

# Nirsevimab è efficace nella prevenzione delle ospedalizzazioni delle bronchioliti da RSV: uno studio sul campo

*N Engl J Med* 2024;391:144-154

## **Nirsevimab is effective in preventing hospitalizations for RSV bronchiolitis: a study in a real-world setting**

Zein Assad, M.D., Anne-Sophie Romain, M.D., Camille Aupiais, M.D., Ph.D., Mickaël Shum, M.D., Cécile Schrimpf, M.D., Mathie Lorrot, M.D., Ph.D., Harriet Corvol, M.D., Ph.D.

Il virus respiratorio sinciziale (VRS) è una delle principali cause di infezioni delle basse vie respiratorie, come polmonite e bronchiolite, in particolare nei primi mesi di vita. Il Nirsevimab, anticorpo monoclonale, ha dimostrato un'elevata efficacia nel prevenire le malattie associate al VRS, in particolare nel ridurre i ricoveri ospedalieri. In questo studio caso-controllo prospettico, multicentrico, abbinato si è analizzata l'efficacia della terapia con Nirsevimab nella prevenzione dell'ospedalizzazione per bronchiolite associata a VRS nei bambini di età inferiore a 12 mesi, tra il 15 ottobre e il 10 dicembre 2023 in Francia. Sono stati inclusi 1035 bambini, di cui 690 erano pazienti casi (età mediana, 3,1 mesi; intervallo interquartile, da 1,8 a 5,3) e 345 erano pazienti di controllo abbinati (età mediana, 3,4 mesi; intervallo interquartile, da 1,6 a 5,6). Nel complesso 60 pazienti casi (8,7%) e 97 pazienti controlli (28,1%) avevano precedentemente ricevuto Nirsevimab. L'efficacia aggiustata stimata della terapia con Nirsevimab contro l'ospedalizzazione per bronchiolite associata a VRS era del 83% (IC 95% da 73,4 a 89,2). Tutte le analisi di sensibilità hanno fornito risultati simili a quelli dell'analisi primaria. Concludendo, in un contesto reale, la terapia con Nirsevimab è stata efficace nel ridurre il rischio di ospedalizzazione per bronchiolite associata a VRS, mentre i dati relativi alla bronchiolite grave ed i dati relativi ai quadri che hanno richiesto il ricovero in terapia intensiva non sono risultati significativi per la scarsa numerosità. (Finanziato dalla National Agency for AIDS Research–Emerging Infectious Disease e altri; numero ENNIE ClinicalTrials.gov, NCT06030505.)

### **Nirsevimab is effective in preventing hospitalizations for RSV bronchiolitis: a study in a real-world setting**

Respiratory syncytial virus (RSV) is a major cause of lower respiratory tract infections, such as pneumonia and bronchiolitis, particularly in the first months of life. Nirsevimab, a monoclonal antibody, has demonstrated high efficacy in preventing RSV-associated illness, particularly in reducing hospital admissions. This prospective, multicenter, matched case-control study investigated the efficacy of Nirsevimab therapy in preventing hospitalization for RSV-associated bronchiolitis in infants younger than 12 months of age between October 15 and December 10, 2023 in France. A total of 1035 children were included, of whom 690 were case patients (median age, 3.1 months; interquartile range, 1.8 to 5.3) and 345 were matched control patients (median age, 3.4 months; interquartile range, 1.6 to 5.6). Overall, 60 case patients (8.7%) and 97 control patients (28.1%) had previously received Nirsevimab. The estimated adjusted efficacy of Nirsevimab therapy against hospitalization for RSV-associated bronchiolitis was 83% (95% CI, 73.4 to 89.2). All sensitivity analyses yielded results similar to those of

the primary analysis. In conclusion, in a real-world setting, Nirsevimab therapy was effective in reducing the risk of hospitalization for RSV-associated bronchiolitis, while data on severe bronchiolitis and data on conditions requiring intensive care were not significant due to the small number. (Funded by the National Agency for AIDS Research–Emerging Infectious Disease and others; ENNIE ClinicalTrials.gov number, NCT06030505.)

## **Metodo**

### **Obiettivo (con tipo studio)**

Valutare l'efficacia della terapia con Nirsevimab contro l'ospedalizzazione da bronchiolite associata a VRS (Virus Respiratorio Sinciziale) tra i bambini di età inferiore ai 12 mesi con uno studio prospettico, multicentrico, caso-controllo abbinato.

### **Popolazione**

**CASO:** bambini di età inferiore ai 12 mesi che erano stati ricoverati per bronchiolite associata a VRS, rilevata da test PCR da un campione nasofaringeo in sei ospedali terziari metropolitani della Francia. Quattro di questi ospedali erano muniti di terapia intensiva pediatrica (PICU). Sono stati esclusi i pazienti che avevano precedentemente ricevuto Palivizumab o la cui madre era stata vaccinata contro VRS durante la gravidanza.

**CONTROLLI:** bambini di età inferiore ai 12 mesi che sono stati visitati nello stesso periodo dei casi nel pronto soccorso pediatrico dei 6 ospedali partecipanti allo studio con una delle seguenti diagnosi: infezione vie urinarie o gastroenterite senza sintomi respiratori, coliche infantili, perdita di peso o difficoltà di alimentazione, ittero neonatale, pianto anomalo, trauma cranico e intervento chirurgico d'urgenza senza sintomi respiratori e senza febbre.

### **Esposizione**

Somministrazione di Nirsevimab almeno 7 giorni prima della data della visita in ospedale.

### **Outcome/Esiti**

L'esito primario era l'efficacia della terapia con Nirsevimab contro l'ospedalizzazione per bronchiolite da RSV stimata mediante un modello di regressione logistica condizionata multivariata. L'efficacia è stata calcolata mediante la seguente equazione: 100% x (1-odds ratio aggiustato).

*Esiti secondari:* efficacia della terapia con Nirsevimab nei bambini ricoverati per bronchiolite da VRS per prevenire la necessità di ricovero in PICU o il supporto ventilatorio.

## Tempo

I pazienti sono stati arruolati dal 15 ottobre al 10 dicembre del 2023.

## Risultati principali

Lo studio ha incluso 1.035 bambini, di cui 960 casi (età mediana 3.1 mesi; range interquartile 1.8-5.3) e 345 controlli abbinati (età mediana 3.4 mesi; range interquartile 1.6-5.3). Nel complesso 60 pazienti casi (8.7%) e 97 pazienti controlli (28.1%) avevano precedentemente ricevuto Nirsevimab. L'efficacia aggiustata stimata della terapia con Nirsevimab contro l'ospedalizzazione per bronchiolite associata a VRS era del 83% (IC 95% da 73.4 a 89.2). Tutte le analisi di sensibilità hanno fornito risultati simili a quelli dell'analisi primaria. L'efficacia di Nirsevimab contro la bronchiolite associata a VRS che ha richiesto cure critiche è stata del 69.6% (IC 95% da 42.9 a 83.8) (27 su 193 casi [14%] contro 47 su 146 controlli abbinati [32.2%]) e contro la bronchiolite associata a VRS che ha richiesto supporto ventilatorio è stata del 67.2% (IC 95% da 38.6 a 82.5) (27 su 189 pazienti casi [14.3%] contro 46 su 151 pazienti controlli [30.5%]).

## Conclusioni

In un contesto reale, la terapia con Nirsevimab è stata efficace nel ridurre il rischio di ospedalizzazione di bronchiolite associata a VRS.

## Altri studi sull'argomento

Dalla stagione 2023-2024 in vari Paesi occidentali sono state avviate campagne nazionali di immunizzazione passiva con Nirsevimab, estese anche ai lattanti senza fattori di rischio, e si sono susseguite pubblicazioni in merito alle analisi a interim relative alla loro efficacia. In Europa la Spagna, nella regione della Galizia, ha avviato a settembre 2023 l'offerta pilota di Nirsevimab ai neonati, immunizzati il giorno successivo alla nascita, ai nati nei 6 mesi precedenti (gruppo catch up) ed ai bambini di età compresa tra i 6 mesi e i 2 anni con fattori di rischio [1]. La copertura è stata elevata: 9.408 immunizzati su 10.259 bambini immunizzabili, pari al 91.7%. Le analisi preliminari riguardano i dati fino a dicembre 2023 e mostrano una riduzione dell'ospedalizzazione per infezione delle basse vie aeree da VRS pari all'89.9%. Stessa popolazione di interesse, con un ampliamento a tutti i lattanti fino ai 9 mesi, nel report preliminare pubblicato a gennaio 2024 per la campagna svolta in Lussemburgo da ottobre 2023 [2]. 1.277 su 1.524 (84%) arruolati hanno accettato la somministrazione. È emersa una riduzione dei ricoveri nei soggetti di età < 6 mesi dal 59.6% (232 ricoveri) nel 2022 al 29.9% (72 ricoveri) nel 2023. I dati nel real-setting confermano quanto già dimostrato dal trial clinico HARMONIE commentato sulle Pagine Elettroniche di Quaderni acp 2024;31(2); n.1, a cui si rimanda anche per le valutazioni di farmaco-economia. Sempre in Spagna, in Catalogna, lo studio retrospettivo condotto da Coma et al. [3] ha analizzato i dati riportati sia a livello territoriale che ospedaliero di 23.127 lattanti di età media di 2 mesi e mezzo che avevano

ricevuto una dose di Nirsevimab in confronto a 3.398 controlli che non lo avevano ricevuto. Il farmaco si è rivelato efficace nella riduzione delle ospedalizzazioni dell'87.6% e dei ricoveri in terapia intensiva del 90%. In Italia uno studio prospettico osservazionale di Consolati et al. [4] è stato svolto in Valle d'Aosta arruolando 537 nati tra Maggio 2023 e Febbraio 2024. Sono stati esclusi 16 neonati con fattori di rischio (prematrità <29 s.g., cardiopatie congenite emodinamicamente significative, malformazioni polmonari, patologie neuromuscolari) e lattanti con immunodeficienza che sono stati immunizzati con Pavilizumab. La prevalenza periodale di ospedalizzazione per bronchiolite da VRS nei neonati che non hanno ricevuto nirsevimab è stata dell'8.3%, mentre nei neonati che hanno ricevuto nirsevimab non si sono verificati ricoveri dovuti a bronchiolite da VRS (0/369),  $p < 0.001$ . Obiettivo secondario dello studio era la valutazione degli effetti collaterali a breve termine (entro 14 giorni). Non sono state segnalate reazioni maggiori, sono stati riportati solo disturbi lievi nelle prime 48 ore, come febbre (6.5%), reazioni locali al sito di iniezione (4%) e pianto inconsolabile (0.4%). Dalla metanalisi di Riccò et al. [5], che considera gli studi pubblicati fino a maggio 2024, emerge un'efficacia complessiva di Nirsevimab nella riduzione delle ospedalizzazioni pari a 88.40% (IC 95% 84.70-91.21) con un'eterogeneità moderata (I<sup>2</sup> 24.3%, IC 95% 0-56.6). Tale efficacia si riduce se si aumenta il tempo di osservazione (Spearman's  $r = -0.546$ ,  $p = 0.016$ ), in particolare oltre i 150 giorni che rappresentano da studi clinici il tempo garantito di protezione da VRS. Gli autori invitano anche a riflettere sulla presenza di fattori socio-culturali nelle famiglie che non aderiscono alla somministrazione di Nirsevimab che potrebbero andare a incidere su un maggior rischio di ricovero in modo indipendente dalla profilassi. Dagan et al. [6] hanno seguito, mantenendo la cecità, i bambini dello studio di fase 3 MELODY nella loro seconda stagione epidemica per VRS (362-511 giorni a distanza dalla dose di Nirsevimab) per escludere la presenza di potenziamento anticorpo dipendente (ADE) e di una riduzione della risposta immunitaria all'infezione naturale da VRS. Non è stata osservata una differenza tra gruppo placebo e gruppo immunizzato l'anno precedente né in termini di infezione delle basse vie respiratorie da VRS (7.3% vs 6.9%) né da altra causa (2.1% vs 1.8%).

## Che cosa aggiunge questo studio

Questo studio conferma sul campo l'efficacia della terapia nella riduzione delle ospedalizzazioni. La numerosità del campione non ha permesso di avere dati significativi rispetto alla protezione delle forme più gravi.

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** lo studio ENVIE ha l'obiettivo di valutare l'efficacia post-registrativa, nel mondo reale, di Nirsevimab verso l'ospedalizzazione per bronchiolite associata a VRS nei bambini di età < 12 mesi, in una popolazione chiaramente definita, secondo criteri di eleggibilità esplicitati. La coorte reclutata è rappresentativa della popolazione di interesse per i criteri di età, sesso, e fattori di rischio per bronchiolite grave. La scelta di un disegno caso-controllo con randomizzazione 2:1 è inusuale. Tale metodo

viene generalmente utilizzato per valutare il ruolo di uno o più fattori di rischio nella eziopatogenesi di una malattia. In questo studio l'obiettivo era invece valutare l'esposizione a un fattore di protezione rispetto a una malattia non rara. Sebbene i possibili fattori di confondimento siano stati riportati e controllati mediante dieci analisi di sensibilità che hanno confermato i risultati, restano alcune criticità. La popolazione dei controlli presentava caratteristiche generali simili ai casi, ma il diverso livello di cura e la mancata ricerca del VRS limitano la comparabilità tra i 2 gruppi influenzando sui risultati. Va anche aggiunto che l'esposizione a Nirsevimab nella popolazione si è modificata nel periodo di studio in relazione all'andamento del programma di somministrazione nazionale francese. La campagna Nirsevimab è stata avviata da settembre 2023 e inizialmente rivolta a tutti i nati dal 6 febbraio 2023, poi, per insufficienza di dosi, preferenzialmente a neonati e lattanti molto piccoli (non specificato un cut-off di età) e ai bambini di età inferiore ai 12 mesi candidabili a Palivizumab. Al 15 dicembre 2023 erano state somministrate circa 230.000 dosi ma non viene riportato dagli autori il dato reale nel periodo di studio. Sono state eseguite analisi per sottogruppo, in particolare sui bambini con almeno un fattore di rischio per bronchiolite grave e di efficacia sulle forme più gravi di bronchiolite da VRS, che essendo sottodimensionate hanno solo una valenza esplorativa. I casi includevano sia il primo episodio di bronchiolite entro i 12 mesi di età, che il secondo episodio in bambini senza storia familiare o personale di atopia. Un'analisi di sensibilità includendo solo i bambini con primo episodio non ha modificato i risultati. Tenuto conto che il disegno osservazionale caso-controllo non consente di stabilire un nesso causale tra esito ed esposizione, un'estensione temporale dello studio sufficiente a coprire tutta la stagione epidemica del VRS avrebbe fornito risultati più robusti.

**Esiti:** Gli esiti sono rilevanti, la valutazione dell'outcome è in cieco rispetto all'esposizione, poiché tutti i pazienti sono stati arruolati indipendentemente dall'esposizione al farmaco. La valutazione dell'esposizione a soli 2 mesi dalla partenza del programma nazionale non fornisce dati sulla durata della protezione. L'apparente minore efficacia di Nirsevimab rispetto alle forme gravi potrebbe essere stata influenzata dall'elevata circolazione di VRS nella stagione precedente che avrebbe conferito una maggiore immunità naturale trasmessa dalle madri esposte ai bimbi nati nel 2023-2024.

### Trasferibilità

Con la determina n. 9 del 4.1.2023, l'AIFA ha approvato il Nirsevimab (Beyfortus) in fascia C per la prevenzione delle patologie del tratto respiratorio inferiore causate dal VRS nei neonati e nei bambini durante la loro prima stagione epidemica. Le Regioni italiane si stanno muovendo in modo eterogeneo. La Regione Autonoma Valle d'Aosta ha introdotto la profilassi con il Nirsevimab per i bambini di età < 6 mesi già dalla stagione epidemica 2023 a partire dal 20 dicembre. Le percentuali di copertura sono state del 65% (292/448) per i nati dal 1° maggio 2023 al 18 dicembre 2023 e dell'86% (77/89) per i nati dal 20 dicembre 2023 al 15 febbraio 2024, sottoposti a profilassi direttamente nel punto nascita. In Lombardia, Liguria, Piemonte, Valle d'Aosta, Veneto, Friuli, Trentino, Toscana, Marche, Basilicata, è previsto l'avvio della campagna di immunizzazione per la stagione 2024 con tempi e target differenti. Le regioni in piano di rientro dal disavanzo

sanitario (Lazio, Abruzzo, Molise, Campania, Calabria, Puglia, Sicilia), non possono, ad oggi, garantire la somministrazione dell'anticorpo monoclonale Nirsevimab in quanto non compreso nei Lea. Di contro, le restanti Regioni possono "garantire la somministrazione dell'anticorpo monoclonale Nirsevimab, solo a condizione che la copertura finanziaria sia garantita con risorse a carico dei bilanci autonomi regionali aggiuntive rispetto al Fondo sanitario regionale". Non si potranno utilizzare quindi i fondi destinati alla sanità per l'acquisto del monoclonale.

**Conflitto di interessi:** lo studio è stato finanziato dalla National Agency for AIDS Research–Emerging Infectious Diseases (ANRS-MIE) e dalla partnership 2023 ATIP-Avenir tra il National Institute of Health and Medical Research e il French National Center for Scientific Research (CNRS). Gli autori hanno dichiarato l'assenza di conflitto di interessi.

1. Ares-Gómez S, Mallah N, Santiago-Pérez MI et al., NIRSE-GAL study group. Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalisation for respiratory syncytial virus in Galicia, Spain: initial results of a population-based longitudinal study. *Lancet Infect Dis.* 2024 Aug;24(8):817-828. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00215-9. Epub 2024 Apr 30. PMID: 38701823
2. 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.
3. Coma E., Martinez-Marcos M., Hermosilla E. Effectiveness of nirsevimab immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus-related outcomes in hospital and primary care settings: a retrospective cohort study in infants in Catalonia (Spain) 2024 Aug 16;109(9):736-741. doi: 10.1136/archdischild-2024-327153.
4. Consolati A, Farinelli M, Serravalle P et al. Safety and Efficacy of Nirsevimab in a Universal Prevention Program of Respiratory Syncytial Virus Bronchiolitis in Newborns and Infants in the First Year of Life in the Valle d'Aosta Region, Italy, in the 2023-2024 Epidemic Season. *S. Vaccines (Basel).* 2024 May 17;12(5):549. doi: 10.3390/vaccines12050549.
5. Riccò M, Cascio A, Corrado S et al. Impact of Nirsevimab Immunization on Pediatric Hospitalization Rates: A Systematic Review and Meta-Analysis (2024). *Vaccines (Basel).* 2024 Jun 8;12(6):640. doi: 10.3390/vaccines12060640
6. Dagan R, Hammitt L.L., Nuñez B.S et al. Infants Receiving a Single Dose of Nirsevimab to Prevent RSV Do Not Have Evidence of Enhanced Disease in Their Second RSV Season. *J. Pediatr. Infect. Dis. Soc.* 2024, 13, 144–147.

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

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