rientramenti	rientramenti intercostali rientramenti giugulo alitoamento pinne nasali	importanti rientramenti grunting alitoamento pinne nasali
SATURAZIONE O2	non richiesta suppl. di O2 Sa O2 > 95%	Sa O2 90 - 95%	Sa O2 < 90% mancata risposta all'O2
ALIMENTAZIONE	normale o un poco ridotta	50 - 75% normale introito	riduzione oltre 50% incapacità ad alimentarsi
APNEE	assenti	brevi episodi	episodi in aumento

Treatment	Indications	Quality Recommendation
Supportive treatment	Recommended	A - strong
Oxygen therapy	Recommended (when SpO2<92%)	A - strong
HFNC	Recommended when standard subnasal supplemental O2 fails in infants who are hypoxic (It should not be used as primary treatment modality)	B - moderate
Nebulized hypertonic saline	Not Recommended	B - moderate
Inhaled bronchodilators	Not Recommended	B – strong
Chest physiotherapy	Not Recommended	A - moderate
Nebulized adrenaline	Not Recommended	B – strong
Nebulized steroids	Not Recommended	A - strong
Sistemic steroids	Not Recommended	A - strong
Antibiotics	Not Recommended (Except in case of strong suspicion or clear evidence of a secondary bacterial infection)	\B – strong
Antivirals Montelukast DNase Inhal. furosemide Inhaled ipratropium bromide Magnesium sulfate Helium Surfactant Methylxanthine	Not Recommended	B – strong

[Review](#) | [Open Access](#) | [Published: 10 February 2023](#)
UPDATE - 2022 Italian guidelines of bronchiolitis in infants



Strategie di immunizzazione e profilassi verso VRS

- con anticorpi monoclonali

somministrabili dalla nascita con protezione immediata, per tutta la stagione RSV (periodo di rischio maggiore) ma non danno memoria immunitaria per gli anni successivi

- con vaccini pediatrici

vaccini pediatrici dovrebbero essere indicati dai 6 mesi di età a protezione e possibile sviluppo di memoria immunitaria; ma rimane scoperta fascia di età ad alto rischio

- con vaccini in gravidanza

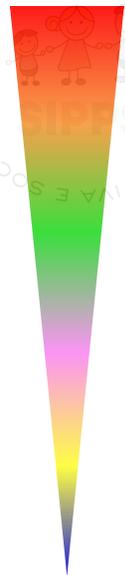
immunizzazione materna efficace solo se il bambino nasce nel periodo stagionale RSV

Proteina F: il target comune di anticorpi monoclonali e vaccini anti-RSV

Palivizumab, **mAb investigazionali e candidati vaccini** hanno lo stesso target: la proteina F (proteina di Fusione, presente in conformazione pre-Fusione e post-Fusione)

Neutralisation Sensitivity

Location



Ø Pre-F only

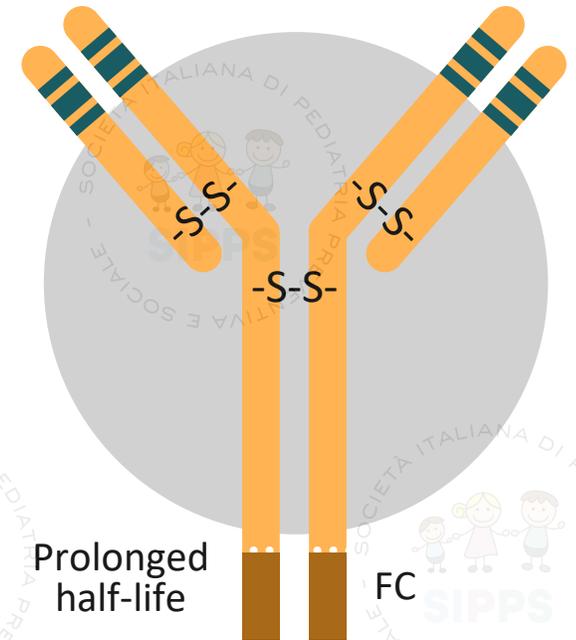
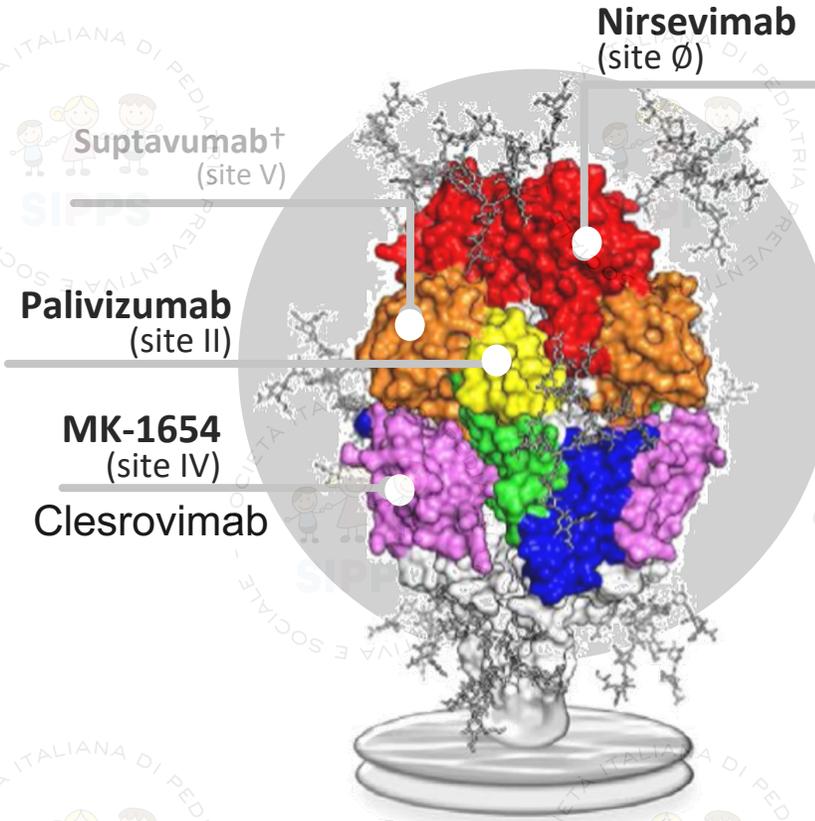
V Pre-F only

III Pre-F > Post-F

IV Pre-F & Post-F

II Pre-F & Post-F

I Pre-F > Post-F



Prolonged half-life

FC

Palivizumab già approvato

Altri: ***Investigational agents, not approved**

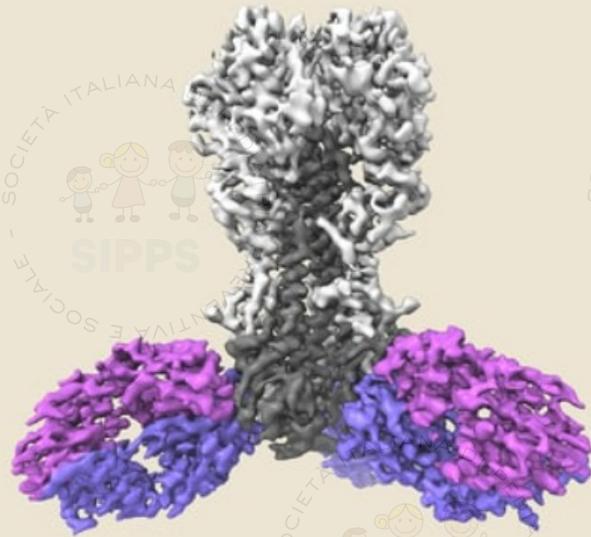
Novità nuovi mAb versus vecchi mAb:
 Aggiunta di aminoacidi sulla catena FC dei **mAb investigazionali** aumenta potenza e durata protezione

Palivizumab, Summary of Product Characteristics: [https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-informa](https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-information_en.pdf)
 U.S. National Library of Medicine. MK-1654: <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04767373>
 U.S. National Library of Medicine. Nirsevimab <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03979313>

- Graham B, Current Opinion of Immunol. 2019;59:57-64
- Acero-Bedoya S, Am J Perinatol. 2019;36(suppl S2):S63-S67
- Taveras J, et al, NeoReviews. 2020;21(8):e535-e545

Science Translational Medicine

19 APRIL 2023

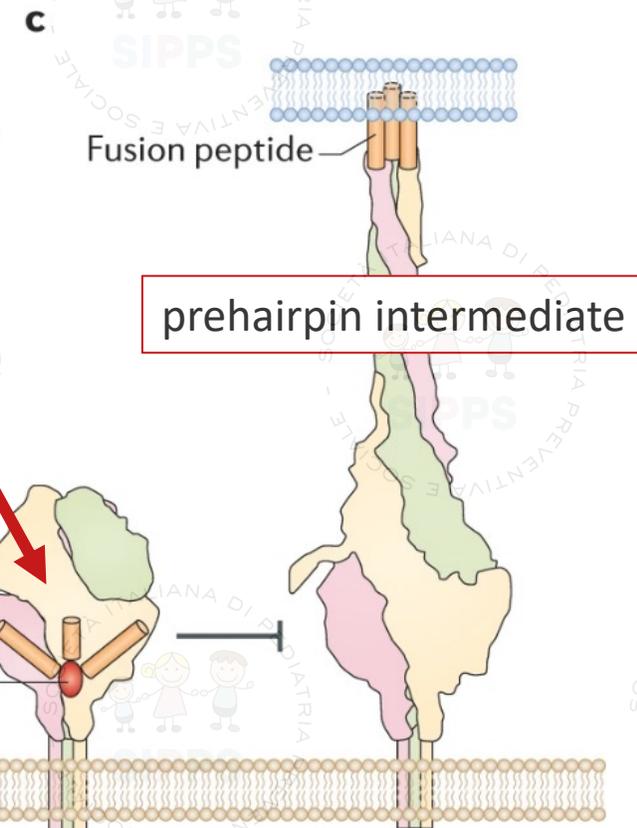
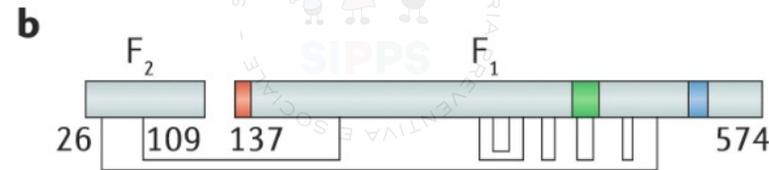


selection and optimization of a human monoclonal antibody able to neutralize a wide array of RSV A and B viruses

MEDI8897* neutralizes a diverse panel of RSV A and B strains with **>50-fold higher activity than palivizumab**

RESEARCH ARTICLE INFECTIOUS DISEASE

A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants





Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants

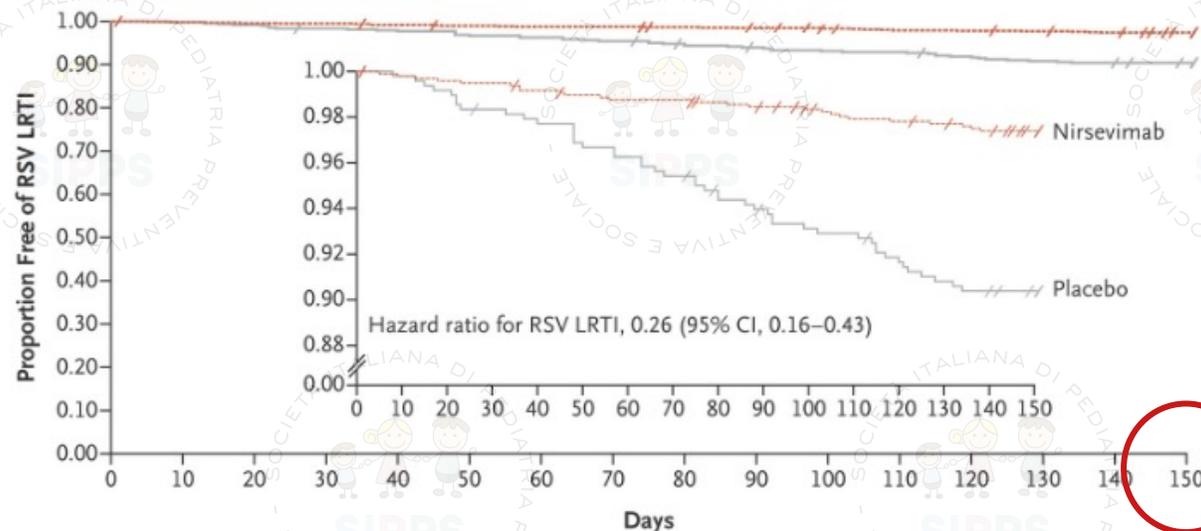
MP Griffin N Engl J Med 2020

1480 prematuri 29-35 sett

Efficacia vs visita per infezione delle LRTIs **70%** (IC 95%= 52,3-81,2)
Nirsevimab 2,6% vs 9,5% $p < 0.001$

Efficacia vs. ricovero **78,4%** per LRTIs (IC 95%, da 51,9 a 90,3)
nirsevimab 0,8% vs 4,1% $P < 0.001$

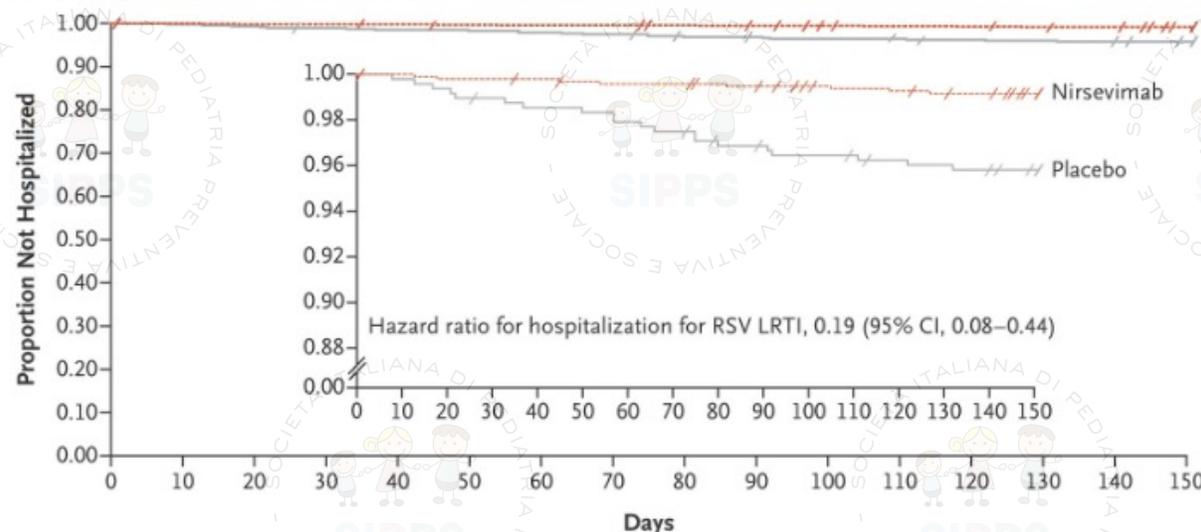
A Time to First Medically Attended RSV Lower Respiratory Tract Infection



No. at Risk

Nirsevimab	969	962	960	959	955	952	950	950	946	943	937	932	931	929	925	920
Placebo	484	480	477	472	469	464	462	458	451	448	444	443	436	432	429	427

B Time to First Hospitalization for RSV Lower Respiratory Tract Infection



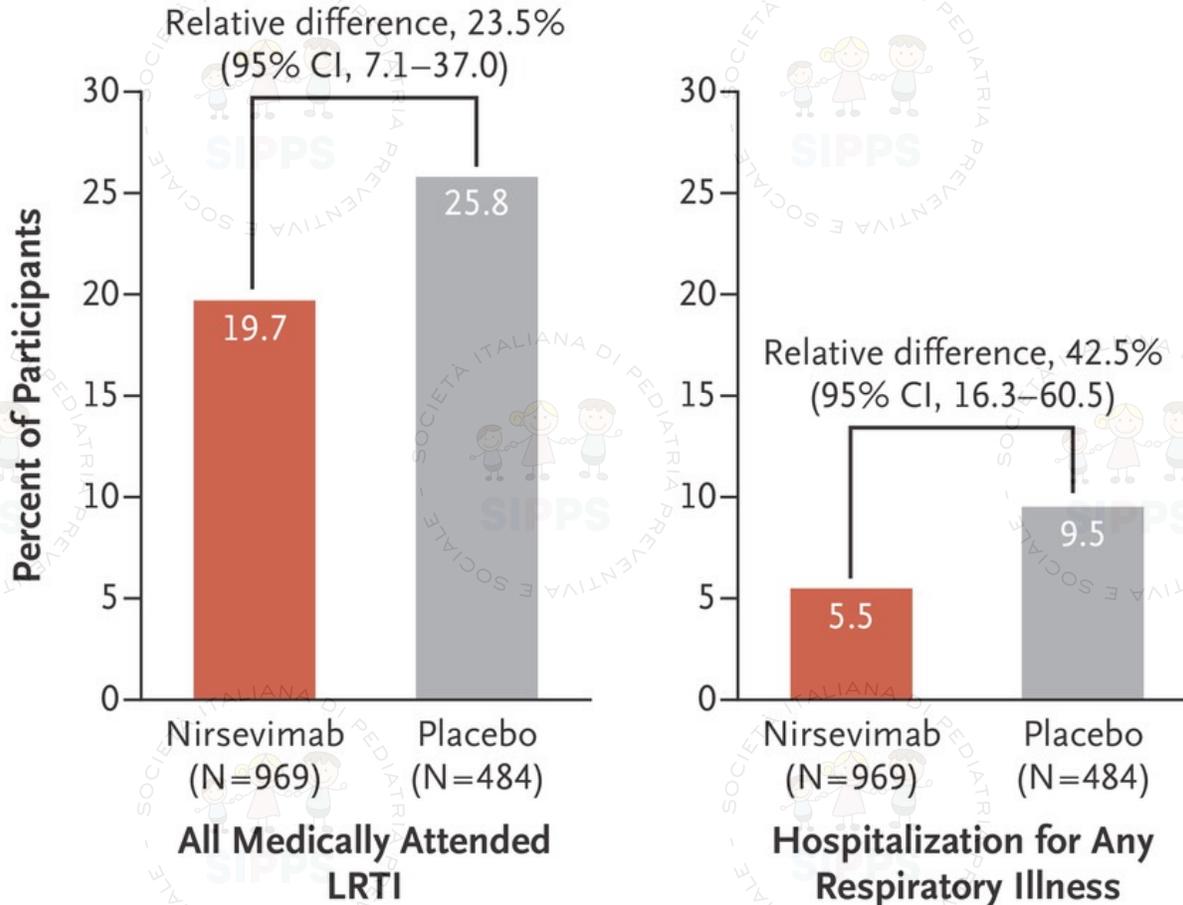
No. at Risk

Nirsevimab	969	964	962	962	961	959	958	958	955	953	948	946	945	943	942	937
Placebo	484	480	478	475	473	472	470	468	463	462	460	459	457	456	454	452

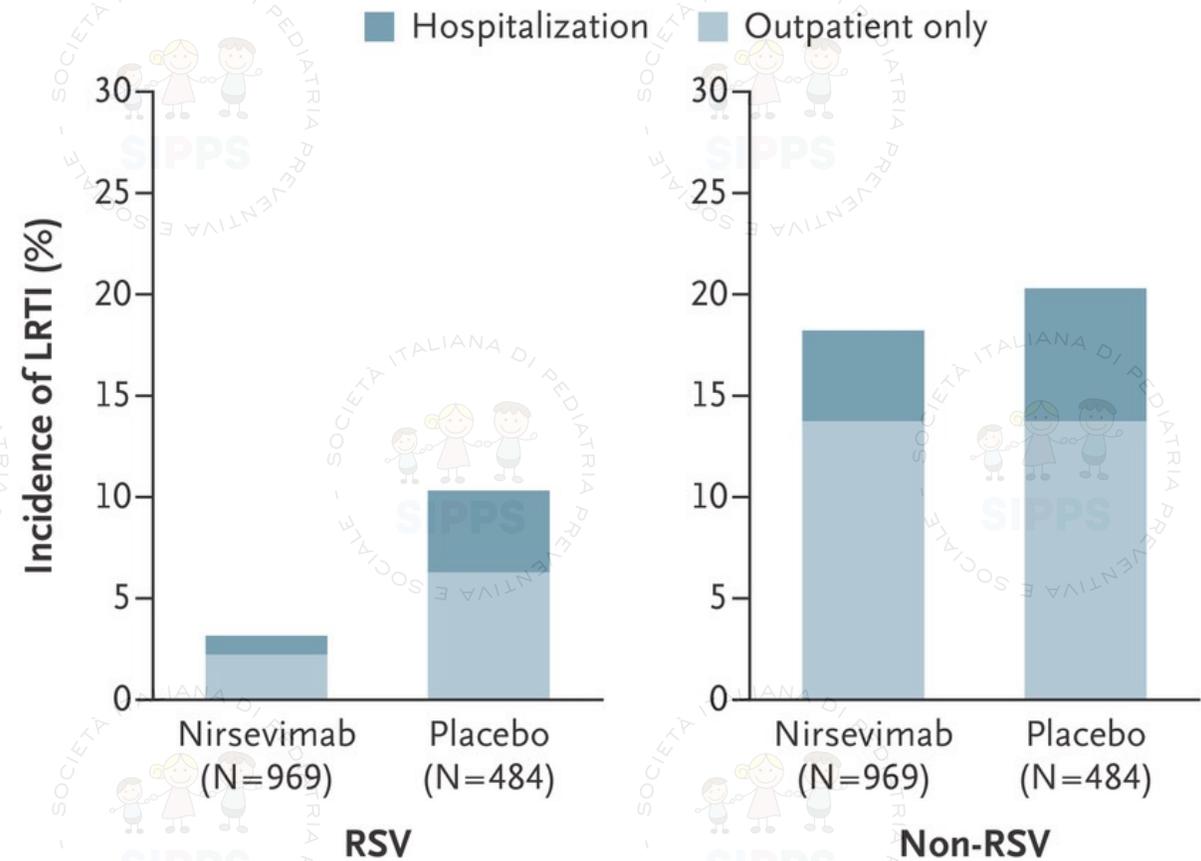
Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants

M. Pamela Griffin, M.D., Yuan Yuan, Ph.D., Therese Takas, B.S., Joseph B. Domachowske, M.D., Shabir A. Madhi, M.B., B.Ch., Ph.D.,

A Medically Attended LRTI or Respiratory-Related Hospitalization for Any Cause



B Hospitalization or Outpatient Visit for Medically Attended RSV or Non-RSV LRTI



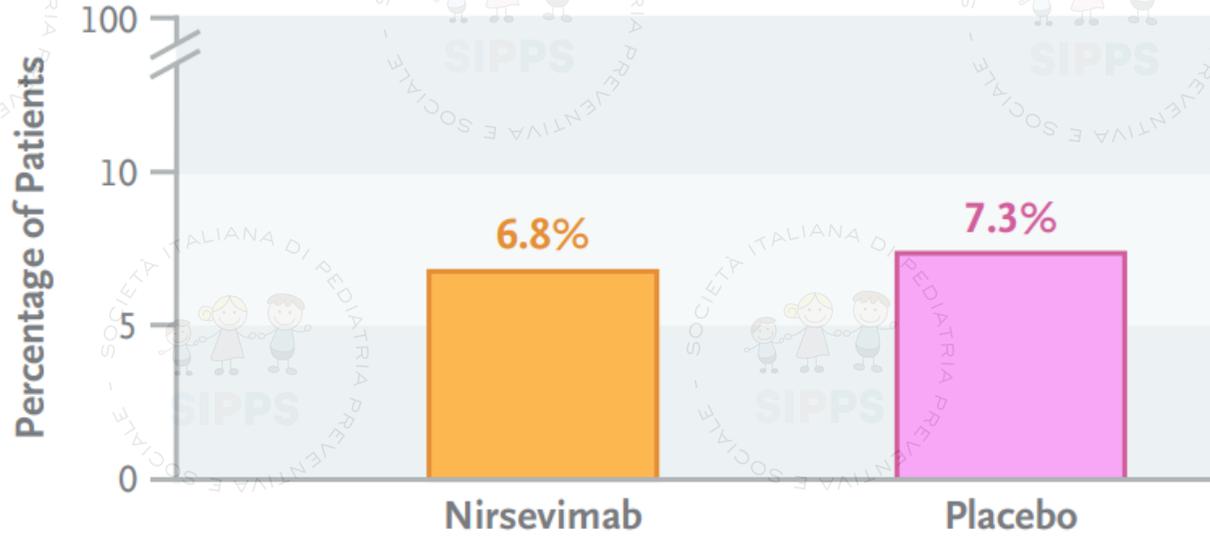
RESEARCH SUMMARY

Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants

Hammit LL et al. DOI: 10.1056/NEJMoa2110275

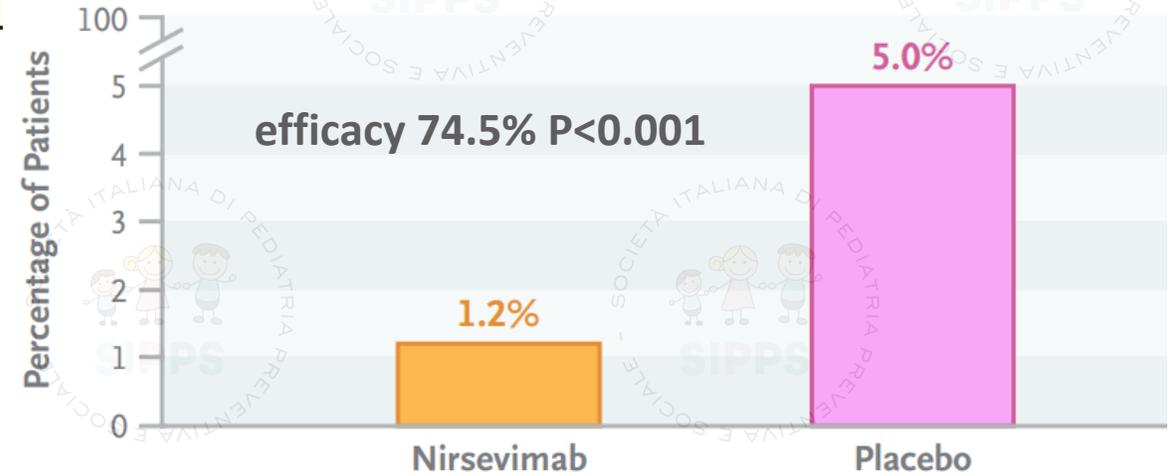
1490 healthy infants born at a gestational age (>35 weeks)

Serious Adverse Events through Day 361



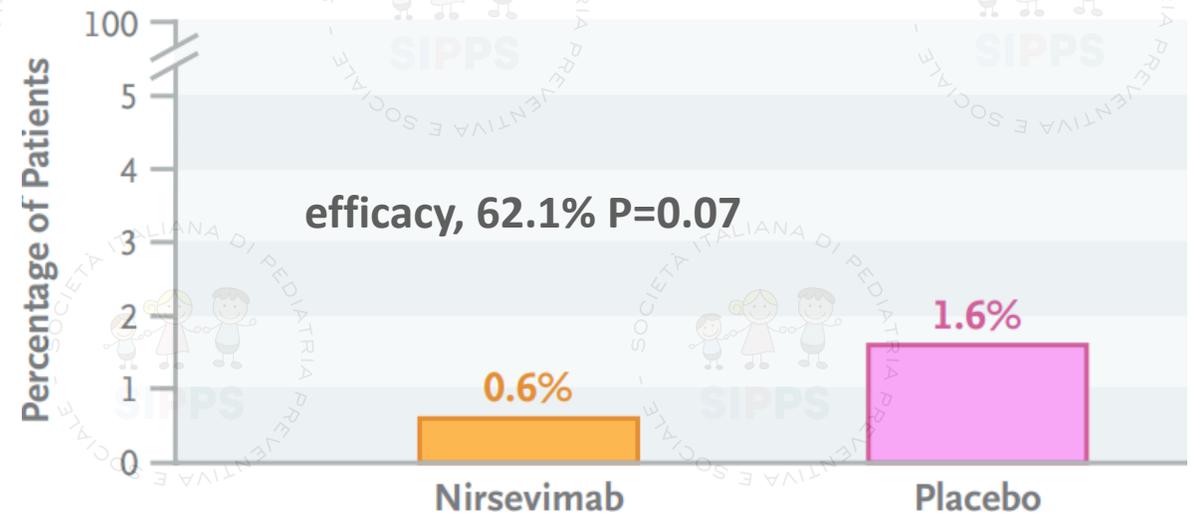
Medically Attended Lower Respiratory Tract Infection through Day 150

Efficacy, 74.5%; 95% CI, 49.6 to 87.1; P<0.001



Hospitalization for Lower Respiratory Tract Infection through Day 150

Efficacy, 62.1%; 95% CI, -8.6 to 86.8; P=0.07



MELODY All Subjects – Efficacy through D151

Efficacia per MA-LRTI per VRS-A=78% VRS-B=80%

Definition	Placebo (N=1003)		Nirsevimab (N=2009)		Efficacy	
	n	%	n	%	Efficacy	95% CI
MA RSV LRTI	54	5.4	24	1.2	76.4	62.3-85.2
MA RSV LRTI with hospitalization	20	2.0	9	0.4	76.8	49.4-89.4
MA RSV LRTI (very severe)	17	1.7	7	0.3	78.6	48.8-91.0

MELODY All Subjects – Safety Summary

Safety through D151

MedDRA SOC	MedDRA Preferred Term	Frequency
Skin and subcutaneous tissue disorders	Rash ¹	Uncommon
General disorders and administration site conditions	Injection site reaction ²	Uncommon
	Pyrexia ³	Uncommon

¹ Rash was defined by the following grouped preferred terms: rash, rash maculo-papular, rash macular, occurring within 14 days post dose.

² Injection site reaction was defined by the following grouped preferred terms: injection site reaction, injection site pain, injection site induration, injection site oedema, injection site swelling, occurring within 7 days post dose.

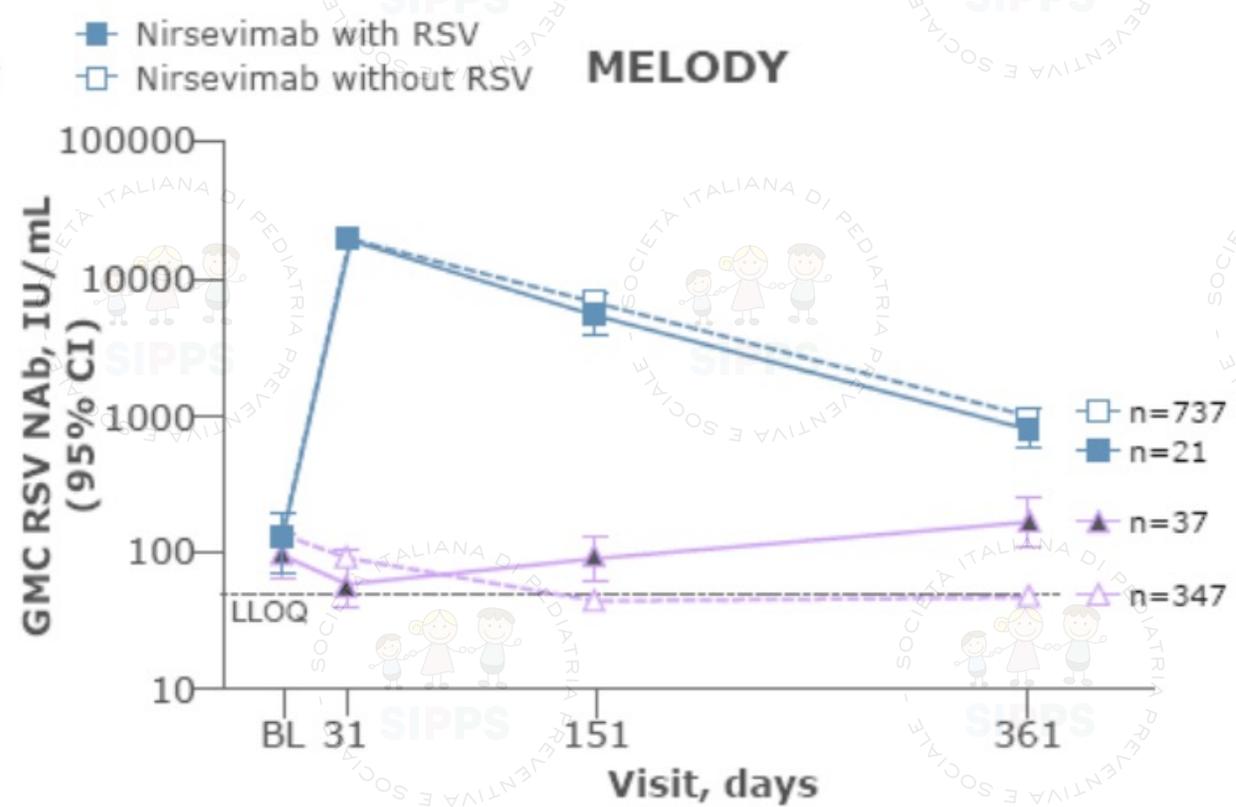
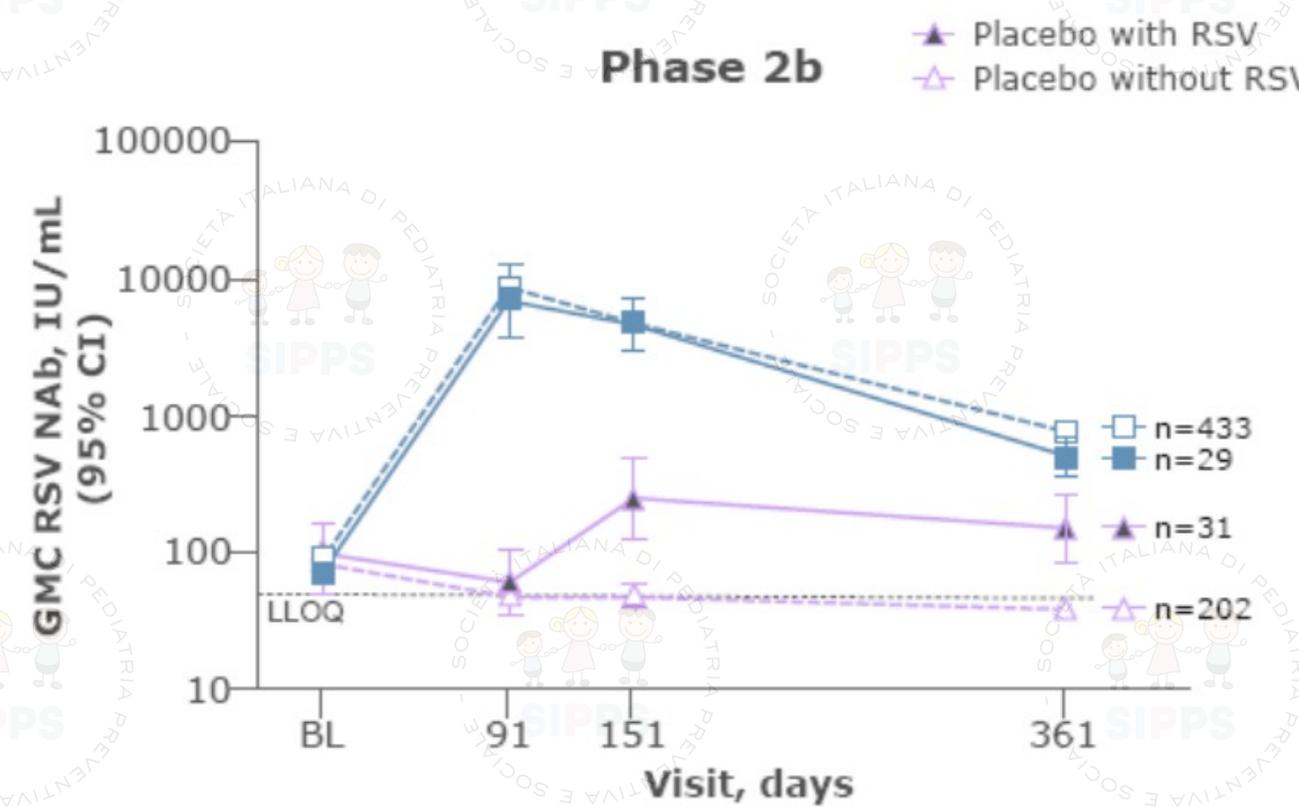
³ Pyrexia occurring within 7 days post dose.

- No SAEs or deaths were considered related to nirsevimab by the investigator
- No anaphylaxis or serious allergic reactions attributable to nirsevimab

Duration of Protection

- Primary and secondary endpoints for MELODY evaluated the efficacy of nirsevimab through 150 days
- Efficacy did not decline over the time period of this evaluation
- There is some evidence that suggests that this protection extends beyond 150 days although the degree of this protection is yet to be determined
- An analysis of the data from the South African cohort, that experienced a delayed RSV season, showed a hazard ratio of 0.491 (95% CI 0.158, 1.523)
- Neutralizing antibody titers were 7x higher than baseline at day 361 in nirsevimab treated subjects and were significantly higher than those with natural infection

RSV NAb levels higher in nirsevimab recipients versus placebo, regardless of presence or absence RSV infection



- In nirsevimab recipients, RSV NAb levels vs baseline were >50 fold higher at Day 151 and ~7-fold higher at Day 361
- This suggests a level of protection extending beyond 5 months

A low incidence of RSV LRTI was observed during season two with no hospitalized cases

Increasing severity ↓

Definition, n (%)	RSV Season 1 (2019-2020): To Day 151		RSV Season 2 (2020-2021): Days 361 – 511	
	Placebo (n=496)	Nirsevimab (n=994)	Placebo (n=482)	Nirsevimab (n=964)
MA RSV LRTI (protocol-defined)	25 (5.0)	12 (1.2)	2 (0.4)	7 (0.7)
MA RSV LRTI with hospitalization (protocol-defined)	8 (1.6)	6 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
MA RSV LRTI (very severe)	7 (1.4)	5 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

LRTI, lower respiratory tract infection; MA, medically attended; RSV, respiratory syncytial virus.
Very severe = hospitalization + requirement for supplemental oxygen and/or intravenous fluids

Strategie di immunizzazione e profilassi verso VRS

- con anticorpi monoclonali

somministrabili dalla nascita con protezione immediata, per tutta la stagione RSV (periodo di rischio maggiore) ma non danno memoria immunitaria per gli anni successivi

- con vaccini pediatrici

vaccini pediatrici dovrebbero essere indicati dai 6 mesi di età a protezione e possibile sviluppo di memoria immunitaria; ma rimane scoperta fascia di età ad alto rischio

- con vaccini in gravidanza

immunizzazione materna efficace solo se il bambino nasce nel periodo stagionale RSV

Will a new wave of RSV vaccines stop the dangerous virus?

Pfizer, GSK and Moderna are ahead in the race to produce vaccines against respiratory syncytial virus – what will be their impact?

[Liam Drew](#)

nature

doi: <https://doi.org/10.1038/d41586-023-00212-z>

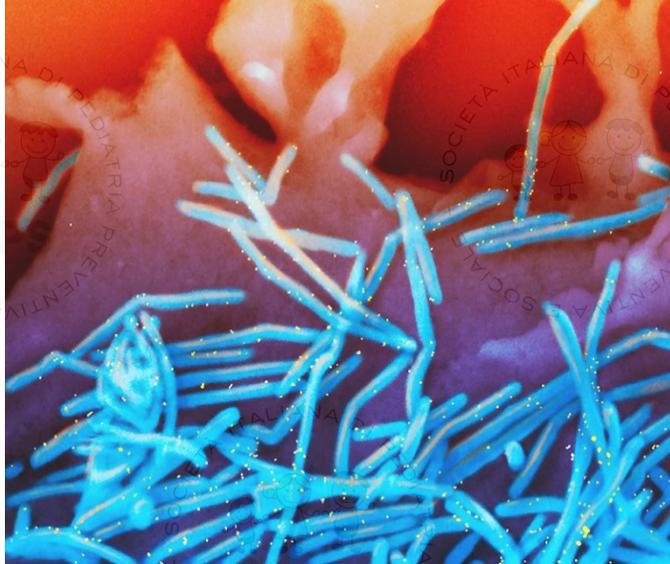


Structure of RSV Fusion Glycoprotein Trimer Bound to a Prefusion-Specific Neutralizing Antibody

SCIENCE 25 Apr 2013 Vol 340, Issue 6136

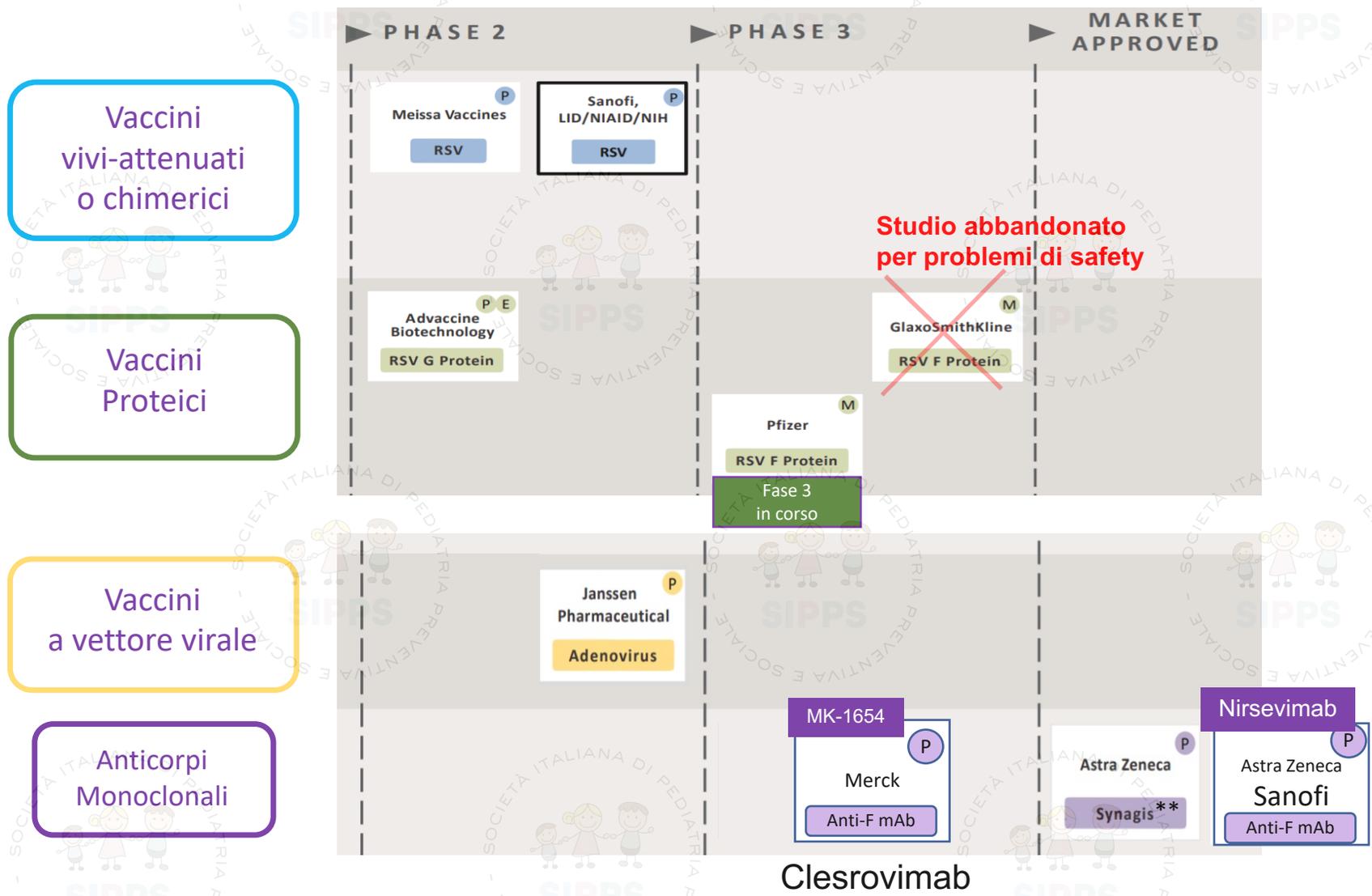
La proteina F del VRS è il bersaglio della attività neutralizzante degli anticorpi serici. La glicoproteina di fusione F è il bersaglio della maggior parte dell'attività neutralizzante del RSV nei sieri umani, ma la sua instabilità ne ha ostacolato la caratterizzazione.

Sono stati quindi identificati anticorpi specifici per la prefusione, sostanzialmente **più potenti** dell'anticorpo profilattico palivizumab. La struttura del cocrystallo di uno di questi anticorpi, D25, in complesso con la glicoproteina F ha rivelato che **D25 blocca F nel suo stato di prefusione legandosi** a un epitopo quaternario all'apice del trimero. Ma anche altri 2 anticorpi, AM22 e 5C4, si legano al sito di vulnerabilità appena identificato, che è stato chiamato **sito antigenico Ø**.



Il vaccino mRNA Moderna stimola la produzione di una versione stabilizzata di questa proteina, mentre i vaccini Pfizer e GSK ne iniettano direttamente versioni sintetiche.

Prevenzione RSV pediatrico: anticorpi monoclonali e vaccini



Vaccini vivi-attenuati o chimerici

Vaccini Proteici

Vaccini a vettore virale

Anticorpi Monoclonali

R&D vaccini e mAb per la protezione di tutti i neonati e bambini

Focus prevenzione pediatrica:
Vaccini materni (M)
Vaccini pediatrici (P)

Nirsevimab è il primo mAb approvato EMA per la prevenzione di RSV in tutti i neonati e bambini alla loro prima stagione

Pregnant mothers

Children

VACCINI IN STUDIO

Older adults

Pregnant mothers

RSV F nanoparticle (Novavax)

GSK RSV F (GSK)

RSV F DS-Cav1 (NIH/NIAID/VRC)

Vaccine type

Particle-based

Subunit

Subunit

Paediatric

RSV F nanoparticle (Novavax)

ChAd155-RSV (GSK)

SynGEM (Mucosis)

Ad26.RSV.preF (Janssen)

rBCG-N-hRSV (Pontificia Universidad Catolica de Chile)

RSV D46 cp Δ M2-2 (Sanofi Pasteur/LID/NIAID/NIH)

RSV LID Δ M2-2 1030s (Sanofi Pasteur/LID/NIAID/NIH)

RSV Δ NS2 Δ 1313 I1314L (Sanofi Pasteur/LID/NIAID/NIH)

RSV D46/NS2/ N/ Δ M2-2-HindIII (Sanofi Pasteur/LID/NIAID/NIH)

RSV LID cp Δ M2-2 (Sanofi Pasteur/LID/NIAID/NIH)

MEDI8897 (MedImmune)

Particle-based

Vector-based

Particle-based

Vector-based

Chimeric

Live-attenuated

Live-attenuated

Live-attenuated

Live-attenuated

Live-attenuated

Monoclonal antibody

Older adults

RSV F nanoparticle (Novavax)

SynGEM (Mucosis)

MVA-BN RSV (Bavarian Nordic)

VXA-RSVforal (Vaxart)

Ad26.RSV.preF (Janssen)

DPX-RSV-Protein (Immunovaccine, VIB and Dalhousie University)

RSV F DS-Cav1 (NIH/NIAID/VRC)

Particle-based

Particle-based

Vector-based

Vector-based

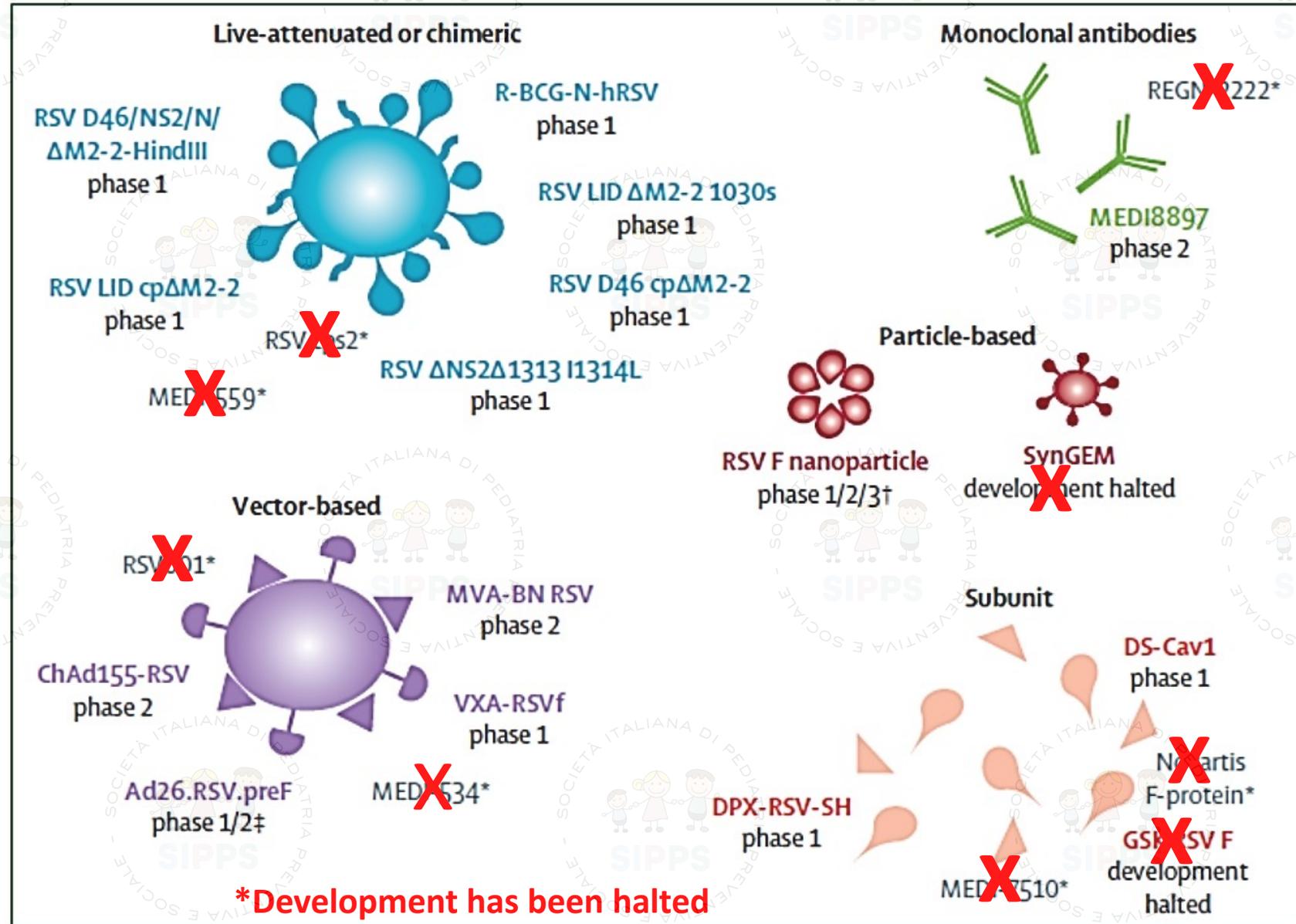
Vector-based

Subunit

Subunit

NIH=National Institutes of Health. NIAID=National Institutes of Allergy and Infectious Diseases. LID=Laboratory of

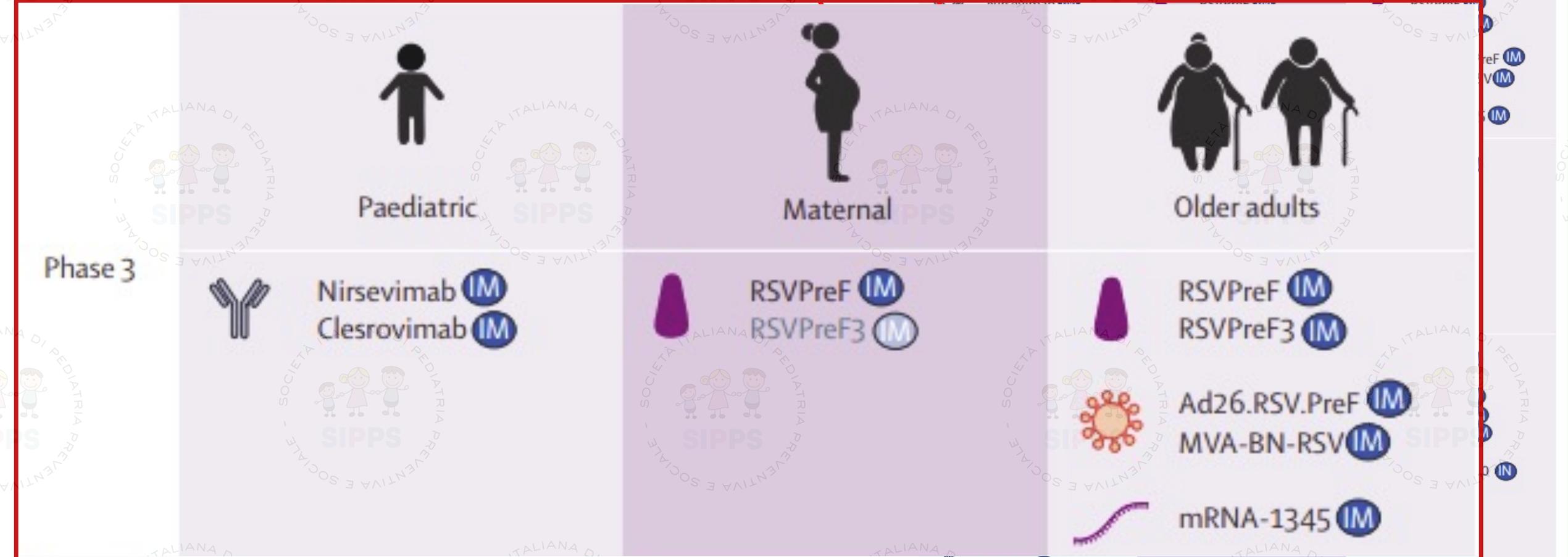
Molte molecole ma molti fallimenti: restano 14 candidati vaccini



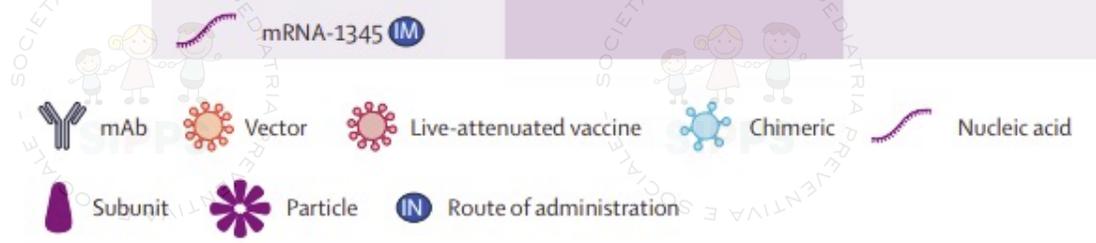
Lancet Infect Dis
2018; 18: e295–311

Respiratory syncytial virus prevention within reach the vaccine and monoclonal antibody landscape

Natalie I Mazur, Jonne Terstappen, Ranju Baral, Azucena Bardají, Philippe Beutels, Ursula J Buchholz, Cheryl Cohen, James E **Phase 3**



Passively acquired antibodies from maternal immunisation or mAb immunoprophylaxis will wane overtime, at which point paediatric vaccines for active immunisation might serve an important role.



Strategie di immunizzazione e profilassi verso VRS

- con anticorpi monoclonali

somministrabili dalla nascita con protezione immediata, per tutta la stagione RSV (periodo di rischio maggiore) ma non danno memoria immunitaria per gli anni successivi

- con vaccini pediatrici

vaccini pediatrici dovrebbero essere indicati dai 6 mesi di età a protezione e possibile sviluppo di memoria immunitaria; ma rimane scoperta fascia di età ad alto rischio

- con vaccini in gravidanza

immunizzazione materna efficace solo se il bambino nasce nel periodo stagionale RSV

Status of
Phase 3 RSV IVM
Clinical Trial



Topline Results from Phase 3 Prepare™ Trial of ResVax™ for Prevention of RSV Disease in Infants via Maternal Immunization

ResVax: Vaccino adiuvato a nanoparticelle ricombinanti della proteina F del Virus Respiratorio Sinciziale sviluppato per proteggere i neonati attraverso una immunizzazione materna contro il VRS:

Efficacia verso l'endpoint primario e i due secondari (per protocol) verso lower respiratory tract infection (LRTI) a 90 gg di vita erano:

- **39%** against medically significant RSV LRTI (97.5%CI, -1% to 64%)a
- **44%** against RSV LRTI hospitalizations (95%CI, 20% to 62%)
- **48%** against RSV LRTI with severe hypoxemia (95%CI, -8% to 75%)

a 3 mesi di vita

Unico candidato vaccino chimerico in sviluppo clinico. rBCG-N-hRSV, è somministrato con il ceppo BCG, che induce una risposta Th1 e permette una doppia immunizzazione

La prevenzione dell'RSV oggi e in futuro

COSA ABBIAMO OGGI

Palivizumab, solo per i nati pretermine e per i fragili

- Indicato fino a 35 settimane di gestazione
- Raccomandato da SIN SIP SIMRI per
 - nati pretermine ≤ 35 settimane
 - bambini < 2 anni di età con patologie a rischio RSV
- Rimborsato fino a 35 settimane di gestazione, più altri bambini con gravi complicanze

COSA AVREMO IN FUTURO

Protezione di tutti i neonati

- mAb a lunga durata (5 mesi)
- vaccino per la donna in gravidanza
- vaccino pediatrico (e/o per adulti)

CHMP dell'EMA ha raccomandato l'approvazione di nirsevimab prevenzione dell'RSV nei neonati e bambini alla prima stagione di RSV



- Nirsevimab potrà essere la prima soluzione di prevenzione che risponde al bisogno di prevenzione contro RSV che hanno tutti i neonati e bambini alla prima stagione¹
- Aveva già ottenuto la classificazione «PRIME» (PRIority MEdicines) perché la prevenzione dell'RSV è una priorità per EMA, così come lo è per l'OMS¹⁻²

EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

Medicines ▾ Human regulatory ▾ Veterinary regulatory ▾ Committees ▾ News & events ▾ Partners & networks ▾ About us ▾

New medicine to protect babies and infants from respiratory syncytial virus (RSV) infection

News 16/09/2022

EMA has recommended a marketing authorisation in the European Union (EU) for Beyfortus (nirsevimab) for the prevention of Respiratory Syncytial Virus (RSV) lower respiratory tract disease in newborn babies and infants during their first RSV season (when there is a risk of RSV infection in the c

nirsevimab

AGENZIA ITALIANA DEL FARMACO

DETERMINA 4 gennaio 2023



Classificazione, ai sensi dell'articolo 12, comma 5, della legge 8 novembre 2012, n. 189, del medicinale per uso umano, a base di nirsevimab, «Beyfortus». (Determina n. 9/2023). (23A00122) (GU Serie Generale n.12 del 16-01-2023)

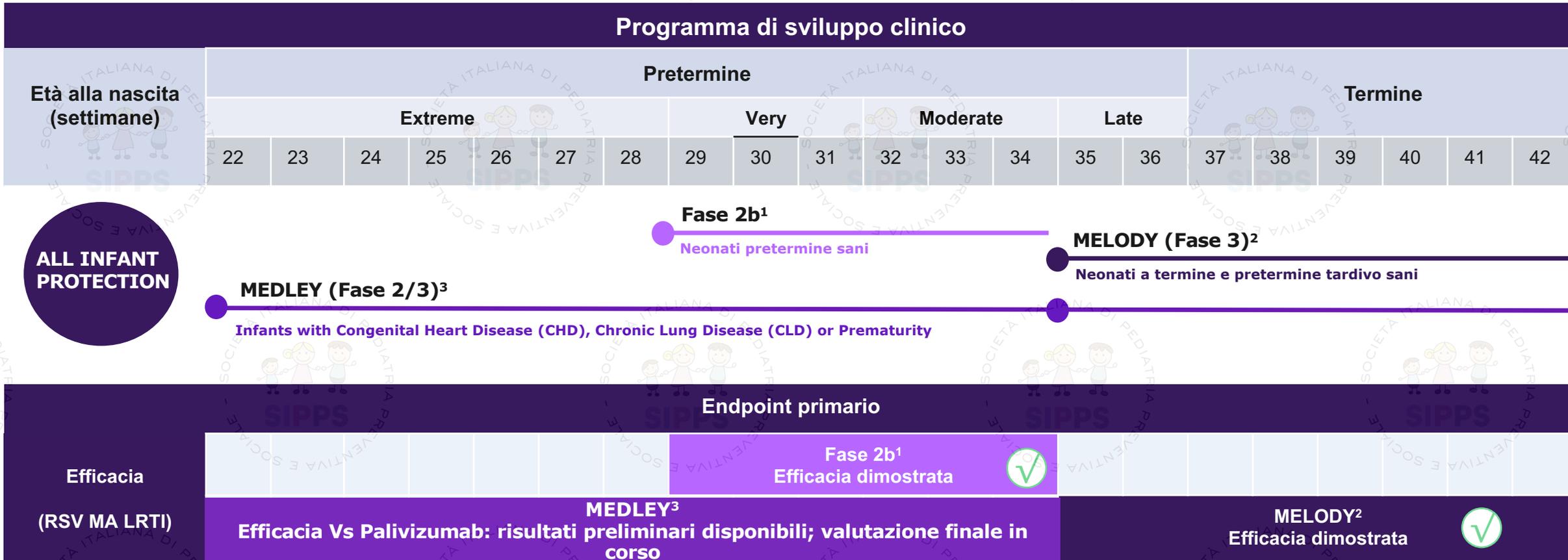
2. WHO. Preferred product characteristics for mAbs for passive immunization against RSV in infants – Key considerations for global use, Vaccine, 2022, ISSN 0264-410X, <https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2022.02.040>.



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 neonato

Bambini per età gestazionale alla nascita in cui è studiato Nirsevimab

Positive Results from Studies



Nirsevimab è progettato per proteggere tutti i neonati da RSV

MA LRTI, medically attended lower respiratory tract infection

1. Griffin MP et al. N Engl J Med 2020;383:415-25

2. Hammitt LL et al. N Engl J Med 2022;386:837-46.

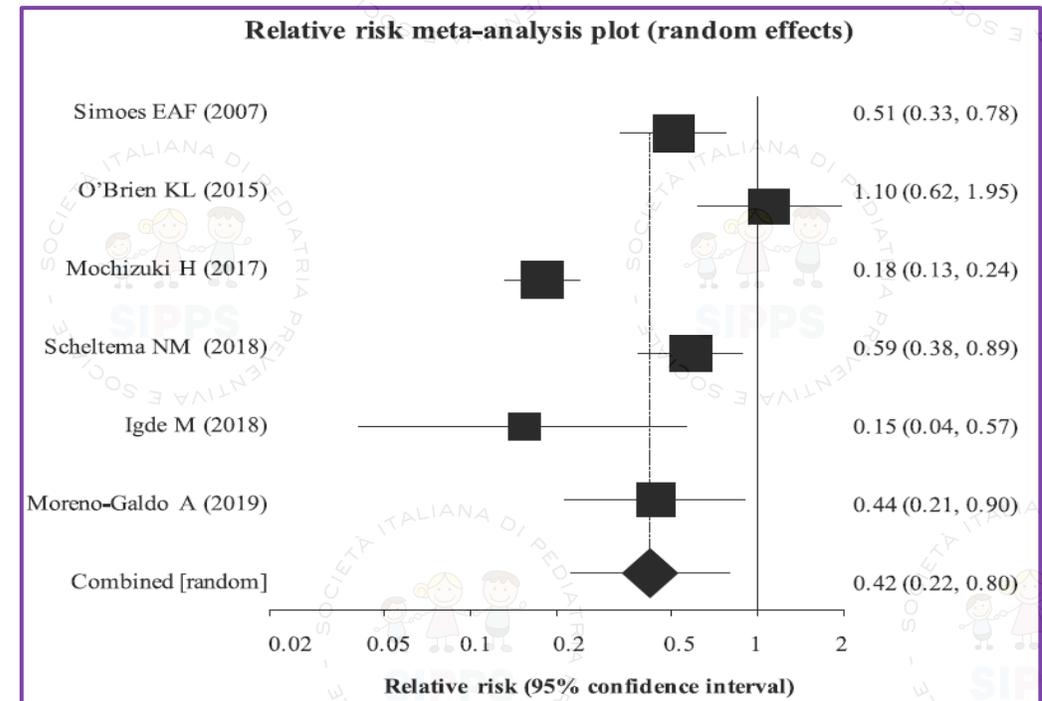
3. Domachowske JB, et al. N Engl J Med 2022; 386:892-894

Respiratory syncytial virus prophylaxis for prevention of recurrent childhood wheeze and asthma: a systematic review

Lauren Alexandra Quinn^{1*}, Michael D. Shields², Ian Sinha³ and Helen E. Groves¹

La profilassi anti-RSV riduce il rischio di insorgenza di forme asmatiche

In futuro, la protezione di tutti i neonati e bambini dall'RSV potrà rappresentare una forma di prevenzione primaria dell'asma?



Rischio relativo di sviluppare asma nei bambini che avevano fatto la profilassi anti-RSV è statisticamente significativo: **0.42**

(95% CI = 0.22 a 0.80)

- Analisi in cui sono stati esclusi 2 studi di qualità molto bassa

... e anche a
nome dei più
piccoli...



Grazie!

