

# Un nuovo monoclonale riduce i ricoveri per Virus Respiratorio Sinciziale (RSV) nei bambini sani (HARMONIE trial): il problema rimangono il costo elevato e l'esclusione dall'offerta dei paesi a basso reddito

Drysdale SB, Cathie K, Flamein F et al.

**Nirsevimab for prevention of hospitalisation due to RSV in infants**

NEJM 2023;389:2425-2435. doi: 10.1056/NEJMoa2309189

Questo studio europeo condotto nel corso dell'ultima stagione di picco dell'RSV (inverno 2022-2023) dimostra l'efficacia e sicurezza di utilizzo di un anticorpo monoclonale (nirsevimab) (Box) somministrato in monodose per via intramuscolare nel prevenire i ricoveri per infezione delle basse vie respiratorie da RSV (efficacia dell'83.2%) e nel prevenire la necessità di supplementazione di ossigeno nel corso di ricovero e in generale i ricoveri per infezioni delle basse vie respiratorie per qualsiasi causa (rispettivamente con un'efficacia del 75.7% e del 58%), quando somministrato in lattanti di età inferiore all'anno nel periodo autunno-inverno (esclusi all'arruolamento bambini nati < 29 settimane di gestazione, lattanti eleggibili a palivizumab o nati da madri vaccinate per RSV in gravidanza, immunodepressi). I bambini arruolati avevano un'età media all'arruolamento di 4.5 mesi e nell'85% dei casi erano nati oltre le 37 settimane di gestazione. Il farmaco è stato proposto in co-somministrazione con i vaccini previsti dal calendario vaccinale nel periodo della sperimentazione. Mancano i dati di follow-up a lungo termine (12 mesi dall'arruolamento) che saranno oggetto di una futura pubblicazione (nello studio attuale il follow-up era per la maggior parte dei bambini arruolati di soli 3 mesi). Il limite maggiore per l'applicabilità sembra essere quello dell'analisi del rapporto costi/benefici e della disponibilità nei paesi a basso reddito che sono quelli in cui si concentra la maggior mortalità legata all'infezione.

**A new monoclonal reduces RSV hospitalizations in healthy children (HARMONIE trial): the two main problems are the high cost and exclusion from supply in low-income countries**

This European study conducted during the peak RSV season (winter 2022-2023) demonstrates the effectiveness and safety of a monoclonal antibody (nirsevimab) administered as a single dose intramuscularly in preventing hospitalizations for RSV lower respiratory tract infections (83.2% efficacy). It also prevents the need for oxygen supplementation during hospitalization and overall hospitalizations for lower respiratory tract infections for any cause (75.7% and 58% efficacy, respectively), when given to infants under one year old in the fall-winter period. Children born <29 weeks gestation, infants eligible for palivizumab, or born to mothers vaccinated for RSV during pregnancy, and immunocompromised individuals were excluded from enrollment. Enrolled children had an average age of 4.5 months, with 85% born beyond 37 weeks gestation. The drug was proposed for co-administration with routine vaccines during the trial period. Long-term follow-up data (12 months post-enrollment) will be published in the future, as the

current study had a follow-up period of only 3 months for most enrolled children. The main limitation appears to be the analysis of cost/benefit ratio and availability in low-income countries, where the majority of mortality related to the infection is concentrated.

## Metodo

### Obiettivo (con tipo studio)

Trial clinico randomizzato multicentrico di fase 3b in aperto per valutare efficacia e sicurezza di nirsevimab nel prevenire i ricoveri per infezioni delle basse vie aeree da Virus Respiratorio Sinciziale (RSV) in bambini di età inferiore all'anno.

### Popolazione

Bambini di età < 12 mesi nati ad almeno 29 settimane di gestazione, alla loro prima stagione di RSV: erano eleggibili i bambini nati prima o durante la stagione di picco dell'RSV (considerata come il periodo compreso tra settembre e febbraio).

**Criteri di esclusione:** lattanti eleggibili a ricevere palivizumab (bambini nati < 35 sg e con meno di 6 mesi all'inizio dell'epidemia stagionale di RSV o bambini con meno di 2 anni di età e importanti fattori di rischio come EG < 9 sg, broncodisplasia, cardiopatie congenite con ipertensione polmonare o cardiopatie cianogene), affetti o con sospetto di immunodeficienza congenita o acquisita, somministrazione di farmaci immunosoppressori nei precedenti 6 mesi, somministrazione di immunoglobuline o emoderivati nei 3 mesi precedenti, infezione delle basse vie respiratorie o infezione da RSV al momento dell'intervento, lattanti con madri che hanno ricevuto il vaccino anti-RSV in gravidanza. L'arruolamento è stato condotto in 235 centri tra Francia, Germania e Gran Bretagna (arruolati rispettivamente il 27%, 22.2% e 50.8% dei pazienti).

### Intervallo

4.037 bambini hanno ricevuto una singola iniezione intramuscolare di nirsevimab (50 mg per bambini di peso < 5 Kg, 100 mg per bambini di peso > 5 Kg).

### Controllo

4.021 bambini non hanno ricevuto alcun intervento (cura standard).

## Outcome/Esiti

*Esito primario:* ospedalizzazione per infezione delle basse vie respiratorie da RSV.

*Esiti secondari:*

- ospedalizzazione per infezione molto grave delle basse vie respiratorie da RSV, definita dalla necessità di supplementazione di ossigeno per SaO<sub>2</sub> in aria <90% nel corso del ricovero (non necessariamente all'ingresso).

- ospedalizzazioni divise per paese di arruolamento.

- ospedalizzazione per infezione delle basse vie respiratorie per qualsiasi causa.

Gli eventi avversi non gravi sono stati registrati per i primi 31 giorni, quelli gravi (reazioni di ipersensibilità, malattie da immunocomplessi, trombocitopenia, qualsiasi condizione che comportasse la necessità di visita medica) fino a 12 mesi dalla randomizzazione.

## Tempo

Arruolamento tra 08/08/2022 e 28/02/2023.

Dal primo giorno dopo la randomizzazione i bambini sono stati seguiti tramite report compilati dai genitori/tutori legali per quanto riguarda eventi di sicurezza e tramite record medici (compresi quelli sui ricoveri per infezione delle basse vie respiratorie); i genitori/tutori hanno ricevuto per 6 mesi un promemoria mensile con l'invito alla compilazione dei diari elettronici. Se necessario, le famiglie sono state contattate telefonicamente per ulteriori informazioni.

A un anno dall'arruolamento i genitori/tutori sono stati, infine, ricontattati telefonicamente per eventuali ulteriori eventi occorsi dal 6° mese in poi (il trial non è ancora stato concluso).

## Risultati principali

L'età media all'arruolamento era di 4.5 mesi, il 23.6% dei bambini arruolati aveva un'età <28 giorni e il 48.6% aveva meno di 3 mesi; l'85.2% dei bambini era nato a un'età gestazionale >37 settimane. Undici bambini (0.3%, pari a 1 evento per 1.000 persone/mese) nel gruppo nirsevimab e 60 (1.5%, pari a 6 eventi per 1.000 persone/mese) nel gruppo di cure standard sono stati ricoverati per una infezione delle basse vie respiratorie da RSV, con un'efficacia di nirsevimab pari all'83.2% (95% IC 67.8-92, P< 0.001); rispettivamente dell'89.6%, 74.2% e 83.4% in Francia, Germania e Gran Bretagna. Un'ulteriore analisi per sottogruppi non ha mostrato risultati differenti di efficacia quando i pazienti sono stati stratificati per peso alla randomizzazione, età gestazionale, sesso e periodo della randomizzazione (prima o durante il picco stagionale di RSV); la stratificazione per età ha mostrato una pari efficacia di nirsevimab nei bambini di età inferiore ai 3 mesi, meno chiara è la stima di efficacia nei bambini di età > 3 mesi (fascia 3-6 mesi ed età > 6 mesi), probabilmente per il basso numero di eventi (ricovero) nei bambini di queste fasce di età. Un'infezione molto grave delle basse vie respiratorie da RSV è stata riscontrata in 5 bambini (0.1%, < 1 evento per 1.000 persone/mese) del gruppo trattato vs 19 bambini (0.5%, pari a 2 eventi per 1.000 persone/mese) del gruppo di controllo, con un'efficacia di nirsevimab pari al 75.7% (95% IC 32.8-92.9, P= 0.004). Due dei 5 bambini del gruppo trattato con nirsevimab che hanno sviluppato un'infezione molto grave sono stati ricoverati in terapia intensiva, nessuno ha ricevuto ventilazione meccanica; nel gruppo di

controllo, 5/19 bambini sono stati ricoverati in terapia intensiva, uno di questi è stato sottoposto a ventilazione meccanica. I ricoveri per infezioni delle basse vie respiratorie per qualsiasi causa nel periodo di picco dell'infezione da RSV sono stati 45 (1.1%, pari a 4 eventi per 1.000 persone/mese) nel gruppo nirsevimab vs 98 (2.4%, pari a 10 eventi per 1.000 persone/mese) nel gruppo di cure standard con un'efficacia di nirsevimab del 58% (95% IC, 39.7-71.2). Eventi avversi correlati al trattamento si sono verificati in 86 bambini (2.1%) nel gruppo nirsevimab.

## Conclusioni

Questo studio condotto in condizioni simili a quelle del mondo reale, dimostra come, nei bambini nati a termine e pretermine, di età inferiore all'anno di vita, nirsevimab riduca i ricoveri per infezioni delle basse vie respiratorie da RSV e da qualsiasi altra causa nel periodo di picco di trasmissione del virus.

## Altri studi sull'argomento

Uno studio randomizzato e controllato (già commentato sulle [Pagine Elettroniche di Quaderni acp 2021;28\(2\);n1](#)) [1] condotto tra novembre 2016 e dicembre 2017 ha valutato l'efficacia di nirsevimab nei bambini sani nati pretermine (età gestazionale compresa tra 29 e 34+6 settimane) di età uguale o inferiore all'anno che affrontavano la loro prima stagione del RSV. I bambini arruolati sono stati randomizzati con rapporto 2:1 a ricevere nirsevimab (966) o placebo (481) e seguiti con un follow-up di 150 giorni. Una sostituzione con "infezione delle basse vie respiratorie (LRTI) da RSV che ha richiesto l'attenzione medica si è verificata nel 2.6% (25) dei bambini trattati con nirsevimab e nel 9.5% (46) di quelli che hanno ricevuto il placebo con una efficacia del 70.1% (95% IC 52.3-81.2) con una riduzione di ricoveri pari al 78.4% (95% IC 52.3-81.2). Tutti i pazienti che hanno necessitato di ricovero in terapia intensiva (5) o di ventilazione assistita (4) appartenevano al gruppo placebo. Gli eventi avversi sono risultati simili nei due gruppi (11.2% nel gruppo nirsevimab e 16.9% nel gruppo placebo). Lo studio Melody [2], un RCT in doppio cieco, si è invece concentrato sui lattanti sani di età inferiore all'anno, nati con EG > 35 settimane di gestazione, all'inizio della loro prima stagione di RSV. I centri coinvolti erano localizzati sia nell'emisfero boreale che australe. Purtroppo la pandemia del coronavirus (COVID 19) ha interrotto l'arruolamento dei bambini e i dati raccolti e analizzati in un primo tempo non hanno raggiunto la significatività statistica per quanto riguarda la riduzione dei ricoveri per LRTI da RSV. Ultimamente sono stati pubblicati i dati completi dello studio: un totale di 3.012 lattanti è stato arruolato e randomizzato con rapporto 2:1 (1.998 hanno ricevuto una dose di nirsevimab im, 996 il placebo). Il periodo di osservazione riguardava i 150 giorni successivi all'intervento. Nel gruppo dei trattati è stata osservata un'efficacia nella riduzione delle LRTI da RSV che hanno richiesto l'attenzione medica del 76.4 (95% IC 63.4 - 82.6), nella riduzione nell'incidenza dei ricoveri del 76.8 (95% IC 49.4-89.4) e nella riduzione dell'incidenza delle forme severe del 78.6 (95% IC 48.8-91). Allo stesso modo si sono ridotti i ricoveri ospedalieri per qualsiasi causa di LRTI con un numero necessario da trattare per prevenire un ricovero per LRTI da qualsiasi causa pari a 53.1 (95% IC 29.4-250); inoltre, si stima che siano stati risparmiati 57 giorni di ricovero per LRTI da qual-

siasi causa per ogni 1.000 neonati trattati con nirsevimab. Gli effetti avversi correlati a nirsevimab o a placebo sono stati segnalati rispettivamente nell'1.3% e 1.5% entro i 360 giorni dall'iniezione. È recentissimo il report [3] sull'efficacia della campagna di immunizzazione passiva estesa realizzata per l'anno 2023-2024 in Lussemburgo. Sono stati inclusi tutti i neonati nati da 10/2023 a 03/2024, i lattanti nati da 01 a 09/2023 e infine i bambini fino ai 2 anni con fattori di rischio per infezione respiratoria severa: la copertura dei nuovi nati è stata dell'84%. Dai dati preliminari è emersa una riduzione dei ricoveri nei soggetti di età < 6 mesi (72 ricoveri pari al 29.9% nel 2023 vs 232 ricoveri pari al 59.6% nel 2022); di questi 47 bambini (circa 65.3%) non avevano ricevuto la profilassi di nirsevimab. Rispetto al 2022 i ricoveri in ambiente intensivo si sono ridotti da 28 a 9 nei bambini di età inferiore ai 6 mesi, con circa 2/3 terzi dei bambini ricoverati o in terapia intensiva non immunizzati. In uno studio di simulazione [4] condotto in Canada è stato, infine, calcolato come un programma combinato di vaccinazione delle donne a termine di gravidanza e di immunizzazione passiva dei soli lattanti ad alto rischio per infezione severa da RSV (nati <32 settimane di età gestazionale, affetti da malattia polmonare cronica o cardiopatia congenita) sia paragonabile a un programma di estesa immunizzazione di tutti i lattanti in termini di riduzione della mortalità, con però impatto sul budget inferiore; infatti, l'immunizzazione estesa su una coorte di nati di circa 140.000 bambini (popolazione media dell'Ontario nel 2021-2022) costerebbe oltre 10 milioni di dollari, mentre la strategia combinata costerebbe circa 6.3 milioni di dollari annui. Per ulteriori informazioni sull'immunizzazione delle donne in gravidanza è possibile consultare il commento allo studio di Kampmann B. et al. sulle Pagine elettroniche di Quaderni acp - (PE Quaderni acp 2023;30(5) a "Bivalent pre-fusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants").

## Che cosa aggiunge questo studio

In questo studio è stata dimostrata la possibilità di co-somministrare nirsevimab insieme ad altri vaccini, nel corso di sedute già previste dal calendario vaccinale del paese interessato, con riduzione dei costi organizzativi e del disagio per pazienti e famiglie. Lo studio inoltre ha incluso anche lattanti che potevano aver già incontrato RSV nella stagione precedente, criterio di esclusione in tutti i precedenti studi. L'efficacia è risultata sovrapponibile in differenti popolazioni nel contesto europeo, a prescindere da differenze nell'organizzazione medica di base.

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** La randomizzazione è stata centralizzata e condotta con rapporto 1:1 nei due bracci dello studio con una stratificazione suddivisa per paese ed età (< 3 mesi, 3-6 mesi, > 6 mesi alla randomizzazione) con caratteristiche sovrapponibili nei due gruppi.

Il numero di pazienti usciti dallo studio o non trattati secondo protocollo è molto basso e sovrapponibile nei due gruppi (nel gruppo nirsevimab 23 bambini-0.6% non ha ricevuto il trattamento assegnato alla randomizzazione, 16 bambini-0.4% non ha terminato il trial, 39 bambini hanno ricevuto nirsevimab

fuori dalla stagione di picco dell'infezione da RSV; nel gruppo di controllo un paziente ha erroneamente ricevuto nirsevimab e 16 bambini-0.4% non hanno terminato il trial). Inoltre, 16/158 ricoveri per qualsiasi causa non sono stati testati per RSV. Uno dei principali limiti, riconosciuto anche dagli autori dello studio, riguarda l'autosegnalazione da parte dei genitori/tutori, che pur rendendo la situazione di studio vicina al mondo reale, espone sicuramente al rischio di bias tanto più che lo studio non è condotto in cieco. Lo studio può comunque essere considerato di buona qualità metodologica pur essendo in aperto: il punteggio sulla scala di Jadad è infatti di 3/5. La dimensione dello studio era stata calcolata al raggiungimento di 61 eventi (ricovero); la stagione epidemica 2022-2023 particolarmente intensa ha permesso di raggiungere tale numero di ricoveri in tempi molto minori rispetto al previsto. Tra i limiti dello studio segnalati anche dagli autori c'è infine la breve durata (circa 3 mesi per la maggior parte degli arruolati) del follow-up sia per quanto riguarda il numero di eventi per la stima di efficacia sia per quanto riguarda i dati di sicurezza: il trial prevede comunque l'estensione del follow-up fino a 12 mesi dall'arruolamento. Sarebbe interessante uno studio di comparazione tra l'uso di palivizumab (standard of care) e di nirsevimab nelle popolazioni ad alto rischio.

**Esiti:** l'esito è rilevante dal momento che i bambini sono stati ricoverati per infezioni delle basse vie respiratorie sulla base del giudizio clinico (per altro da parte di medici che raramente erano investigatori dello studio); il ricovero è stato deciso prima di conoscere l'eventuale positività dell'aspirato nasofaringeo per RSV.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** la popolazione studiata è sovrapponibile a quella che affrisce ai nostri ambulatori. L'efficacia sovrapponibile nei 3 paesi di studio fa supporre che i risultati siano trasferibili anche in realtà differenti, con diverse pratiche cliniche legate al contesto nazionale.

**Tipo di intervento:** riproducibile in Italia; nello studio l'arruolamento dei pazienti è stato condotto nei reparti di maternità, negli studi di pediatria di comunità e dei pediatri di base; la somministrazione di nirsevimab è stata incoraggiata in co-somministrazione con il ciclo vaccinale di base, quando possibile. Il board del Calendario Vaccinale per la vita e della SIN, la SItI (Società Italiana di Igiene) e la SIMIT (Società Italiana di Malattie Infettive e Tropicali) si sono già espressi a favore dell'immunizzazione passiva di tutti i nati da ottobre a marzo prima della dimissione dal nido, e dei nati da aprile a ottobre che sarebbero da immunizzare prima dell'inizio della stagione epidemica sul territorio (*Nirsevimab come immunoprofilassi universale dell'infezione da virus respiratorio sinciziale?* F. Marchetti e A. Addis, *Medico e Bambino* 2023;42(3):155-158; Documento "prevenzione delle infezioni da Virus Respiratorio Sinciziale nella popolazione Italiana" redatto da SItI e SIMIT 2024).

**Conflitto di interesse:** Sanofi ha partecipato alla stesura dello studio e all'analisi dei dati in collaborazione con gli autori dello studio. Lo studio è stato finanziato da Sanofi e AstraZeneca, senza accordi preliminari sulla segretezza dei dati tra i due sponsor e gli autori o le loro istituzioni.

1. Griffin MP, Yaun Y, Takas T e al Single-Dose Nirsevimab for prevention of RSV in preterm infant. *NEJM* 2020;383:415-425. doi: 10.1056/NEJMoa1913556

**Box**

**Nirsevimab** è un anticorpo monoclonale in grado di neutralizzare RSV ed è stato approvato nel 2022 per l'utilizzo nell'Unione Europea e da AIFA a gennaio 2023 (Beyfortus, prodotto da AstraZeneca). Rimane sicuramente da chiarire il rapporto costi/benefici di un intervento che verrebbe proposto a tutti i lattanti sani e la possibilità di estendere l'intervento ai paesi a basso reddito (che sono per altro quelli in cui l'infezione da RSV ha maggior morbilità e mortalità), oltre che l'andamento dell'infezione da RSV dopo l'eventuale introduzione della vaccinazione a tappeto. A questo proposito è utile ricordare che negli USA i CDC hanno già ristretto le indicazioni ai soli lattanti di peso < 5 Kg / < 8 mesi di età o con maggiori fragilità (ad es. immunodepressi, prematuri, bambini residenti in aree remote del paese) per problemi relativi ai costi elevati e alla mancata disponibilità del farmaco. Negli USA il prezzo per il settore privato è di 495 \$ a dose, mentre il programma Vaccines for Children, finanziato dal governo, li paga 395 \$ a dose. Il costo in Italia è tuttora in corso di contrattazione da parte di AIFA. In Italia il rimborso medio in caso di DRG che riporti come diagnosi principale la bronchiolite da RSV è pari a €. 2.916; in caso di DRG complicato (necessità di ventilazione con CPAP o intubazione) il rimborso è pari a €. 3.219. Dallo studio in esame si evince che il NNT per evitare un ricovero è di 82: bisogna immunizzare 82 bambini per evitare un ricovero. Pertanto, da un punto di vista puramente economico il costo del farmaco diventerebbe competitivo se acquistato a un prezzo inferiore a circa 50-75 euro. In Lombardia nel 2021 i ricoveri ospedalieri di bambini con età inferiore all'anno con diagnosi principale di bronchiolite da VRS sono stati 1.845 (pari ad un tasso di 2.7 ricoveri su 100 nati) per un costo totale di circa €. 5.380.000. Ipotizzando un prezzo per dose, simile a quello degli USA, attorno ai €. 500, per somministrarlo a tutti i circa 68.000 nuovi nati-anno, il costo totale si aggirerebbe attorno ai €. 34.000.000.

2. Hammitt LL, Dagan R Yaun Y et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. NEJM 2022;386:837-846. doi: 10.1056/NEJMoa2110275
3. 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).doi: 10.2807/1560-7917.ES.2024.29.4.2400033.
4. Shoukat A, Abdollahi E, Galvani AP et al. Cost-effectiveness analysis of nirsevimab and maternal RSV preF vaccine strategies for prevention of Respiratory Syncytial Virus disease among infants in Canada: a simulation study. Lancet Reg Health Am 2023;28:100629. doi: 10.1016/j.lana.2023.100629

**Scheda redatta dal gruppo di lettura di Monza e Brianza:**

*Elena Arosio, Claudia Brusadelli, Riccardo Cazzaniga, Lucia Di Maio, Elena Groppali, Ines L'Erario, Laura Martelli, Ambrogina Pirola, Giulia Ramponi, Ferdinando Ragazzon, Patrizia Rogari, Federica Zanetto.*