

Una singola dose di nirsevimab nei bambini pretermine riduce le infezioni da virus respiratorio sinciziale. Un RCT

Griffin MP, Yuan Y, Takas T et al.

Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants

N Engl J Med 2020;383:415-25

Ad oggi la prevenzione delle infezioni da virus respiratorio sinciziale (VRS) si basa sull'immunizzazione passiva con palivizumab, un anticorpo monoclonale che viene utilizzato nei prematuri < 29 SG, neonati con patologia cardiaca e polmonare, sindrome di Down. Il nirsevimab è un nuovo anticorpo monoclonale che in questo studio di fase 2 è stato somministrato a 966 nati pretermine (età gestazionale tra 29 e 34 settimane + 6 giorni), di età uguale o inferiore a 1 anno (nella Unione Europea 8 mesi), senza patologie associate, durante i 2 mesi precedenti la stagione del VRS, in 164 Centri dei 2 emisferi. Nei 150 giorni successivi alla somministrazione i bambini trattati con nirsevimab hanno presentato un'incidenza di infezione delle basse vie aeree VRS-correlata con necessità di assistenza medica inferiore del 70.1% rispetto ai bambini trattati con placebo e un'incidenza di ospedalizzazione per la stessa condizione più bassa del 78.4%. Tutti i pazienti che hanno necessitato di ricovero in terapia intensiva o di ventilazione assistita appartenevano al gruppo placebo. In futuro questo farmaco potrà rappresentare un'alternativa a palivizumab sia per la maggior potenza nell'inibire la replicazione del VRS che per la minor frequenza di resistenza associata ai polimorfismi, tuttavia non è chiaro il grado con cui l'acquisizione di resistenza potrebbe impattare sull'efficacia del farmaco su scala globale.

A single dose of nirsevimab in preterms reduces respiratory syncytial virus infections

To date, the prevention of respiratory syncytial virus (RSV) infections is based on passive immunization with palivizumab, a monoclonal antibody used in premature babies < 29 SG, in newborns with heart and lung disease and in Down syndrome. Nirsevimab is a new monoclonal antibody that in phase 2 study was administered to 966 preterm births (gestational age between 29 and 34 weeks + 6 days), aged 1 year or younger (in the European Union 8 months), without associated diseases, during the 2 months preceding the RSV season, in 164 Centers of the 2 hemispheres. In the 150 days post-administration, children treated with nirsevimab had a 70.1% reduced incidence of RSV-related lower respiratory infections requiring medical attention than children treated with placebo and an hospitalization incidence for the same condition 78.4% lower. All patients who required hospitalization in intensive care or assisted ventilation belonged to the placebo group. In the future this drug may represent an alternative to palivizumab both for its greater ability in inhibiting RSV replication and for the lower frequency of resistance associated with polymorphisms. However it is not clear the degree to which the acquisition of resistance could impact on the efficacy of the drug on a global scale.

Metodo

Obiettivo (con tipo studio)

Valutare tramite uno studio controllato randomizzato multicentrico l'effetto dell'anticorpo monoclonale nirsevimab nel proteggere i bambini pretermine da patologie delle vie aeree causate dal VRS.

Popolazione

Criteri di inclusione: bambini "sani" nati pretermine (età gestazionale tra 29 e 34 settimane + 6 giorni), di età uguale o inferiore a 1 anno (nell'Unione Europea 8 mesi) che entravano nella prima stagione completa del VRS.

Criteri di esclusione: bambini inclusi nelle Linee Guida locali, nazionali o dell'American Academy of Pediatrics per la profilassi del VRS; con malattia acuta al momento della randomizzazione, con precedente infezione da VRS o che avevano ricevuto il palivizumab, altri anticorpi monoclonali o vaccini compresi quelli alla madre in gravidanza. Lo studio si è svolto in 164 Centri (Università, Ospedali, Istituto di Ricerca; 23 nazioni dei due emisferi (136 al Nord, 28 al Sud). I partecipanti sono stati randomizzati con un rapporto 2:1.

Intervento

966 soggetti hanno ricevuto una iniezione intramuscolare di 50 mg di nirsevimab durante i 2 mesi precedenti la stagione del VRS. Tutti i partecipanti sono stati monitorati in merito a malattie respiratorie nei 150 giorni dopo l'intervento con interviste telefoniche ogni 15 giorni e con visite mediche cadenzate fino a 360 giorni.

Controllo

481 soggetti hanno ricevuto nello stesso periodo un'iniezione intramuscolare di soluzione salina come placebo, e sono stati sottoposti ad identico monitoraggio.

Outcome/Esiti

Esito primario: numero delle infezioni delle vie respiratorie inferiori associate al VRS, con valutazione medica, nei 150 giorni successivi alla somministrazione.

Esito secondario: incidenza dell'ospedalizzazione per lo stesso motivo durante lo stesso periodo.

Sono state valutate inoltre l'incidenza delle infezioni delle vie

aeree inferiori per qualsiasi causa e delle ospedalizzazioni per problemi respiratori da qualsiasi causa. Sono state incluse nell'analisi le infezioni delle vie respiratorie inferiori con un test (RT-PCR) VRS eseguito presso il laboratorio centrale, un esame clinico compatibile con coinvolgimento del tratto respiratorio inferiore, e almeno un indicatore di gravità clinica.

Tempo

L'arruolamento è stato effettuato dal novembre 2016 al dicembre 2017. La durata del follow-up è stata di 360 giorni dalla somministrazione.

Risultati principali

Dei 1.453 pazienti randomizzati, 1.447 hanno ricevuto l'iniezione: 966 nirsevimab e 481 placebo. 1.417 (97.5%) pazienti hanno completato il follow-up dei 150 giorni di osservazione post randomizzazione. 913 (94.2%) pazienti a cui era stato iniettato nirsevimab e 454 (93.8%) di quelli a cui era stato somministrato il placebo hanno invece completato l'intero follow-up di 360 giorni. Le caratteristiche dei pazienti erano simili nei due gruppi. Un'infezione delle basse vie respiratorie VRS-correlata con necessità di assistenza medica si è verificata per 25 (2.6%) pazienti del gruppo nirsevimab e per 46 (9.5%) pazienti del gruppo placebo; l'infezione ha portato all'ospedalizzazione 8 pazienti del gruppo nirsevimab e 20 del gruppo placebo (0.8% versus 4.1%). L'incidenza di infezione delle basse vie aeree VRS-correlata con assistenza medica è risultata inferiore del 70.1% (IC 95% 52.3, 81.2) con nirsevimab rispetto a placebo ($p < 0.001$). L'incidenza di ospedalizzazione per la stessa condizione è risultata più bassa del 78.4% (IC 95% 51.9, 90.3) con nirsevimab rispetto a placebo ($p < 0.001$). Tutti i pazienti che hanno necessitato di ricovero in terapia intensiva (n. 5) o di ventilazione assistita (n. 4), appartenevano al gruppo placebo. Un numero minore di pazienti del gruppo nirsevimab, rispetto al gruppo placebo, è stato ricoverato per infezioni delle basse vie respiratorie da altre cause (5.5% versus 9.5%). Nei due gruppi si è verificato un numero di eventi avversi simile (11.2% nel gruppo nirsevimab, 16.9% nel gruppo placebo).

Conclusioni

Una singola iniezione di 50 mg di nirsevimab è in grado di ridurre sia l'incidenza delle infezioni delle basse vie respiratorie associate a VRS che il tasso di ospedalizzazione ad essa correlato.

Altri studi sull'argomento

Trattandosi del primo studio di fase 2b sull'efficacia di nirsevimab nella prevenzione delle infezioni respiratorie da VRS nei pretermine, non ci sono altri dati pubblicati. In assenza di un vaccino disponibile per la prevenzione delle patologie da VRS un approccio alternativo è rappresentato dall'immunizzazione passiva con anticorpi monoclonali. La profilassi con palivizumab è attualmente l'unica approvata e il suo uso è limitato a categorie ad alto rischio (preaturi < 29° settimana di età gestazionale, patologia cardiaca e polmonare, sindrome di Down) nei paesi ad alto reddito [1]. Nirsevimab è un prodotto promettente, in

fase di sviluppo clinico con una potenza più elevata e un'emivita maggiore rispetto a palivizumab, e la prospettiva di una protezione dalle infezioni da VRS delle vie aeree inferiori per tutti i bambini all'inizio della loro prima stagione VRS e non solo per i bambini ad alto rischio. Secondo uno studio di Kinder et al. che ha esaminato gli aspetti chiave del ciclo vitale virale del VRS e del metapneumovirus (HMPV) in modelli 3D di tessuti umani delle vie aeree, il VRS ha mostrato maggiore capacità di infettare e diffondersi rispetto al HMPV. Sia il palivizumab che il nirsevimab si sono dimostrati efficaci nell'inibire l'ingresso e la diffusione del VRS a livello dei tessuti delle vie aeree e il nirsevimab ha dimostrato una potenza significativamente superiore rispetto al palivizumab [2]. L'emergenza a livello locale di ceppi resistenti potrebbe condizionare il futuro utilizzo di farmaci, vaccini e anticorpi monoclonali per prevenire le infezioni da VRS. Questo aspetto viene studiato da INFORM, uno studio clinico prospettico, multicentrico, internazionale volto ad indagare la diversità molecolare dei ceppi circolanti di VRS in bambini al di sotto dei 5 anni di età. I campioni sono stati raccolti in 17 diversi paesi e i risultati ottenuti sono stati utilizzati per indagare la suscettibilità e la resistenza a possibili opzioni terapeutiche, dimostrando che la frequenza di resistenza associata ai polimorfismi per il nirsevimab è molto bassa (in vitro inferiore all'1%). Tuttavia il grado con cui l'acquisizione di resistenza potrebbe impattare sull'efficacia del farmaco su scala globale non è chiaro [3].

Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio dimostra per la prima volta che un anticorpo monoclonale a dose singola può proteggere i neonati pretermine senza altra comorbidità per tutta la durata della stagione epidemica del VRS.

Commento

Validità interna

Disegno dello studio: lo studio è di buona qualità metodologica, la lista di randomizzazione è bilanciata e i criteri di esclusione dallo studio sono adeguati. La popolazione reclutata è distribuita in modo disomogeneo nei diversi centri, con notevoli differenze nel contributo di casi tra i centri. La maggior parte dei casi proveniva per l'emisfero nord (659/329 casi) da Stati Uniti (207/80), Bulgaria (86/56), Spagna (84/44), Ungheria (83/37); per l'emisfero sud (310/155) da Cile (104/52), Sud Africa (165/85); non vengono descritti i criteri sulla base dei quali sono stati scelti ed arruolati i pazienti, né le caratteristiche dei centri di arruolamento. I persi al follow-up sono stati limitati: 26/966 nel gruppo nirsevimab e 11/481 nel gruppo placebo. L'analisi statistica di efficacia è stata effettuata secondo intention to treat. Sono state eseguite analisi per sottogruppo (emisfero, età, sesso, etnia, età gestazionale, fratelli arruolati nello studio) per l'esito primario e secondario.

Esiti: gli outcome sono ben definiti e di rilievo.

Conflitto di interesse: lo studio è stato finanziato da AstraZeneca e Sanofi Pasteur.

Trasferibilità

Popolazione studiata: è verosimile che i risultati dello studio

possano essere trasferibili nel nostro contesto.

Tipo di intervento: buona trasferibilità dell'intervento in Italia, quando sarà disponibile e valutando i costi.

1. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases; American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*. 2014;134(2):415-20.

2. Kinder JT, Moncman CL, Barrett C, et al. Respiratory Syncytial Virus and Human Metapneumovirus Infections in Three-Dimensional Human Airway Tissues Expose an Interesting Dichotomy in Viral Replication, Spread, and Inhibition by Neutralizing Antibodies. *J Virol*. 2020;94(20):e01068-20.

3. Langedijk AC, Lebbink RJ, Naaktgeboren C, et al. Global molecular diversity of RSV - the "INFORM RSV" study. *BMC Infect Dis*. 2020;20(1):450.

Scheda redatta dal gruppo di lettura di Milano:

Ambrogina Pirola, Valeria D'Apolito, Francesco Peja, Maria Luisa Melzi, Claudio Ronconi, Ferdinando Ragazzon, Gian Piero Del Bono, Patrizia Rogari, Riccardo Cazzaniga, Francesca Sala, Laura Martelli, Lucia Di Maio, Maria Antonietta Pelagatti, Alessandra Sala, Maddalena Migliavacca, Federica Zucchetti, Aurelio Nova, Giulia Ramponi, Laura Gualtieri, Sara Fedeli, Elena Groppali, Martina Saruggia, Federica Zanetto.