

TERAPIE DI PREVENZIONE DEL VIRUS SINCIZIALE RESPIRATORIO PER NEONATI E ANZIANI: UNA SPECIFICA ARENA COMPETITIVA IN FASE DI ESPANSIONE

Livio Garattini, Antonio Clavenna, Paola De Compadri, Alessandro Nobili

INTRODUZIONE

Il Virus Respiratorio Sinciziale (RSV) è un virus presente ovunque, che si diffonde come l'influenza stagionale durante il periodo invernale nei paesi con clima temperato e durante l'estate nei paesi tropicali, causando un volume notevole di malattie respiratorie in tutto il mondo.¹ Nei bambini e negli adulti in buona salute le infezioni da RSV sono abitualmente di lieve entità, ma possono risultare gravi nei neonati prematuri e nei bambini piccoli (età <5 anni) affetti da patologie cardiache congenite o malattie polmonari croniche, nei soggetti immunocompromessi e nelle persone anziane fragili (età ≥65 anni).² In generale, i neonati prematuri nati a ≤32 settimane di età gestazionale rappresentano il target più vulnerabile della popolazione, con un rischio più elevato di complicanze da RSV.³ Sebbene il RSV sia stato tradizionalmente considerato una malattia pediatrica, tuttavia vi sono crescenti evidenze che rappresenti una causa importante di morbilità e mortalità anche negli anziani.⁴ Infatti, analogamente all'imaturità del sistema difensivo nell'infanzia, anche l'immunosenescenza dovuta all'invecchiamento tende a ridurre l'efficienza del sistema immunitario.⁵

In questa sede, cerchiamo di mettere ordine nel mix in forte crescita di prodotti molto diversi fra di loro che sono stati recentemente immessi sul mercato per limitare le conseguenze negative delle infezioni da RSV. L'obiettivo finale di questo lavoro è fornire

alcuni suggerimenti ai decisori politici per limitare l'impatto economico potenzialmente rilevante di queste nuove e costose terapie sulla spesa farmaceutica pubblica.

POTENZIALI CONCORRENTI

Le opzioni farmaceutiche attualmente disponibili per prevenire gli effetti negativi da RSV possono essere suddivise in anticorpi monoclonali (immunizzazione passiva) e vaccini (immunizzazione attiva). I due anticorpi monoclonali (mAB) finora autorizzati sono indicati solo per i neonati, mentre i tre vaccini approvati sono principalmente raccomandati per gli anziani.

Lanciato in Europa da Abbott nel 1999, Palivizumab (Synagis), attualmente commercializzato da AstraZeneca a partire dal 2019, è l'opzione terapeutica di gran lunga più datata. Dopo oltre vent'anni il RSV ha dimostrato di avere una resistenza virale trascurabile nei confronti di questo mAB. Di conseguenza, Palivizumab è considerato efficace nel ridurre i tassi di ospedalizzazione da RSV,⁶ anche se le evidenze a sostegno del suo utilizzo per la prevenzione delle gravi conseguenze da RSV in bambini immunocompromessi rimangono assai limitate.⁷ Tuttavia, il prezzo (tuttora) molto elevato fin dal suo lancio (899€ per fiala da 0,5ml in Italia) e la necessità di cinque iniezioni mensili (dovute alla breve durata della sua protezione) hanno contribuito a limitare fin dall'inizio in tutto il mondo l'utilizzo di Palivizumab solo nei neonati a rischio elevato di grave malattia da RSV (ad esempio nati prematuramente o estremamente vulnerabili per condizioni croniche sottostanti),^{8,9} anche nelle nazioni ad alto reddito.^{10,11} Peraltro, nonostante alcune evidenze in piccoli studi su adulti immunocompromessi,⁵ Palivizumab non ha mai ottenuto l'approvazione di un'indicazione per questa popolazione. Infine, è stata recentemente testata una nuova somministrazione intranasale di Synagis ed è in fase di sviluppo un biosimilare di Palivizumab da parte di una partnership europea pubblica-privata.⁶

Nirsevimab (Beyfortus) è il secondo mAB attualmente disponibile sul mercato. Lanciato da AstraZeneca e Sanofi in Europa, Nirsevimab è stato recentemente approvato tramite procedura accelerata da EMA nella UE e FDA negli Stati Uniti nel 2023.¹² Nonostante alcune preoccupazioni sollevate da gravi eventi avversi che si sono verificati negli studi

di fase III,¹³ le prospettive di questo nuovo mAB appaiono promettenti. I vantaggi principali di Nirsevimab rispetto a Palivizumab sono che è più potente e ha un'emivita molto più lunga.⁸ Infatti una dose di Nirsevimab somministrata come iniezione intramuscolare (con un prezzo al pubblico di 1150€ per fiala da 0,5ml in Italia) risulta sufficiente a proteggere i neonati per cinque mesi.⁶ Pertanto, si ritiene che una singola iniezione alla nascita fornisca una protezione per la prima intera stagione del RSV. Idealmente, un'unica dose potrebbe essere iniettata prima della dimissione ospedaliera ai bambini nati al sorgere o durante la stagione con RSV, oppure successivamente per i bambini di età inferiore a 6-8 mesi all'inizio della stagione invernale.^{9,14} Queste caratteristiche rendono Nirsevimab presumibilmente più facile da fare accettare ai genitori anche in caso di somministrazione estesa dai soli neonati ad alto rischio a tutti i bambini sani^{11,15} e un'alternativa potenzialmente molto costo-efficace rispetto a palivizumab.^{8,16} In ultima analisi, il nuovo monoclonale dovrebbe posizionare il vecchio Palivizumab come opzione di estrema riserva.⁶

I primi due vaccini RSV (a base di proteine) sono stati recentemente approvati da EMA nella UE e da FDA negli Stati Uniti nel 2023.

Lanciato da GSK, il vaccino monovalente Arexvy è stato il primo ad essere approvato in Europa (attraverso una valutazione accelerata da parte di EMA) ed è raccomandato solo per gli adulti di età ≥ 60 anni.¹⁷ Infatti, anche se la somministrazione di una singola dose a donne incinte all'inizio del terzo trimestre di gravidanza ha determinato l'induzione di anticorpi neutralizzanti e l'efficiente passaggio transplacentare di questi anticorpi al feto, l'opzione di ricorrere a un'iniezione materna di questo vaccino per immunizzare i neonati è stata annullata per ragioni di sicurezza, a causa di un significativo aumento del rischio di nascite premature emerso durante gli studi di fase III.¹⁸

Diversamente, il vaccino (bivalente) Abrysvo lanciato da Pfizer è stato approvato per la prevenzione di infezioni da RSV sia negli adulti ≥ 60 anni che nei neonati, attraverso una singola dose somministrata alle donne gravide ≥ 32 settimane di gestazione.² Tuttavia, sebbene possano esserci differenze nei processi di produzione, i due vaccini a base proteica (ambedue commercializzati al prezzo di 396€ per dose in Italia) sembrano essere molto simili non solo in termini di efficacia, ma anche di sicurezza.¹⁸ Infatti la sindrome di Guillain-Barré è stata identificata come un potenziale (raro) problema di

sicurezza negli studi di fase III per entrambi i vaccini¹⁹ e anche quello bivalente ha mostrato un (lieve) aumento dei livelli di nascite premature fra le donne vaccinate.²⁰ Infine, il vaccino mRNA mResvia di Moderna è stato appena approvato sia da FDA che da EMA,^{21,22} finora solo per gli adulti molto anziani.

STRATEGIE PUBBLICHE

Alla luce del contesto precedentemente descritto, è evidente che l'arena competitiva dei prodotti farmaceutici per prevenire gli effetti negativi da RSV è recentemente diventata molto affollata, dopo oltre due decenni con il solo Palivizumab come unica opzione.

A partire dall'anno scorso, un altro mAB e tre vaccini sono stati approvati, coinvolgendo cinque (grandi) aziende farmaceutiche in questo campo, con un target della popolazione esteso dai neonati agli anziani. Peraltro, attualmente non vi è una 'nicchia di mercato' in cui tutti questi nuovi prodotti siano contestualmente in competizione. Infatti solo un vaccino è raccomandato per la prevenzione del RSV nei neonati, mentre i due anticorpi monoclonali non hanno alcuna indicazione per le persone anziane. Pertanto, una concorrenza potenziale fra le nuove opzioni può crearsi soltanto fra il vaccino materno e il nuovo anticorpo monoclonale per i neonati e fra i tre vaccini per gli anziani.

In pratica, sembra comunque molto improbabile che possa generarsi una competizione diretta fra le alternative per i neonati. Oltre alla probabile preoccupazione per motivi di sicurezza fra le donne incinte di ricevere vaccinazioni,⁸ confermata dalla bassa percentuale di copertura dei due vaccini da tempo raccomandati per le donne in gravidanza (antipertosse e antinfluenzale), due punti di debolezza molto concreti del vaccino materno sono che la protezione dura meno di quella di Nirsevimab ed è influenzata dai tempi correlati alla gravidanza e al parto.¹⁵ Diversamente, il mAB può essere somministrato ai bambini in modo flessibile, non strettamente vincolato alla stagionalità del RSV.⁴ Nella migliore delle ipotesi, il vaccino materno potrebbe giocare un ruolo secondario nella prevenzione delle infezioni gravi durante la prima infanzia.¹² Di conseguenza, una saggia strategia competitiva che le autorità pubbliche potrebbero facilmente adottare per il vaccino bivalente per l'infanzia sarebbe quella di sfruttarlo

come indicazione alternativa nelle negoziazioni di prezzo e rimborsabilità per abbassare il prezzo di Nirsevimab al livello di quello del vaccino stesso.

Questa strategia dovrebbe contribuire ad attenuare l'impatto economico sulle spese farmaceutiche conseguente a un facilmente prevedibile ampliamento della domanda indotto dall'offerta (cioè dall'industria) per commercializzare Nirsevimab ben al di là del target dei neonati ad alto rischio.

Diversamente, c'è molto più spazio per una concorrenza di mercato fra i tre vaccini per adulti. Dato che un'iniezione su base annuale potrebbe essere approvata nel prossimo futuro dalle autorità regolatorie (analogamente a quanto accade per la vaccinazione stagionale dell'influenza) e che l'immunità di gregge non è un obiettivo primario per la vaccinazione RSV, le autorità pubbliche potrebbero sfruttare al meglio il loro potere d'acquisto attraverso gare d'appalto competitive nazionali basate sui prezzi. Inoltre, dal momento che i vaccini RSV proteggono contro entrambi i sottotipi circolanti, le aziende hanno il vantaggio di non dover necessariamente adattare i loro vaccini su base annuale (a differenza di quanto accade per i vaccini antiinfluenzali). Una volta aggiudicata l'asta pubblica, il vaccino RSV vincitore (cioè quello con il prezzo più basso) potrebbe essere prescritto ai soggetti più anziani che desiderano essere vaccinati, previa una valutazione clinica positiva in una struttura di assistenza territoriale, senza necessariamente spendere somme ingenti di denaro pubblico in campagne promozionali per la vaccinazione RSV. Per quanto riguarda gli adulti in buona salute, una strategia razionale potrebbe essere quella di lasciare ai singoli individui e ai loro eventuali datori di lavoro la scelta di vaccinarsi oppure no (come per l'influenza stagionale).²³

Essendo la strategia di estensione vaccinale più un problema di lavoro che di salute, dovrebbero essere proprio i datori di lavoro gli 'attori sociali' che traggono maggior vantaggio dalla vaccinazione RSV dei loro dipendenti e quindi potrebbero pagare per essa.

Concludendo speriamo che le strategie sopra suggerite possano aiutare a evitare di trasformare il RSV da un problema di salute apparentemente sottovalutato in un rischio per la salute chiaramente sovrastimato per l'intera popolazione. Questo enorme cambiamento potrebbe essere stimolato da un insieme crescente di nuove opzioni terapeutiche sovrapposte e costose, fortemente promosse da un gruppo di grandi aziende multinazionali nei paesi ad alto reddito. Tutto questo senza necessariamente fornire in prospettiva maggiori benefici in termini di accesso alle popolazioni che più ne necessitano nei paesi a basso e medio reddito.

BIBLIOGRAFIA

1. Venkatesan P. First RSV vaccine approvals. *Lancet Microbe*. 2023;4(8):e577.
2. Scruggs-Wodkowski EA, Malani PN, Linder KA. Therapies to Decrease Severe Respiratory Syncytial Virus Illness. *JAMA*. 2024;331(24):2127-2128.
3. Schepp RM, Kaczorowska J, van Gageldonk PGM, et al. Effect of Palivizumab Prophylaxis on Respiratory Syncytial Virus Infection in Very Preterm Infants in the First Year of Life in The Netherlands. *Vaccines (Basel)*. 2023;11(12):1807.
4. Mazur N, Löwensteyn Y. From profit to impact: lives saved and the future of RSV vaccine development. *Lancet Respir Med*. 2023;11(9):763-765.
5. Alfano F, Bigoni T, Caggiano FP, Papi A. Respiratory Syncytial Virus Infection in Older Adults: An Update. *Drugs Aging*. 2024;41(6):487-505.
6. Mazur NI, Terstappen J, Baral R, et al. Respiratory syncytial virus prevention within reach: the vaccine and monoclonal antibody landscape. *Lancet Infect Dis*. 2023 Jan;23(1):e2-e21.
7. Reichertz F, Abu-Raya B, Akinseye O, et al. Efficacy of Palivizumab Immunoprophylaxis for Reducing Severe RSV Outcomes in Children with Immunodeficiencies: A Systematic Review. *J Pediatric Infect Dis Soc*. 2024;13(2):136-43.
8. Nazir Z, Habib A, Ali T, et al. Milestone in infant health: unveiling the RSV vaccine's shielding effect for newborns. *Int J Surg*. 2024;110(3):1836-1838.
9. Francisco L, Cruz-Cañete M, Pérez Cet al. Nirsevimab for the prevention of respiratory syncytial virus disease in children. Statement of the Spanish Society of Paediatric Infectious Disease (SEIP). *An Pediatr (Engl Ed)*. 2023;99(4):257-63.
10. Higgins D, Trujillo C, Keech C. Advances in RSV vaccine research and development - A global agenda. *Vaccine*. 2016;34(26):2870-5.
11. Hodgson D, Koltai M, Krauer F, et al. Optimal Respiratory Syncytial Virus intervention programmes using Nirsevimab in England and Wales. *Vaccine*. 2022;40(49):7151-7.
12. Rasmussen SA, Jamieson DJ. Maternal RSV Vaccine - Weighing Benefits and Risks. *N Engl J Med*. 2024;390(11):1050-1.
13. Raghuv eer TS, Zackula R. Nirsevimab for Prevention of RSV Hospitalizations in Infants. *N Engl J Med*. 2024;390(12):1152.
14. Balbi H. Nirsevimab: A Review. *Pediatr Allergy Immunol Pulmonol*. 2024;37(1):3-6
15. Fly JH, Eiland LS, Stultz JS. Nirsevimab: Expansion of Respiratory Syncytial Virus Prevention Options in Neonates, Infants, and At-Risk Young Children. *Ann Pharmacother*. 2024:10600280241243357.
16. Shoukat A, Abdollahi E, Galvani AP, et al. Cost-effectiveness analysis of nirsevimab and maternal RSVpreF vaccine strategies for prevention of Respiratory Syncytial Virus disease among infants in Canada: a simulation study. *Lancet Reg Health Am*. 2023;28:100629.
17. Wise J. First RSV vaccine for older adults is approved in Europe. *BMJ*. 2023;381:978.
18. Boytchev H. Maternal RSV vaccine: Further analysis is urged on preterm births. *BMJ*. 2023;381:1021.

-
19. Hause AM, Moro PL, Baggs J, et al. Early Safety Findings Among Persons Aged ≥ 60 Years Who Received a Respiratory Syncytial Virus Vaccine - United States, May 3, 2023-April, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep.* 2024;73(21):489-94.
 20. Boytchev H. FDA advisers back Pfizer's maternal RSV vaccine after voicing safety concerns. *BMJ.* 2023;381:1187.
 21. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/vaccines/mresvia>. Ultimo accesso del 8 ottobre 2024.
 22. <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/mresvia>. Ultimo accesso del 8 ottobre 2024.
 23. Garattini L, Koleva D. Influenza vaccine for healthy adult workers: an issue for health authorities or employers? *Health Policy.* 2011;102(1):89-95.



"Per approfondire o commentare questo articolo scrivete a cs@marionegri.it invieremo le vostre considerazioni agli autori per una eventuale risposta e pubblicheremo sul sito gli interventi più interessanti".