

Nirsevimab per l'immunizzazione contro il virus respiratorio sinciziale (VRS)

I virus respiratori sinciziali causano principalmente raffreddori, malattie simil-influenzali e bronchioliti nel semestre invernale. Spesso portano al ricovero in ospedale, soprattutto fra i lattanti. A partire dall'autunno 2024, l'anticorpo monoclonale nirsevimab (Beyfortus®) sarà disponibile per l'immunizzazione passiva dei lattanti. Diverse associazioni mediche specialistiche, la Commissione federale per le vaccinazioni (CFV) e l'UFSP hanno elaborato raccomandazioni in merito, valide a livello nazionale (Consensus statement 2024, v. riquadro blu). Tutti i nuovi nati tra ottobre e marzo dovranno ricevere una dose durante la loro prima settimana di vita o successivamente il prima possibile. Per i lattanti nati tra aprile e settembre è consigliata una dose a ottobre, prima dell'inizio della stagione di VRS; per i bambini a rischio è raccomandata anche nel secondo anno di vita. Ora nirsevimab sarà rimborsato dall'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie (AOMS). **Avviso: Dal 1° ottobre, l'immunizzazione sarà rimborsata sia in regime ambulatoriale che in ospedale o nel reparto maternità.**

VRS: LA PATOLOGIA

VRS è l'abbreviazione di virus respiratorio sinciziale umano. La **trasmissione** avviene tramite goccioline prodotte da tosse e starnuti; che spesso hanno come punto di ingresso la congiuntiva e la mucosa nasale. Una percentuale considerevole delle trasmissioni avviene verosimilmente anche tramite aerosol, oltre che indirettamente tramite oggetti e superfici contaminati passando dalle mani alle mucose. La **contagiosità** si verifica già un giorno prima della comparsa dei sintomi, per un periodo che va dai tre agli otto giorni. Raggiunge il picco durante i primi giorni della malattia. I virus RS sono così altamente trasmissibili che già durante il 1° anno di vita circa due terzi dei bambini hanno già contratto il virus o si sono ammalati di VRS, con una quota che sale all'87% a 18 mesi e raggiunge praticamente la totalità entro il compimento del 3° anno (Jha, 2016; Wilkins, 2023). Il **periodo di incubazione** tra il contagio e la comparsa della malattia dura da due a otto giorni.

I **sintomi** tipici sono rinorrea, tosse secca, febbre, stanchezza e occasionalmente congiuntivite. Dopo la comparsa di questi sintomi simili a quelli del raffreddore, può svilupparsi un'infezione delle vie aeree inferiori e una malattia grave da VRS, che nei lattanti si manifesta tipicamente come una bronchiolite (infiammazione delle piccole vie aeree polmonari) con tachipnea, ridotta assunzione di liquidi, gemiti, febbre e altri sintomi simil-influenzali; raramente possono insorgere anche sintomi del croup (restringimento della trachea nell'area laringea) o polmonite (infiammazione dei polmoni). Più piccolo è il bam-

bino, più grave generalmente sono il decorso della malattia e di conseguenza le complicazioni. Le strutture anatomiche delle vie aeree, vale a dire trachea, bronchi e gli ancora più piccoli bronchioli, hanno un diametro molto ridotto nei lattanti. In presenza di un gonfiore importante della mucosa, come accade con il VRS, si può giungere rapidamente alla dispnea (cosiddetta fame d'aria). Le complicazioni del VRS possono quindi, soprattutto per neonati e lattanti, essere letali. Per questo motivo, i bambini nati prematuri sono ancora più a rischio dei lattanti nati a termine. **Fattori** noti che accrescono ulteriormente il rischio di sviluppare una malattia grave da VRS sono la nascita prematura con meno di 32 settimane di gravidanza (wGA = weeks of gestational age) e determinate patologie congenite o acquisite. I bambini di età pari o inferiore ai 24 mesi che presentano determinati fattori di rischio hanno un rischio maggiore di contrarre una malattia grave anche nella loro seconda stagione invernale di VRS. Tali fattori sono descritti nel dettaglio nel *Consensus statement* (2024). In un articolo di Stucki et. al, in Svizzera sono stati identificati i seguenti fattori di rischio per il ricovero ospedaliero: nascita tra ottobre e marzo, basso peso alla nascita, parto plurigemellare, malformazioni congenite del cuore, dei grandi vasi, dei polmoni, delle vie respiratorie o dei dotti biliari, malattie epatiche, emofilia, sindrome di Down, immunodeficienza, malattie del sistema nervoso centrale, cardiache, o polmonari, fibrosi cistica, insufficienza renale e grave carenza di vitamina D (Stucki, 2023).

Tuttavia, oltre l'80 % dei lattanti ricoverati per VRS sono bambini sani nati a termine. Nel 2° anno di vita la quota dei bambini sani ricoverati scende al 60–75 %.

Un'infezione da VRS **non fornisce un'immunità permanente**, al contrario: l'immunità è molto breve, da 6 mesi fino a un massimo di 2 anni. Dopodiché è possibile contrarre nuovamente in qualsiasi momento un'infezione o la malattia.

Nei bambini più grandi, negli adolescenti e nei giovani adulti sani, i sintomi solitamente sono molto meno gravi, spesso si tratta solo di un raffreddore con sintomi relativamente lievi. Talvolta il VRS in questi gruppi di età può causare una tosse secca e prolungata, oppure occasionalmente infezioni batteriche aggiuntive, quali otite media (infezione dell'orecchio medio) o sinusite (infezione dei seni paranasali). Oltre ai lattanti, anche gli anziani e i pazienti con malattie croniche o immunodeficienza possono sviluppare un decorso grave della malattia e una polmonite in caso di infezione da VRS, che spesso porta al ricovero in ospedale.

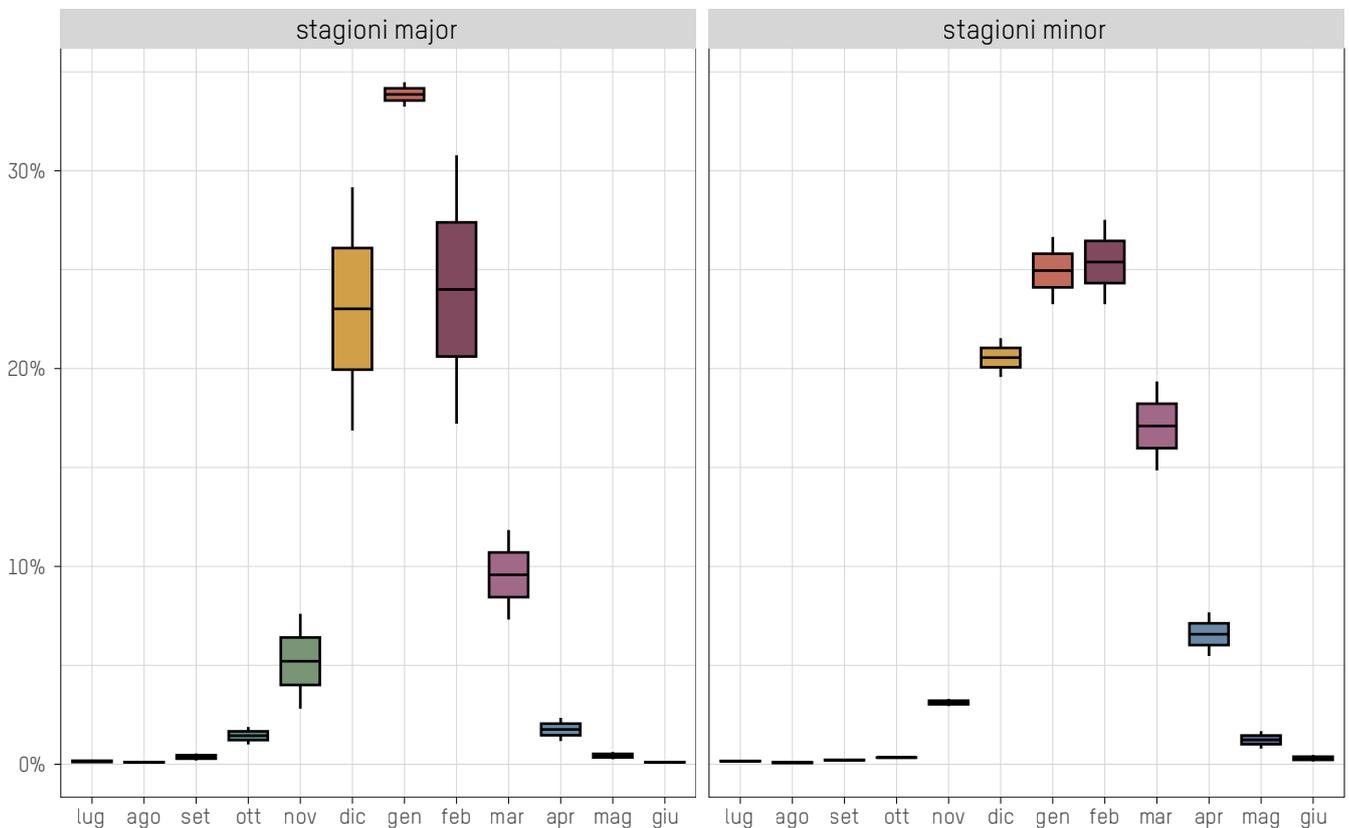
In Svizzera, la **stagione del VRS** dura solitamente da metà novembre a metà marzo, spesso con un picco a gennaio. Un'eccezione si è avuta nell'estate del 2021 (dopo la revoca della maggior parte delle misure anti-COVID-19), in cui si è registrato un numero di ricoveri ospedalieri di lattanti per VRS molto elevato per la stagione. Tipicamente, ogni due anni si alternano una stagione di VRS cosiddetta «major», con numerosi casi, e una stagione «minor», con meno casi. L'**immagine 1** mostra la distribuzione dei casi di VRS con ricovero ospedaliero in Svizzera suddivisa per mesi.

CARICO DI MALATTIA NEI BAMBINI FINO A 2 ANNI

Il numero complessivo di casi di VRS nei bambini di età inferiore ai 2 anni non è noto con precisione, poiché si tratta di una malattia estremamente frequente che non sempre richiede un consulto medico. Il numero di consultazioni mediche ambulatoriali dovute al VRS in Svizzera non è quindi rilevato da un sistema di dichiarazione. La frequenza di infezioni da VRS ambulatoriali può tuttavia essere stimata mediante alcuni studi. Uno studio di coorte prospettico condotto negli Stati Uniti con una coorte di 5067 bambini, ha dimostrato che il 15% di tutte le visite pediatriche per infezioni alle vie aeree tra novembre

Immagine 1

Distribuzione dei casi di VRS con ricovero ospedaliero suddivisa per mese di ricovero (tutti i gruppi d'età, Svizzera). Dal 2016/2017 al 2019/2020, sulla base del codice ICD-10. Il grafico a sinistra mostra la media delle stagioni di VRS cosiddette «major», quello a destra mostra la media delle stagioni «minor». (Distribuzione in quote %; i mesi sono mostrati come scatola e baffi).



Fonte: Ufficio federale di statistica (UST), Statistica medica ospedaliera (2023)

e aprile era riconducibile al VRS (Hall, 2009). I bambini di età inferiore ai 5 anni con malattie da VRS sono stati trattati negli ambulatori pediatrici con una frequenza tre volte superiore rispetto ai reparti di pronto soccorso ospedalieri.

Il VRS è una delle cause più frequenti di ricovero ospedaliero fra i bambini in generale, e in Svizzera, Stati Uniti e altri Paesi è la causa più frequente di ricovero fra i lattanti nel semestre invernale (Hall, 2009). L'Ufficio federale di statistica (UST) possiede dati sui **ricoveri ospedalieri** dovuti a una malattia da VRS confermata mediante diagnostica di laboratorio. I dati dell'UST mostrano che in ciascuno dei quattro semestri invernali precedenti la pandemia, dal 2015/2016 al 2018/2019, in media il 2,6% di tutti i bambini piccoli ha dovuto essere ricoverato a causa del VRS. La durata media del ricovero nei bambini di età inferiore a 1 anno è stata di 5,7 giorni. I tassi di ospedalizzazione sono aumentati nettamente negli ultimi anni e decenni. Il motivo principale potrebbe essere dovuto al fatto che in precedenza non tutti i pazienti ricoverati venivano sottoposti a test per VRS, e quindi non venivano diagnosticati e notificati per tale infezione. Si presuppone che continuino a esistere delle cifre sommerse rispetto al numero effettivo di pazienti ricoverati per VRS, sebbene siano costantemente in calo, soprattutto fra i lattanti. Il rischio più elevato di ricovero in ospedale per VRS riguarda i lattanti nei primi 3 mesi di vita. La **tabella 1** mostra i tassi di ospedalizzazione per VRS (per ogni 1000 bambini della stessa età) suddivisi per mese di età per gli anni 2016–2022. In Svizzera, il costo medio di un ricovero ospedaliero per VRS di un bambino di età inferiore a 1 anno è stimato a 8548 franchi, per una coorte di nascita di 86000 bambini e 2214 ricoveri (media delle stagioni 2015/2016–2018/2019) i costi diretti complessivi delle ospedalizzazioni ammontano a 18,73 milioni di franchi all'anno (Stucki, 2022).

Tabella 1

Tassi di ospedalizzazione per VRS di bambini di età inferiore ai 2 anni negli anni dal 2016 al 2022 suddivisi per mese di età (per 1000 bambini in ogni gruppo di età)

Età	Media 2016–2019	2020	2021	2022*
meno di 1 mese	43	30	56	≥67
1–2 mesi	51	29	63	
3–5 mesi	21	11	26	≥28
6–11 mesi	11	6	15	≥16
12–23 mesi	4	3	7	≥9

*) 2022: numeri minimi utilizzando una definizione leggermente più ampia di ricoveri per VRS (codifica ICD-10).

Fonte: Ufficio federale di statistica (UST), Statistica medica ospedaliera (2023)

Un ampio studio danese ha dimostrato, sulla base di dati provenienti dai registri anagrafici e ospedalieri, che una quota considerevole di **bambini** colpiti da **infezioni gravi da VRS nel 2° anno di vita** soffriva di determinate condizioni preesistenti (Kirstensen, 2012). Un ulteriore studio condotto negli Stati Uniti ha scoperto che fra i bambini piccoli di età compresa fra i 12 e i 23 mesi, sia trattati a livello ambulatoriale sia ricoverati in ospedale, una percentuale nettamente maggiore rispetto ai lattanti di 0–11 mesi soffriva di co-morbilità (Choi, 2023). Infine, uno studio di coorte di nascita in Scozia ha evidenziato come i bambini nati pretermine o malati cronici corrono un rischio maggiore di ricovero ospedaliero per VRS fino al 3° anno di vita (Hardelid, 2019). Nel complesso questi risultati suggeriscono che i bambini per i quali il rischio di decorso grave in caso di VRS continua a rimanere elevato anche nella fascia d'età 12–23 mesi dovrebbero essere protetti con un'apposita profilassi.

Negli ultimi anni sono emerse anche indicazioni relative a potenziali conseguenze a medio e lungo termine in seguito a una malattia grave da VRS contratta nella primissima infanzia: diversi studi mostrano un rischio nettamente maggiore di sviluppare asma e wheezing (respiro sibilante) recidivante nella seconda infanzia (Esposito, 2022; Feldman, 2015; Fauroux, 2017; Baraldi, 2020).

Ripercussioni sociali: negli Stati Uniti l'assistenza a bambini con infezioni da VRS comporta oltre 700 000 giorni di assenza dal lavoro ogni anno, un numero superiore a quello dei giorni di assenza per influenza (Bourgeois, 2009). Nel Regno Unito le infezioni da VRS nei bambini di età inferiore ai 5 anni provocano costi medici diretti e sociali indiretti stimati a 80,5 milioni di sterline. Di questi, 14 milioni sono riconducibili a perdite di produttività dei genitori e ai costi medici a proprio carico (Fusco, 2022).

FORME DI PREVENZIONE ATTUALI E FUTURE

I principali **obiettivi dell'immunizzazione** di neonati e lattanti contro il VRS sono:

1. prevenire malattie gravi da VRS e ricoveri ospedalieri dovuti al virus in tutti i lattanti durante la loro prima stagione invernale di VRS;
2. prevenire malattie gravi da VRS e ricoveri ospedalieri dovuti al virus nei bambini particolarmente a rischio durante la loro seconda stagione di VRS;
3. ridurre le ripercussioni sul sistema sanitario (sovraccarico degli ospedali, trasferimento di pazienti, cancellazione di interventi elettivi ecc.) e
4. ridurre i costi associati ai casi di VRS ambulatoriali fra i lattanti e i bambini di età inferiore ai 2 anni, inclusi i costi indiretti non medici per la società.

1. Palivizumab

In Svizzera, l'anticorpo monoclonale palivizumab (Synagis®) è omologato e disponibile dal 1999. Il suo meccanismo d'azione è analogo a quello del nuovo principio attivo nirsevimab. Dal 2000 a oggi, palivizumab è raccomandato e rimborsato solo per i lattanti con rischio molto elevato di decorso grave associato a VRS. Fra questi rientrano i lattanti fino a 12 mesi con displasia broncopolmonare grave e i bambini con grave difetto o malattia cardiaca all'inizio della stagione di VRS. Nonostante palivizumab sia risultato adeguato, sicuro e ben tollerato, presenta tutta una serie di svantaggi:

- efficacia non ottimale in questi bambini particolarmente vulnerabili;
- breve emivita e di conseguenza breve durata d'azione;
- costi elevati dell'anticorpo e della somministrazione mensile.

I dati degli studi hanno evidenziato che palivizumab riduce significativamente il tasso di ospedalizzazione per VRS nei bambini nati pretermine dal 10,6% al 4,8%, corrispondente a un'efficacia del 55% (*IMPACT-RSV-Study, 1998*). Tuttavia, questo anticorpo ha comportato un netto miglioramento per i lattanti con un rischio molto elevato. La letalità correlata a infezioni da VRS (mortalità) di lattanti in Paesi con una buona assistenza sanitaria e misure di terapia intensiva è relativamente bassa. Tuttavia, non è stato possibile dimostrare attraverso gli studi che palivizumab possa ridurre ulteriormente e in modo significativo la letalità. L'emivita di circa 20 giorni di palivizumab è decisamente troppo breve per poter coprire l'intera stagione di VRS di circa 6 mesi con soltanto una dose. Pertanto questo anticorpo monoclonale deve essere somministrato a cadenza mensile durante la stagione di VRS. In considerazione degli alti costi associati e del prezzo elevato per dose, analisi economico-sanitarie hanno evidenziato un rapporto costo-efficacia giustificabile solo per un piccolo gruppo target di lattanti a rischio molto elevato. Le raccomandazioni svizzere di consenso per la somministrazione di palivizumab in lattanti a elevato rischio di malattia grave da VRS sono state pubblicate per la prima volta nel 1999 e aggiornate più volte, di cui l'ultima nel 2017 (*Agyeman, 2017*). La somministrazione di routine di palivizumab a tutti i lattanti, invece, non è stata ritenuta giustificata.

2013: la svolta nella ricerca di base

L'infezione da VRS di una cellula corporea è resa possibile da una glicoproteina virale, detta di fusione (proteina F del VRS). Questa glicoproteina F subisce una trasformazione conformazionale dallo stato pre-F allo stato F. La forma pre-F è stata scoperta soltanto nel 2013, con l'identificazione di «anticorpi PreF» specifici di prefusione. Il loro sito antigenico metastabile ha portato, in un esperimento su animali, a livelli elevati di anticorpi protettivi neutralizzanti il VRS (*McLellan, 2013*), consentendo così lo sviluppo di anticorpi monoclonali e vaccini anti-VRS migliori ed efficaci più a lungo.

2. Nirsevimab

L'innovativo anticorpo monoclonale nirsevimab (Beyfortus®) sarà disponibile in Svizzera a partire dall'autunno 2024. Maggiori informazioni in merito sono riportate di seguito. Sono inoltre in fase di sviluppo ulteriori anticorpi monoclonali contro il VRS, che potrebbero venire omologati in alcuni Paesi e immessi sul mercato nei prossimi anni.

3. Vaccini contro il VRS

Oltre agli innovativi anticorpi monoclonali, negli ultimi anni sono stati sviluppati per la prima volta anche efficaci vaccini anti-VRS, disponibili in Nord America e in alcuni Paesi europei già durante l'inverno 2023/2024. In Svizzera il vaccino anti-VRS a base proteica Arexvy® dell'azienda GSK (per adulti a partire dai 60 anni di età) è omologato da Swissmedic da maggio 2024, altri due vaccini contro il VRS (Abrysvo® e mResvia®, entrambi per adulti a partire dai 60 anni di età) sono in fase di omologazione. Il vaccino a base proteica Abrysvo® di Pfizer può essere utilizzato anche come vaccino materno da somministrare in gravidanza. Gli anticorpi materni prodotti vengono trasferiti al feto attraverso la placenta, conferendo così, analogamente a nirsevimab, una protezione passiva al neonato nei primi mesi di vita, e questo immediatamente dalla nascita. Il vaccino anti-VRS mResvia® è un vaccino a mRNA di Moderna. L'assunzione dei costi di questi tre vaccini da parte dell'AOMS è attualmente in fase di chiarimento, ma la decisione non è attesa per l'anno 2024.

Finora non esistono vaccini anti-VRS per lattanti. Pertanto al momento non si punta a proteggere neonati e lattanti dalle malattie da VRS spesso gravi con una vaccinazione attiva quanto piuttosto attraverso un'immunizzazione passiva con anticorpi.

L'ANTICORPO MONOCLONALE NIRSEVIMAB

L'anticorpo monoclonale nirsevimab (Beyfortus®, delle due aziende Sanofi e AstraZeneca) è un anticorpo monoclonale umano del tipo immunoglobulina G1 kappa ricombinante neutralizzante contro la conformazione di prefusione della proteina di fusione del VRS (proteina F del VRS). L'emivita sierica di circa 70 giorni è nettamente superiore a quella di palivizumab. Nirsevimab è stato omologato da Swissmedic il 28 dicembre 2023 per l'immunizzazione passiva contro il VRS per i bambini di età inferiore ai 24 mesi. Sarà disponibile in Svizzera per la prima volta nel corso dell'ottobre 2024. Per l'impiego è stata redatta nuovamente una raccomandazione comune multidisciplinare di specialisti medici.

La dichiarazione di consenso (*Consensus statement 2024*)

sulla prevenzione delle infezioni da VRS con nirsevimab (Beyfortus®) è stata pubblicata dal gruppo di lavoro di esperti nirsevimab, composto da membri di Pediatria Svizzera, Kinderärzte Schweiz, Pediatric Infectious disease Group of Switzerland (PIGS), Società svizzera di neonatologia (SSN), Società svizzera di pneumologia pediatrica (SSPP), Società svizzera di ginecologia e ostetricia (SSGO), Società svizzera di neuropediatria, Commissione federale per le vaccinazioni (CFV) e Ufficio

federale della sanità pubblica (UFSP). Le raccomandazioni sono riportate alla fine dell'articolo **nel riquadro blu**.

Somministrazione

Nirsevimab è somministrato tramite iniezione intramuscolare in dose singola:

- Nel 1° anno di vita si somministra **una dose** i. m. da **50 mg per i lattanti con peso corporeo < 5 kg** e da **100 mg per i lattanti con peso corporeo ≥ 5 kg**.
- Nel 2° anno di vita si somministra **una dose** da **200 mg** mediante due iniezioni i. m. (**2 × 100 mg**).

Immunogenicità

Un titolo anticorpale neutralizzante (nAB) compreso tra 1:64 e 1:128 è correlato alla protezione dalle malattie da VRS nei lattanti. Si ipotizza un'efficacia protettiva significativa già un giorno dopo l'iniezione i. m. di nirsevimab. Con una lunga emivita degli anticorpi di oltre 60 giorni, i dati farmacocinetici prevedono una protezione clinica di almeno 150 giorni. La comparsa di anticorpi contro nirsevimab negli studi clinici è risultata trascurabile. Lo studio di Wilkins et al. ha inoltre dimostrato che i lattanti continuano a reagire a un'infezione da VRS con una risposta immunitaria normale e autonoma ai virus RS anche dopo aver ricevuto una profilassi con nirsevimab (*Esposito, 2022; Griffin, 2020; Wilkins D/Yuan Y, 2023; Hammitt, 2022*).

Efficacia

L'efficacia e la sicurezza di nirsevimab sono state testate in diversi studi multicentrici controllati randomizzati (RCT, dall'inglese: randomized controlled trials) in Europa, Nord e Sud America e Sud Africa. Uno **studio di fase 2b** ha mostrato un'efficacia di nirsevimab (rispetto al placebo) dopo un periodo di osservazione di 150 giorni del 70,1% contro le malattie gravi da VRS e del 78,4% contro i ricoveri ospedalieri dei bambini nati pretermine (29°–35° settimana di gestazione) (*Griffin, 2020*).

Lo studio **MELODY** ha mostrato un'efficacia significativa di nirsevimab (rispetto al placebo) del 76,4% rispetto alle malattie da VRS delle vie aeree inferiori trattate medicalmente e del 76,8% rispetto ai ricoveri ospedalieri dovuti al VRS in bambini nati a termine e pretermine tardivi, entro 150 giorni dalla somministrazione (*Hammitt, 2022; Muller, 2023*).

Lo studio **MEDLEY**, condotto principalmente per valutare la sicurezza di nirsevimab in bambini ad alto rischio, ha dimostrato che le malattie gravi da VRS si sono verificate nello 0,6% dei bambini nel gruppo nirsevimab e nell'1,0% dei bambini che avevano ricevuto palivizumab (nessuna differenza significativa).

Infine, lo studio **HARMONIE**, che ha messo a confronto nirsevimab e terapia standard (senza profilassi), ha evidenziato un'efficacia di nirsevimab nel prevenire i ricoveri ospedalieri dell'83,2% (*Drysdale, 2023*).

Per combinare statisticamente i risultati dello studio di fase 2b con quelli dello studio MELODY, Simões et al. hanno effettuato un'analisi di dati aggregati con i risultati di 2350 lattanti in totale (nirsevimab: 1564; placebo: 786). Nirsevimab ha dimostrato, rispetto al placebo, un'efficacia aggregata del **79,5%** (65,9–87,7) nel prevenire le malattie gravi da VRS trattate medicalmente, del **77,3%** (50,3–89,7) nel prevenire i ricoveri dovuti a VRS e dell'**86,0%** (62,5–94,8) per quanto riguarda gli accessi in terapia intensiva correlati a VRS.

L'**immagine 2** mostra la progressione nel tempo. Inoltre, la frequenza delle prescrizioni di antibiotici nel gruppo nirsevimab era inferiore del **23,6%** (3,8–39,3) rispetto al gruppo placebo senza nirsevimab. Fortunatamente, dato il numero relativamente ridotto di persone affette da VRS (19 nel gruppo nirsevimab e 51 nel gruppo placebo) e del buon trattamento medico ricevuto, in questi studi non si sono verificati casi di decesso, per cui non è stato possibile calcolare l'efficacia di nirsevimab nel prevenire decessi correlati al VRS (*Simões, 2023*).

Effetti indesiderati e sicurezza del medicamento

Negli studi di fase 2b, MELODY, MEDLEY e HARMONIE, come pure nell'analisi aggregata di Simões et al., la tipologia e la frequenza di **eventi avversi** locali e sistemici nel gruppo nirsevimab e in quello di confronto (placebo, palivizumab o terapia standard) sono state praticamente identiche. In totale, 3751 pazienti hanno ricevuto nirsevimab. Gli effetti più frequenti sono stati dolore nel sito dell'iniezione e una leggera eruzione cutanea temporanea. Nell'analisi globale di Mankad et al. (2024) sono stati osservati alcuni effetti indesiderati più gravi (grado 3) con una frequenza leggermente superiore nel gruppo placebo rispetto ai bambini che hanno ricevuto nirsevimab, e nel complesso sono stati tanto rari quanto quelli con palivizumab. Si può pertanto ipotizzare che, il nirsevimab può essere considerato un medicamento sicuro. Negli studi non sono state osservate nemmeno anafilassi (gravi reazioni di ipersensibilità allergica) (*Griffin, 2020; Hammitt, 2022; Muller, 2023; Domachowska, 2022; Simões, 2023; Drysdale, 2023*). I risultati delle analisi degli effetti collaterali e di sicurezza di questi studi sono stati riepilogati in una revisione sistematica di Mankad et al. (*Mankad, 2024*).

Lo studio **MEDLEY**, uno studio di fase 2/3 randomizzato e controllato, è stato condotto in 126 centri di 25 Paesi in Europa, Nord America, Asia e in Sud Africa. La **sicurezza** e la farmacocinetica di nirsevimab sono stati esaminati **specificamente** nei lattanti e bambini piccoli di età inferiore ai 2 anni **con rischio molto elevato di infezioni gravi da VRS** (lattanti con cardiopatia congenita o malattia polmonare cronica e nati molto pretermine (età gestazionale <29 settimane)): 614 di loro hanno ricevuto nirsevimab prima della stagione di VRS e 304 hanno ricevuto l'anticorpo monoclonale palivizu-

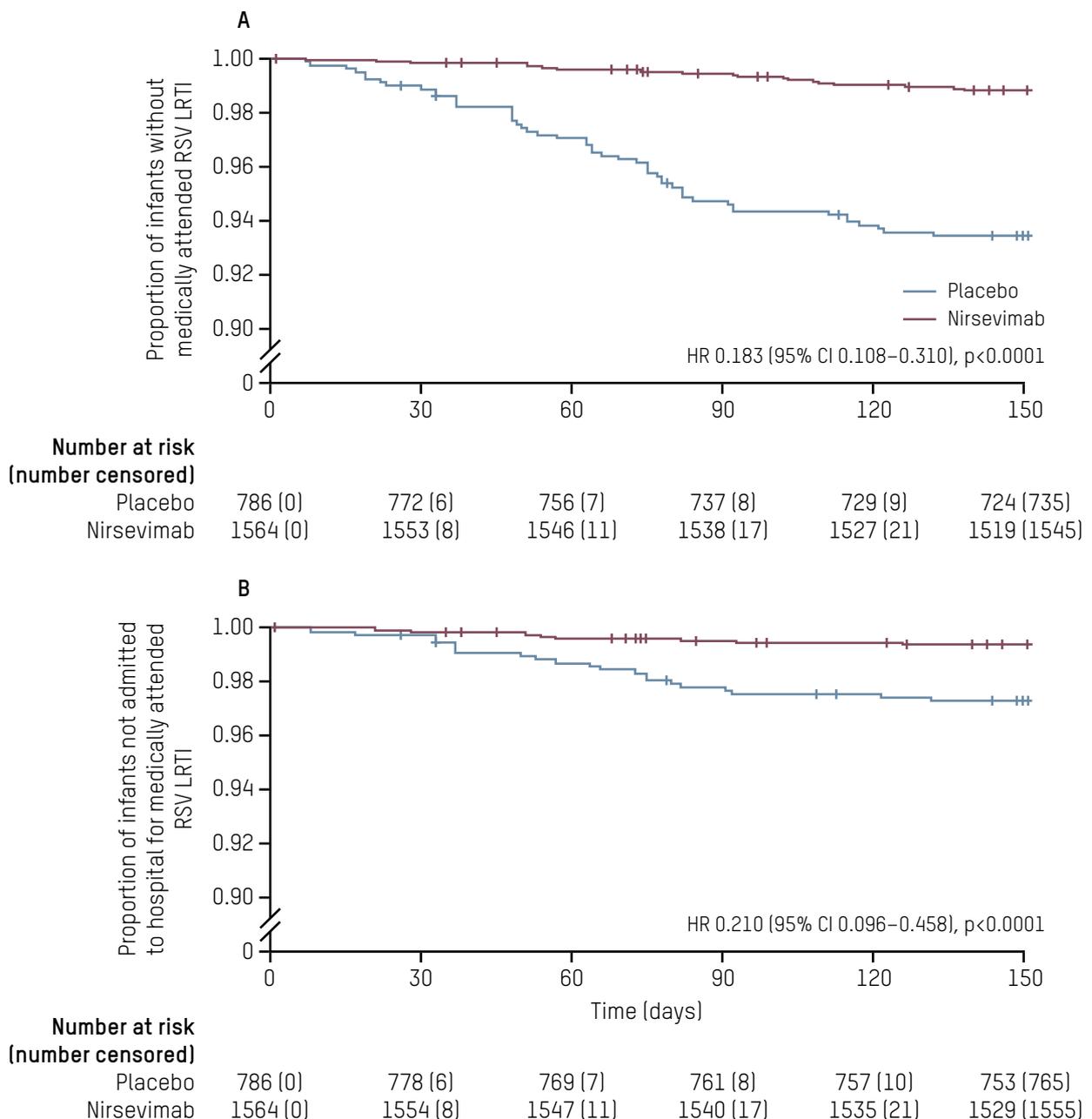
mab (Synagis®). Per i tre gruppi di bambini ad alto rischio studiati il profilo di sicurezza di nirsevimab era comparabilmente basso come quello di palivizumab e corrispondeva al profilo di sicurezza nei nati a termine e pretermine tardivi dello studio MELODY (Domachowske, 2022). Secondo un'altra pubblica-

zione su bambini con malattie polmonari o cardiache croniche che si trovavano all'inizio della loro seconda stagione di VRS, anche nirsevimab ha mostrato un profilo di sicurezza molto positivo e comparabile a quello di palivizumab (Domachowske, 2023).

Immagine 2

Curve di Kaplan-Meier nei 150 giorni successivi alla somministrazione di una dose di nirsevimab o di placebo

Sono rappresentati i bambini che nell'arco temporale considerato non hanno contratto una malattia grave da VRS e che non hanno avuto bisogno di essere ricoverati: sopra (A) il tempo trascorso fino alla prima malattia grave da VRS delle vie aeree inferiori trattata medicalmente e sotto (B) il tempo trascorso fino al ricovero a causa di VRS nei gruppi di studio aggregati (in entrambi i grafici la curva superiore rappresenta il gruppo nirsevimab).



Fonte: Simões, 2023.

ESPERIENZE POSITIVE ALL'ESTERO

A luglio 2024 oltre una dozzina di Paesi ad alto reddito aveva redatto e pubblicato raccomandazioni riguardanti l'immunizzazione di neonati, lattanti e bambini piccoli di età inferiore ai 2 anni con nirsevimab e/o con un vaccino anti-VRS materno per proteggere i bambini nati in inverno. Alcuni Paesi raccomandano soltanto o uno o l'altro prodotto. In alcune raccomandazioni varia il mese dell'anno o la settimana di gravidanza rispetto a quelle di altri Paesi.

I dati relativi al post-marketing hanno già confermato l'elevata efficacia di nirsevimab. In alcune regioni della Spagna, in Francia, in Lussemburgo e in parte negli Stati Uniti, nirsevimab è già stato ampiamente impiegato nell'autunno e nell'inverno 2023/2024 e sono state analizzate e pubblicate le prime esperienze nel mondo reale («real-world evidence», vale a dire al di fuori degli studi).

In **Galizia**, Spagna, 6890 neonati su 7457 sono stati immunizzati entro la fine di marzo 2024, con un totale di soli 37 ricoveri, molto più bassi rispetto agli oltre 200 ricoveri delle stagioni precedenti. Nell'inverno 2023/24, dopo l'introduzione di nirsevimab, il tasso di ospedalizzazione per 100 000 abitanti è stato pari a 18,0; nelle quattro stagioni RSV dal 2017/18 al 2019/20, il tasso di ospedalizzazione è stato ancora dell'86,6. *Dirección Xeral de Saúde Pública, Galicia, España, 2024.*

Nella regione spagnola di **Navarra** è stata raggiunta un'efficacia stimata di nirsevimab dell'88,7% e non sono stati osservati effetti indesiderati (*Ezpeleta, 2024*). Un altro studio spagnolo multicentrico ha esaminato l'efficacia di nirsevimab in 166 lattanti ricoverati per un'infezione delle vie aeree inferiori. L'efficacia stimata contro i ricoveri ospedalieri associati a VRS si attestava tra il 70,2% e l'84,4% (*López-Lacort, 2024*).

In **Francia**, l'efficacia di nirsevimab contro i ricoveri ospedalieri per bronchioliti associate a VRS è stata esaminata in uno studio, mentre l'efficacia rispetto ai consulti ambulatoriali per VRS è stata analizzata in un altro studio. È stata calcolata un'efficacia di nirsevimab dell'83,0% nel primo caso, del 69,6% in termini di accessi in terapia intensiva per VRS e del 79,7% rispetto alle consultazioni ambulatoriali (*Assad Z, 2024; Lassoued, 2024*).

Uno studio **lussemburghese** ha confrontato la stagione di VRS 2023–2024 con quella precedente, evidenziando una netta diminuzione dei ricoveri ospedalieri e della durata media degli stessi (*Ernst, 2024*).

Negli **Stati Uniti**, nirsevimab è stato raccomandato per tutti i lattanti di età inferiore agli 8 mesi e per quelli di età compresa tra gli 8 e i 19 mesi con un rischio fortemente elevato di contrarre il VRS. A causa di carenze nelle forniture, tuttavia, il tasso di immunizzazione con nirsevimab nella stagione 2023–2024 è stato comparabilmente basso. Uno studio di efficacia in undici ospedali di quattro città statunitensi ha mostrato un'efficacia di circa il 90% rispetto ai ricoveri per VRS (*Moline, 2024*).

La maggior parte dei Paesi non riferisce segnali di sicurezza indesiderati significativi in relazione a nirsevimab; vengono condotti studi post-marketing per individuare eventuali effetti collaterali estremamente rari. Attualmente nirsevimab è raccomandato solo per impiego profilattico. Al momento non esistono studi sulla sua efficacia terapeutica nei confronti di un'infezione VRS accertata.

INTRODUZIONE DI NIRSEVIMAB IN SVIZZERA E PUNTI IN SOSPESO

Nirsevimab (Beyfortus®) sarà disponibile in Svizzera a partire da metà ottobre circa se da ottobre 2024 dovrebbe essere somministrato, per quanto possibile, secondo le raccomandazioni del **Consensus statement 2024** (v. riquadro blu). I costi del preparato saranno rimborsati dall'AOMS secondo tali raccomandazioni. Secondo le indicazioni dell'azienda, Beyfortus® potrà essere ordinato nel mese di ottobre dai grossisti o direttamente dai medici. La disponibilità di nirsevimab per la stagione 2024–2025 dovrebbe essere ampiamente garantita e si prevede un numero sufficiente di dosi per la Svizzera. Inizialmente le dosi da 50 mg saranno disponibili singolarmente e quelle da 100 mg in confezioni da 5. La durata di conservazione (in frigorifero) è di circa 15–18 mesi.

I **medici** hanno un ruolo importante nell'informare i genitori e nel somministrare nirsevimab in tempo utile, prima e durante la stagione di VRS nel periodo invernale:

- durante il colloquio precedente al parto, i **ginecologi** possono già informare i genitori in merito alla possibilità di immunizzare il neonato con nirsevimab il prima possibile dopo la nascita. Molte donne incinte vorranno informarsi anche sulla vaccinazione contro il VRS. Come già accennato, il vaccino materno Abrysvo® non sarà ancora disponibile in Svizzera nel 2024.

- Per i neonati nati tra ottobre e marzo, l'immunizzazione con nirsevimab avviene idealmente appena possibile dopo la nascita.

Avviso: la somministrazione di Nirsevimab sarà rimborsata dall'assicurazione obbligatoria delle cure medico-sanitarie a partire dal 1° ottobre, anche negli ospedali e nei reparti di maternità.

- Se ciò non dovesse essere possibile nell'anno 2024 in corso, nirsevimab dovrà essere somministrato ai neonati il prima possibile **in regime ambulatoriale**. I pediatri in studio svolgeranno quindi un ruolo importante nella somministrazione di nirsevimab ai neonati, fintantoché non sarà garantito il rimborso dei costi per le dosi somministrate nei reparti.

ti di maternità. Sarà necessario organizzare un ulteriore consulto per garantire la somministrazione di nirsevimab nella prima settimana di vita, dal momento che solitamente il primo incontro con il pediatra avviene soltanto intorno al primo mese.

- I lattanti nati tra aprile e settembre dovranno **ricevere nirsevimab in regime ambulatoriale in ottobre** o successivamente appena possibile. Anche in questo caso i pediatri assumono l'importante compito di garantire che anche questi lattanti ricevano nirsevimab come da raccomandazioni.

Nirsevimab (Beyfortus®) e la relativa somministrazione in regime ambulatoriale saranno rimborsati, come già anticipato, dall'AOMS. È stato inserito nell'Elenco delle Specialità (ES) nel settembre 2024.

Elevata accoglienza della raccomandazione fra i medici

In un sondaggio condotto tra la fine del 2023 e l'inizio del 2024 tra 1030 medici di pediatria, ginecologia/ostetricia, medicina generale e specialisti di salute pubblica, è emerso un chiaro sostegno all'impiego di nirsevimab (e in futuro even-

tualmente anche alla vaccinazione materna contro VRS). Nella Svizzera tedesca il 69 % degli intervistati si è espresso chiaramente o piuttosto a favore dell'impiego di nirsevimab per neonati e lattanti, mentre il 23 % si è detto contrario o comunque scettico (l'8 % non aveva ancora un'opinione al riguardo). Nella Svizzera francese e in Ticino il 78 % era chiaramente o piuttosto favorevole all'impiego diffuso di nirsevimab, il 14 % era contrario o piuttosto non favorevole (anche qui, l'8 % non aveva ancora un'opinione chiara).

Prossime fasi

La Commissione federale per le vaccinazioni (CFV) e l'UFSP pubblicheranno al momento opportuno una raccomandazione completa sulla prevenzione di infezioni da VRS nei lattanti, che comprende la vaccinazione delle donne incinte (Abrysvo®) e l'immunizzazione di lattanti con nirsevimab (Beyfortus®). Saranno inoltre pubblicate anche raccomandazioni di vaccinazione contro VRS per le persone anziane e i pazienti con rischio elevato di decorso grave di malattia da VRS.

Consensus statement: raccomandazioni relative alla somministrazione di nirsevimab a lattanti e bambini piccoli in Svizzera (aggiornamento: 2024)

Il gruppo di lavoro di esperti nirsevimab raccomanda, insieme alla CFV e all'UFSP, che tutti i lattanti ricevano nel 1° anno di vita **una dose unica dell'anticorpo monoclonale (mAB) nirsevimab (Beyfortus®)** come immunizzazione di base **per la profilassi delle infezioni da virus respiratorio sinciziale (VRS)**. Nirsevimab deve essere somministrato secondo le seguenti indicazioni:

- Lattanti nati tra aprile e settembre compreso**
⇒ **Somministrazione di una dose di nirsevimab a ottobre o successivamente appena possibile.**
Nirsevimab può essere somministrato contemporaneamente ad altri vaccini comuni (DTPa-IPV-Hib-HBV, PCV, anti-meningococcico, MMR, MMRV) in un sito di iniezione distinto (a distanza di almeno 2,5 cm).
- Neonati nati tra inizio ottobre e marzo compreso**
⇒ **Somministrazione di una dose di nirsevimab nella 1° settimana di vita**, idealmente nel reparto di maternità (se rimborsato) o nel caso di ricovero dopo la nascita, se possibile (e rimborsato) in ospedale secondo le valutazioni del medico curante, prima della dimissione. Se nell'autunno 2024 la somministrazione stazionaria di nirsevimab (nel reparto di maternità o in ospedale) non sarà rimborsata, nirsevimab dovrà essere somministrato il più tardi in occasione del primo controllo ambulatoriale in studio. Idealmente i futuri genitori dovrebbero essere

informati da ginecologi, ostetriche e/o medici di base in merito al nirsevimab già prima del parto.

Inoltre, è **raccomandata** in ottobre **una dose di nirsevimab ai bambini di età pari o inferiore ai 24 mesi che si trovano all'inizio della loro seconda stagione di VRS e che, secondo quanto stabilito dal medico specialista curante, soffrono di patologie croniche congenite o acquisite che comportano un rischio persistentemente elevato di decorso grave associato a VRS.**

Fra tali patologie rientrano, a titolo esemplificativo:

- cardiopatia congenita o acquisita emodinamicamente significativa (p. es. cardiopatia cianotica)
- ipertonia arteriosa polmonare
- malattia polmonare cronica (come DBP moderata o grave, malformazione polmonare o fibrosi cistica)
- disordini metabolici congeniti con conseguenze sulla funzionalità cardiaca o polmonare
- malattie neurologiche congenite o acquisite (come epilessia o paralisi cerebrale) e malattie neuromuscolari
- immunodeficienza (congenita, acquisita o indotta da terapia)
- sindrome di Down e altre anomalie cromosomiche
- nascita pretermine: età gestazionale < 33 settimane

- altre patologie croniche che verosimilmente provocano una malattia grave da VRS (p. es. malattie epatiche croniche o malformazioni di organi).

Nel caso di bambini che devono essere sottoposti a un **intervento cardiocirurgico con bypass cardiopolmonare, o ossigenazione extracorporea a membrana**, si raccomanda di somministrare una dose aggiuntiva di nirsevimab non appena il bambino è stabile dopo l'intervento, per garantire livelli sierici adeguati di nirsevimab (v. anche: Informazione professionale su Beyfortus® su www.swissmedicinfo.ch e www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2023/761328s000lbl.pdf).

Una **controindicazione** è rappresentata da gravi reazioni allergiche note a nirsevimab o a uno dei componenti di Beyfortus®.

Dopo una precedente infezione da VRS:

Per l'immunizzazione dei bambini in questione, nirsevimab **non** dovrebbe essere somministrato nella stessa stagione in cui hanno già contratto un'infezione da VRS, a meno che non esista il pericolo di una perdita dell'immunità umorale (bypass cardiopolmonare, ossigenazione extracorporea a membrana).

In situazioni di **offerta limitata di nirsevimab**, l'anticorpo dovrebbe essere somministrato **primariamente** ai pazienti sopra definiti ad alto rischio durante la loro prima e seconda stagione di VRS e a bambini sani nati tra ottobre e marzo che presentano un rischio elevato di ricovero per VRS.

La **vaccinazione di donne incinte** con il vaccino anti-VRS Abrysvo® (al momento non ancora omologato in Svizzera) offre una protezione elevata da gravi LRTI nei primi mesi di vita (*Kampman 2023*). Per il 2024 questo vaccino materno non è ancora ottenibile in Svizzera.

I **lattanti** nati durante la stagione di VRS e **le cui madri abbiano già ricevuto Abrysvo® durante la gravidanza** (p. es. all'estero) si considerano in generale come sufficientemente protetti. In questi casi la somministrazione di nirsevimab dovrebbe quindi essere presa in considerazione soltanto in situazioni ben precise, in cui sussiste il rischio di una trasmissione transplacentare di anticorpi inefficiente (somministrazione di Abrysvo® meno di 14 giorni prima della nascita, parto a un'età gestazionale inferiore alle 37 settimane, immunosoppressione materna incluse infezioni da HIV con carico virale non soppresso), il rischio di perdita dell'immunità umorale (successiva a bypass cardiopolmonare, o ossigenazione extracorporea a membrana) o una co-morbilità che comporta un rischio di malattia da VRS potenzialmente mortale, come stabilito dal medico specialista curante.

ULTERIORI INFORMAZIONI

- **Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP):** pagina web dell'UFSP dedicata ai VRS (in fondo alla pagina, nella sezione «Documenti», si trova il Consensus statement relativo a Nirsevimab (Beyfortus®) (PDF, 1 MB, 15.2.2024): www.bag.admin.ch/VRS
- **PIGS – Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland.** In questa pagina si trovano le dichiarazioni di consenso relative a palivizumab (Synagis®; 2017) e a nirsevimab (Beyfortus®; 2024): <https://pigs.ch/publications/>
- **PIGS – Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland.** Nella pagina *RSVEpiCH; Weekly updates of VRS activity in Switzerland* viene visualizzata la situazione dei VRS aggiornata negli ospedali pediatrici svizzeri: <https://pigs.ch/>
- **Swissmedic:** Le informazioni per specialisti e pazienti dei testi di omologazione di medicinali umani e vaccini approvati da Swissmedic sono consultabili sulla piattaforma AIPS: www.swissmedicinfo.ch

Contatto

Ufficio federale della sanità pubblica (UFSP)
Unità di direzione Prevenzione e assistenza sanitaria
Divisione Malattie trasmissibili
Telefono 058 463 87 06

Bibliografia

- Agyeman P, Barazzone-Argiroffo C, Hammer J, et al. **Prävention von RSV-Infektionen mit dem humanisierten monoklonalen Antikörper Palivizumab.** Konsensus-Statement der PIGS, SGPP, SGK und SGN – Update 2016. <https://smf.swisshealthweb.ch/de/article/doi/smf.2017.03033/>
- Assad Z, Romain AS, Aupiais C, et al. **Nirsevimab and Hospitalization for RSV Bronchiolitis.** *N Engl J Med.* 2024 Jul 11;391(2):144–154. doi: [10.1056/NEJMoa2314885](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2314885).
- Baraldi E, Bonadies L, Manzoni P. **Evidence on the Link between Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Life and Chronic Obstructive Lung Diseases.** *Am J Perinatol.* 2020 Sep;37(5 02): S26–S30. doi: [10.1055/s-0040-1714345](https://doi.org/10.1055/s-0040-1714345).
- Bourgeois F, Valim C, McAdam A, et al. **Relative impact of influenza and respiratory syncytial virus in young children.** *Pediatrics.* 2009 Dec;124(6):e1072-80. doi: [10.1542/peds.2008-3074](https://doi.org/10.1542/peds.2008-3074).
- Choi Y, Finelli L. **Cost of Medically Attended RSV Among Medicaid Beneficiaries 2 Years of Age by Underlying Risk Condition.** *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2023 Nov 30;12(11):590–593. doi: [10.1093/jpids/piad086](https://doi.org/10.1093/jpids/piad086).
- Dirección Xeral de Saúde Pública, Galicia, España, 6.3.2024; **Results of implementation of Nirsevimab in Galicia.** www.nirsegal.es/informe-en/latest-report (Zuletzt aufgerufen am 10.7.2024)
- Domachowske J, Madhi S, Simões E, et al. **Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity.** *N Engl J Med.* 2022 Mar 3;386(9):892–894. doi: [10.1056/NEJMc2112186](https://doi.org/10.1056/NEJMc2112186).
- Domachowske JB, Chang Y, Atanasova V, et al. **Safety of Re-dosing Nirsevimab Prior to RSV Season 2 in Children With Heart or Lung Disease.** *J Pediatric Infect Dis Soc.* 2023 Aug 31;12(8):477–480. doi: [10.1093/jpids/piad052](https://doi.org/10.1093/jpids/piad052).
- Drysdale S, Cathie K, Flamein F, et al. **Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations due to RSV in Infants.** *N Engl J Med.* 2023 Dec 28;389(26):2425–2435. doi: [10.1056/NEJMoa2309189](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2309189).
- Ernst C, Bejko D, Gaasch L, et al. **Impact of nirsevimab prophylaxis on paediatric respiratory syncytial virus (RSV)-related hospitalisations during the initial 2023/24 season in Luxembourg.** *Euro Surveill.* 2024 Jan;29(4):2400033. doi: [10.2807/1560-7917.ES.2024.29.4.2400033](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.4.2400033).
- Esposito S, Abu Raya B, Baraldi E, et al. **RSV Prevention in All Infants: Which Is the Most Preferable Strategy?** *Front Immunol.* 2022 Apr 28;13:880368. doi: [10.3389/fimmu.2022.880368](https://doi.org/10.3389/fimmu.2022.880368).
- Ezpeleta, G., Navascués A, Viguria N, et al. **Effectiveness of Nirsevimab Immunoprophylaxis Administered at Birth to Prevent Infant Hospitalisation for Respiratory Syncytial Virus Infection: A Population-Based Cohort Study.** *Vaccines (Basel).* 2024 Apr 4;12(4):383. doi: [10.3390/vaccines12040383](https://doi.org/10.3390/vaccines12040383).
- Fauroux B, Simões EAF, Checchia PA, et al. **The Burden and Long-term Respiratory Morbidity Associated with Respiratory Syncytial Virus Infection in Early Childhood.** *Infect Dis Ther.* 2017 Jun;6(2):173–197. doi: [10.1007/s40121-017-0151-4](https://doi.org/10.1007/s40121-017-0151-4).
- Feldman A, He Y, Moore M, et al. **Toward primary prevention of asthma. Reviewing the evidence for early-life respiratory viral infections as modifiable risk factors to prevent childhood asthma.** *Am J Respir Crit Care Med.* 2015 Jan 1;191(1):34–44. doi: [10.1164/rccm.201405-0901PP](https://doi.org/10.1164/rccm.201405-0901PP).
- Fusco F, Hocking L, Stockwell S, et al. **The Burden of Respiratory Syncytial Virus: Understanding Impacts on the NHS, Society and Economy.** *Rand Health Q.* 2022 Nov 14;10(1):2. eCollection 2022 Nov. PMID: [36484078](https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/36484078/).
- Griffin, M.P., et al. **Single-dose nirsevimab for prevention of RSV in preterm infants.** *N Engl J Med.* 2020 Jul 30;383(5):415–425. doi: [10.1056/NEJMoa1913556](https://doi.org/10.1056/NEJMoa1913556).
- Hall CB, Weinberg GA, Iwane MK, et al. **The burden of respiratory syncytial virus infection in young children.** *N Engl J Med.* 2009 Feb 5;360(6):588–98. doi: [10.1056/NEJMoa0804877](https://doi.org/10.1056/NEJMoa0804877).
- Hammit LL, Dagan R, Yuan Y, et al.; MELODY Study Group. **Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants.** *N Engl J Med.* 2022 Mar 3;386(9):837–846. doi: [10.1056/NEJMoa2110275](https://doi.org/10.1056/NEJMoa2110275).
- Hardelid P, Verfuenden M, McMenamin J, et al. **The contribution of child, family and health service factors to respiratory syncytial virus (RSV) hospital admissions in the first 3 years of life: birth cohort study in Scotland, 2009 to 2015.** *Euro Surveill.* 2019 Jan;24(1):1800046. doi: [10.2807/1560-7917.ES.2019.24.1.1800046](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2019.24.1.1800046).
- Jha A, Jarvis H, Fraser C, Openshaw PJ (June 2016). **«Chapter 5: Respiratory Syncytial Virus».** In Hui DS, Rossi GA, Johnston SL (eds.). SARS, MERS and other Viral Lung Infections. Wellcome Trust–Funded Monographs and Book Chapters. Sheffield (UK): European Respiratory Society. ISBN 978-1-84984-070-5. PMID 28742304. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK442240/>
- Kirstensen K, Hjuler T, Ravn H, et al. **Chronic diseases, chromosomal abnormalities, and congenital malformations as risk factors for respiratory syncytial virus hospitalization: a population-based cohort study.** *Clin Infect Dis.* 2012 Mar;54(6):810–7. doi: [10.1093/cid/cir928](https://doi.org/10.1093/cid/cir928).
- Lassoued Y, Levy C, Werner A, et al. **Effectiveness of Nirsevimab Against RSV-Bronchiolitis in Paediatric Ambulatory Care: A Test-Negative Case-Control Study.** *The Lancet.* 18 Apr 2024. Available at SSRN: <https://ssrn.com/abstract=4797655> or <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4797655>
- López-Lacort, M., Muñoz-Quiles C, Mira-Iglesias A, et al. **Early estimates of nirsevimab immunoprophylaxis effectiveness against hospital admission for respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in infants, Spain, October 2023 to January 2024.** *Euro Surveill.* 2024 Feb;29(6):2400046. doi: [10.2807/1560-7917.ES.2024.29.6.2400046](https://doi.org/10.2807/1560-7917.ES.2024.29.6.2400046).
- Mankad V, Leach A, Chang Y, et al. **Comprehensive Summary of Safety Data on Nirsevimab in Infants and Children from All Pivotal Randomized Clinical Trials.** *Pathogens.* 2024 Jun 13; 13(6):503. doi: [10.3390/pathogens13060503](https://doi.org/10.3390/pathogens13060503).
- McLellan J, Ray W, Peebles M. **Structure and function of respiratory syncytial virus surface glycoproteins.** *Curr Top Microbiol Immunol.* 2013;372:83–104. doi: [10.1007/978-3-642-38919-1_4](https://doi.org/10.1007/978-3-642-38919-1_4).
- Moline H, Tannis A, Toepfer A, et al. **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.** *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024 Mar 7;73(9):209–214. doi: [10.15585/mmwr.mm7309a4](https://doi.org/10.15585/mmwr.mm7309a4).
- Muller W.J., Madhi S, Seoane Nuñez B, et al. **Nirsevimab for prevention of RSV in term and late-preterm infants.** *N Engl J Med.* 2023 Apr 20;388(16):1533–1534. doi: [10.1056/NEJMc2214773](https://doi.org/10.1056/NEJMc2214773).
- PIGS – Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland./Agyeman P.: PIGS Recommendations and Guidelines. **Consensus Statement on the Prevention of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infections with the Humanized Monoclonal Antibody Palivizumab (Synagis®) 2017;** <https://pigs.ch/publications/>
- PIGS – Pediatric Infectious Disease Group of Switzerland. Other Recommendations and Guidelines. **Nirsevimab – Consensus Statement 2024 (English Version);** <https://pigs.ch/publications/>
- Simões E, Madhi S, Muller WJ, et al. MELODY Study Group. **Efficacy of Nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials.** *Lancet Child Adolesc Health.* 2023 Mar;7(3): 180–189. doi: [10.1016/S2352-4642\(22\)00321-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00321-2).

- Stucki M, Lenzin G, Agyeman P. et al. **RSV epidemiology and health care resource use associated with RSV patients in inpatient care in Switzerland 2016–2021.** (Poster, 2023). ZHAW Zurich University of Applied Sciences, Winterthur Institute of Health Economics. <https://digitalcollection.zhaw.ch/handle/11475/29189>.
- Wilkins D, Wählby Hamrén U, Chang Y et al. **1934. Nirsevimab is Associated with Higher and More Sustained RSV Neutralizing Antibody Responses Compared with Standard of Care Palivizumab: Observations from a 2:1 Randomized, Phase 2/3 Trial in Medically Vulnerable Children (MEDLEY).** Open Forum Infect Dis. 2023 Dec; 10(Suppl 2): ofad500.2465. doi: [10.1093/ofid/ofad500.2465](https://doi.org/10.1093/ofid/ofad500.2465).
- Wilkins D, Yuan Y, Chang Y et al. **Durability of neutralizing RSV antibodies following nirsevimab administration and elicitation of the natural immune response to RSV infection in infants.** Nat Med. 2023 May;29(5):1172-1179. doi: [10.1038/s41591-023-02316-5](https://doi.org/10.1038/s41591-023-02316-5).