

Nirsevimab dalla fase preclinica alla vita reale fra efficacia, costi e... disuguaglianze

Assad Z, et al.

Nirsevimab and Hospitalization for RSV Bronchiolitis

N Engl J Med. 2024 Jul 11;391(2):144-154. doi: 10.1056/NEJMoa2314885. PMID: 38986058

Rubrica **L'articolodelmese**

commento di Giuseppe Pagano

Pediatra, Terapia Intensiva Pediatrica. Ospedale Borgo Trento di Verona

La bronchiolite rappresenta la principale causa di infezione respiratoria al di sotto dei primi 2 anni di vita, e riconosce fra i suoi agenti etiologici prevalenti il virus respiratorio sinciziale (RSV) sia come germe esclusivo che come coinfezione insieme ad altri virus respiratori. Le restrizioni da contatto e l'uso delle mascherine dopo la pandemia hanno determinato, nei 2 anni successivi un aumento dei casi di bronchiolite spostandone nel contempo il picco di stagionalità nei mesi di ottobre e novembre rispetto agli anni pre- e post-pandemia che vedono in Italia un picco stagionale fra la metà novembre e la fine di aprile. Questa patologia è inoltre di per sé uno dei motivi maggiori di inappropriata prescrizione (broncodilatatori, steroidi, antibiotici, ipertonica) nonostante una letteratura molto forte che conferma solo l'utilità della terapia di supporto con ossigeno e dell'idratazione, riservando l'uso di antibiotici solo nei casi (pochi) complicati da coinfezioni batteriche. Di per sé inoltre la bronchiolite costituisce una delle cause più frequenti di accesso in pronto soccorso pediatrico e di ricovero in pediatria, nei mesi invernali con tasso di ricovero in terapia intensiva pediatrica (TIP) del 2-6% anche in funzione dell'adozione di alcune terapie nei reparti di pediatria rispetto alla TIP (es ossigeno terapia ad alti flussi). Fino a qualche anno fa l'unico farmaco riservato, anche per i suoi costi, alla popolazione pediatrica più fragile (es neonati prematuri e con cardiopatie congenite severe) è stato il Palivizumab, un anticorpo monoclonale con una durata di copertura di 30 giorni, dopo una singola dose, da iniziare prima dell'arrivo della stagione epidemica dell'RSV e da ripetere ogni mese fino alla fine del periodo. Da alcuni anni un altro anticorpo monoclonale, il Nirsevimab, è stato oggetto di studi sperimentali mostrando una efficacia molto elevata quando somministrato prima della stagione epidemica con una durata di copertura stimata dopo una singola dose di 5 mesi, quindi in grado con una sola somministrazione di coprire teoricamente quasi tutto il periodo epidemico dell'RSV. Dopo la fase sperimentale alcuni stati in Europa sono passati all'adozione del farmaco nella pratica clinica fornendoci i risultati sull'efficacia di questo farmaco anche nella "vita reale". Lo studio di Assad riporta proprio quello che è accaduto dopo il suo utilizzo in una popolazione di bambini francesi di età inferiore ai 12 mesi.

Nirsevimab from the preclinical phase to real life between efficacy, costs and... inequalities

Bronchiolitis is the leading cause of respiratory infection in children under 2 years of age, with respiratory syncytial virus (RSV) as the predominant aetiological agent, either as the sole pathogen or as co-infection with other respiratory viruses. Contact restrictions and the use of masks after the pandemic led to an increase in cases of bronchiolitis in the following two years, with a shift in the

seasonal peak to the months of October and November compared with the pandemic and post-pandemic years, when the seasonal peak occurred in Italy between mid-November and the end of April. This pathology in itself is also one of the main reasons for inappropriate prescriptions (bronchodilators, steroids, antibiotics, hypertonics), despite a very strong literature that only confirms the usefulness of supportive therapy with oxygen and hydration, reserving the use of antibiotics only for the (few) cases complicated by bacterial co-infections. In itself, bronchiolitis is also one of the most frequent causes of admission to paediatric emergency departments and paediatric admissions in the winter months, with a paediatric intensive care unit (PICU) admission rate of 2-6%, depending on the adoption of certain therapies in paediatric wards compared to PICU (e.g. high flow oxygen therapy). Until a few years ago, the only drug reserved for the more fragile paediatric population (e.g. premature infants and those with severe congenital heart disease), also because of its cost, was palivizumab, a monoclonal antibody with a 30-day duration of protection, after a single dose to be started before the RSV epidemic season and repeated every month until the end of the period. For several years, another monoclonal antibody, nirsevimab, has been the subject of experimental studies showing very high efficacy when administered before the epidemic season, with an estimated duration of protection after a single dose of 5 months, theoretically allowing almost the entire RSV epidemic season to be covered with a single administration. After the experimental phase, some countries in Europe have started to use the drug in clinical practice, providing us with results on its efficacy in 'real life'. Assad's study reports exactly what happened after its use in a population of French children under 12 months of age.

Introduzione

L'RSV è l'agente eziologico prevalente delle bronchioliti ed è responsabile di 33.1 milioni di casi di infezioni delle basse vie respiratorie ogni anno nei bambini di età inferiore ai 5 anni con 3.2 milioni di ospedalizzazioni e più di 100.000 morti ogni anno a livello globale (la gran parte dei quali nei paesi in via di sviluppo) [1-3]. Fino al 2023 solo il Palivizumab è stato l'unico farmaco approvato per la profilassi da RSV e limitatamente a popolazioni di neonati-lattanti a rischio elevato (pretermine, cardiopatie congenite emodinamicamente significative ecc). Già dal 2020 alcuni RCT che coinvolgevano l'utilizzo del Nirsevimab in popolazioni di neonati pretermine e a termine hanno mostrato un buon profilo di sicurezza dell'anticorpo monoclonale per cui nel 2022 l'EMA e nel 2023 l'FDA ne hanno autorizzato l'uso su vasta scala. Uno studio pubblicato nel 2020 evidenziava l'efficacia di una singola dose nel ridurre il tasso di ospedalizzazione in neonati ex

pretermine durante la stagione epidemica per RSV con un NNT di 30 (95%CI, 19.4-69.5) [4]. Nonostante questo solo alcuni paesi europei hanno iniziato a somministrarlo, inserendolo anche nelle LG nazionali per la prevenzione dell'infezione da RSV. Fra questi paesi la Francia ha avviato la somministrazione del farmaco da settembre 2023 per tutti i nati dopo il febbraio dello stesso anno.

Scopo dello studio

Valutare l'efficacia del Nirsevimab nel ridurre le ospedalizzazioni in bambini di età inferiore ai 12 mesi con bronchiolite da RSV. Gli autori eseguivano inoltre una analisi secondaria in sottogruppi sulla base di età > o < ai 3 mesi, ricovero in TIP, richiesta di qualsiasi tipo di supporto ventilatorio e almeno un fattore di rischio per bronchiolite severa (es prematurità, broncodisplasia ecc.).

Metodi

Studio osservazionale caso-controllo che ha incluso tutti i bambini di età inferiore ai 12 mesi che erano stato ospedalizzati per bronchiolite associata a RSV in 6 ospedali di terzo livello, 4 dei quali con anche una TIP al loro interno. Tutti i bambini che accedevano con sintomi tipici venivano sottoposti a tampone nasofaringeo all'ingresso e alla dimissione con ricerca dell'RSV mediante PCR. I controlli erano dati da bambini della stessa fascia di età che accedevano presso i PS degli stessi ospedali per altre patologie senza febbre o sintomi respiratori. Venivano esclusi lattanti che avevano ricevuto precedentemente una o più dosi di Palivizumab e figli di madri vaccinate in gravidanza per l'RSV.

Risultati

Da ottobre 2023 a dicembre 2023 venivano ospedalizzati 1091 bambini con bronchiolite di cui 832 con PCR su tampone nasofaringeo positiva per RSV confrontati a 378 controlli. Dopo aver analizzato nei due gruppi i criteri di esclusione, per l'analisi finale venivano analizzati 690 bambini RSV positivi e 345 controlli con una età media nei due gruppi rispettivamente di 3.1 mesi e di 3.4 mesi. I risultati ottenuti hanno mostrato una efficacia del Nirsevimab nel prevenire dell'83% i ricoveri in ospedale e del 70% i ricoveri in TIP con risultati simili al di sopra e al di sotto dei 3 mesi di vita.

Commento

Nirsevimab fra efficacia, costi e... disuguaglianze.

La letteratura pubblicata fino a questo momento, riguardante il Nirsevimab sembra tutta confermare l'efficacia e la sicurezza di questo anticorpo monoclonale con una ricaduta nella "vita reale" importante in termini di numeri, su un outcome vero, che è il tasso di ricovero dei bambini con bronchiolite da RSV in ospedale in generale e in TIP in particolare. I risultati dello studio di Assad et al. hanno mostrato per altro risultati sovrapponibili al trial Harmonie, uno studio di fase 3b recentemente recensito anche su Quaderni ACP [5]. Verrebbe spontaneo chiedersi perché a fronte di una efficacia del genere, ad oggi l'unica regione italiana ad aver adottato una strategia di "protezione universale" con il Nirsevimab sia la Val D'Aosta. I Costi? Non è difficile immaginare che a fronte di una riduzione dei ricoveri per bronchiolite RSV di questa portata e della sostituzione del Palivizumab (4-5 dosi per tutto il periodo epidemico) con il Nirsevimab (una singola dose),

alla fine dei conti, probabilmente la strategia di implementazione universale in tutti i bambini di età inferiore a 12 mesi prima della stagione epidemica dell'RSV, costituirebbe probabilmente un guadagno per il SSN. Senza contare i risparmi "teorici" (ma forse neanche troppo), legati alla riduzione delle prescrizioni inappropriate (terapie antibiotiche, steroidi, broncodilatatori, soluzioni di sodio cloruro ipertoniche, ecc.) ed esami inappropriati, in questa fascia di popolazione che giungono dal pediatra di libera scelta e soprattutto in ospedale, un aspetto che andrebbe tenuto in considerazione fra gli outcome secondari nei prossimi studi successivi all'implementazione dell'anticorpo. Anche diverse società scientifiche in barba alla "miracolosa" autonomia differenziata, spingono per l'adozione di una strategia comune in tutte le regioni italiane per l'avvio di una campagna di immunoprofilassi per i bambini senza e con fattori di rischio. Ad oggi all'interno del ministero della salute, a fronte dei tecnici che invitano a procedere per i più piccoli invitando le regioni ad offrirlo a tutti i neonati, si discute su come questo possa essere implementato nella realtà, considerando che le regioni sottoposte al piano di rientro non potrebbero offrire la somministrazione dell'anticorpo a differenza di tutte le altre regioni (come previsto dalla legge per tutte le prestazioni extra LEA). A sostegno di questo, la comunità scientifica ha precisato, che tutto ciò che riguarda le strategie di prevenzione, non rientra nel pacchetto delle restrizioni quindi di fatto richiedendo la fornitura del Nirsevimab anche per le regioni sottoposte a piano di rientro. Un ulteriore ostacolo è anche quello presentato da Sanofi, azienda farmaceutica responsabile della produzione e distribuzione dell'anticorpo monoclonale che dichiara una indisponibilità del farmaco per far fronte a un piano di copertura universale in Italia. In un SSN abituato a essere gestito mediante l'adozione di strategie "reattive" piuttosto che "proattive", potremmo dire che la questione del Nirsevimab è un antipasto di quello che accadrà in altri ambiti riguardanti la salute con l'autonomia differenziata. Ci sarebbero da fare ulteriori commenti relativi alle strategie di implementazione del farmaco nei paesi a basso reddito, ma qui si andrebbe a scomodare un concetto di Europa anzi di Mondo che è sempre più concentrato a spendere le proprie risorse per difendersi da nemici più immaginari che reali [6] e sempre più lontano dal pensare a strategie di un utilizzo delle risorse per i bisogni reali, per una presa in carico dei più deboli lasciando questi obiettivi, prevalentemente alle risorse economiche e umane offerte dalle ONG.

1. Fujiogi M et al. Trends in bronchiolitis hospitalizations in the United States: 2000-2016. *Pediatrics* 2019; 144(6): e20192614.

2. Dalziel SR, et al. Bronchiolitis. *Lancet* 2022; 400: 392-406.

3. Shi T, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet* 2017; 390: 946-58.

4. Griffin MT 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. Erratum in: *N Engl J Med.* 2020 Aug 13;383(7):698. doi: 10.1056/NEJMc200019. PMID: 32726528.

5. Gruppo Lettura Newsletter Pediatrica. Un nuovomonoclonale 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. 2024, Vol 31, n2, pag 1 DOI: 10.53141/PEQACP.2024.2.n1

6. Nato, via libera del governo Meloni ad acquistare 24 nuovi caccia bombardieri per una spesa di 7 miliardi. *Repubblica*.it