

# Vaccino in gravidanza per prevenire la bronchiolite da VRS nei lattanti: i risultati di un RCT di fase 3

Kampmann, B., Madhi, S. A., Munjal, I., et al.

**Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants**

New England Journal of Medicine, 2023; 388(16), 1451-1464

Sponsorizzato da Pfizer, questo RCT di fase 3 in doppio cieco multicentrico condotto in 18 paesi dal 2020 al 2022 in 4 stagioni (due nell'emisfero boreale e due nell'emisfero australe) ha verificato l'efficacia del vaccino bivalente RSVpreF nelle gravide (3.682 gruppo intervento, 3.676 gruppo controllo) sulla prevenzione delle infezioni delle basse vie respiratorie associate a virus respiratorio sinciziale (VRS) nei figli entro i 180 giorni di vita. Come endpoint primario non sono state considerate le ospedalizzazioni ma le infezioni da VRS in generale e, distintamente, quelle severe. Le infezioni severe da VRS alle basse vie respiratorie si sono verificate entro 90 giorni in 6 figli di madri vaccinate e in 33 figli di madri che hanno ricevuto il placebo (efficacia del vaccino 81.8%; 99.5%IC 40.6-96.3; statisticamente significativo), entro 180 giorni in 19 figli di madri vaccinate e in 62 figli di madri che hanno ricevuto il placebo (efficacia del vaccino 69.4%; 97.58%IC 44.3-84.1). Le infezioni da VRS alle basse vie respiratorie si sono verificate entro 90 giorni in 24 figli di madri vaccinate e in 56 figli di madri che hanno ricevuto il placebo (efficacia del vaccino 57.1%; 99.5%IC 14.7-79.8 non statisticamente significativo), entro 180 giorni in 57 figli di madri vaccinate e in 117 figli di madri che hanno ricevuto il placebo (efficacia del vaccino 51.3%; 97.58% CI, 29.4 to 66.8). L'incidenza degli effetti avversi severi nei bambini fino a 2 anni è stata simile nei due gruppi. 201 bambini (5.6%) sono nati prematuramente da madri vaccinate contro 169 bambini (4.7%) nel gruppo placebo, la differenza non è risultata statisticamente significativa. Un vaccino molto simile a quello oggetto di studio prodotto da GSK è stato ritirato nel febbraio 2022 per un aumento del rischio di parto pretermine nel braccio vaccinale. Poiché sia le nascite premature che il basso peso alla nascita sono stati considerati end point secondari di sicurezza e non primari rimangono dubbi rispetto alla sicurezza del vaccino RSVpreF e diversi studiosi hanno chiesto a Pfizer di approfondire questo aspetto.

## **Vaccine in pregnancy to prevent VRS bronchiolitis in infants: results of a phase 3 RCT**

Sponsored by Pfizer, this multicenter, double-blind phase 3 RCT conducted in 18 countries from 2020 to 2022 in 4 seasons (two in the Northern Hemisphere and two in the Southern Hemisphere) tested the efficacy of the bivalent RSVpreF vaccine in pregnant women (3.682 intervention group, 3.676 control group) on the prevention of respiratory syncytial virus (VRS)-associated lower respiratory tract infections in their offspring by 180 days of age. Hospitalizations were not considered as the primary endpoint but VRS

infections in general and, distinctly, severe VRS infections. Severe lower respiratory tract VRS infections occurred within 90 days in 6 children of vaccinated mothers and in 33 children of mothers who received placebo (vaccine efficacy 81.8%; 99.5%IC 40.6-96.3; statistically significant), within 180 days in 19 children of vaccinated mothers and in 62 children of mothers who received placebo (vaccine efficacy 69.4%; 97.58%IC 44.3-84.1). Lower respiratory tract VRS infections occurred within 90 days in 24 offspring of vaccinated mothers and in 56 offspring of mothers who received placebo (vaccine efficacy 57.1%; 99.5%IC 14.7-79.8 not statistically significant), within 180 days in 57 offspring of vaccinated mothers and in 117 offspring of mothers who received placebo (vaccine efficacy 51.3%; 97.58% CI, 29.4 to 66.8). The incidence of severe adverse effects in children up to 2 years old was similar in the two groups. 201 children (5.6%) were born prematurely to vaccinated mothers versus 169 children (4.7%) in the placebo group; the difference was not statistically significant. A vaccine very similar to the one under study produced by GSK was withdrawn in February 2022 due to an increased risk of preterm birth in the vaccine arm. Since both preterm births and low birth weight were considered secondary safety endpoints and not primary safety endpoints doubts remain with respect to the safety of the RSVpreF vaccine, and several scholars have asked Pfizer to investigate this further.

## **Metodo**

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

RCT di fase 3 in doppio cieco multicentrico condotto in 18 paesi in 4 stagioni (due nell'emisfero boreale e due nell'emisfero australe) di Virus Respiratorio Sinciziale (VRS) con l'obiettivo di verificare l'efficacia del vaccino RSVpreF nelle gravide sulla prevenzione delle infezioni delle basse vie respiratorie associate a VRS nei figli entro i 180 giorni di vita.

### **Popolazione**

7.392 donne in gravidanza singola non complicata (e non a rischio noto di possibili complicazioni) alla 24°-36° settimana in buone condizioni di salute di età inferiore ai 49 anni, sono state randomizzate a ricevere l'intervento o il placebo

### **Criteri di esclusione delle madri:**

- Anamnesi positiva per diatesi emorragica o per una condizione

associata a prolungato sanguinamento;

- Anamnesi positiva per grave reazione avversa associata a un vaccino e/o grave reazione allergica (es. anafilassi) a qualsiasi componente del prodotto o a qualsiasi vaccino correlato;
- Sierologia positiva per HIV, HBV, sifilide;
- Condizioni di immunodeficienza congenita o acquisita;
- Disturbo reumatologico o altra malattia che richiede un trattamento cronico con farmaci immunosoppressori, compresi gli anticorpi monoclonali, entro l'anno prima dell'arruolamento;
- Altra condizione medica o psichiatrica acuta o cronica inclusa recente (nell'ultimo anno) ideazione o comportamento suicidario attivo o anomalie di laboratorio che possono rendere difficoltosa l'interpretazione degli esiti;
- Assunzione di: terapie farmacologiche sperimentali entro 28 giorni prima del consenso e/o durante la partecipazione allo studio; anticorpi monoclonali entro l'anno prima dell'arruolamento o corticosteroidi sistemici per > 14 giorni entro 28 giorni prima dell'arruolamento nello studio, dosi di prednisone <20 mg/giorno per ≤14 giorni e inalato/nebulizzato, intra-articolare, corticosteroidi intraborsali o topici;
- Abuso di alcol o droghe illecite;
- Uso e ricezione di sangue o prodotti plasmatici o immunoglobuline, da 60 giorni prima dell'indagine (tranne le immunoglobuline Rho[D]).

Le partecipanti non avrebbero potuto ricevere alcun vaccino RSV autorizzato o sperimentale o ricevere altre vaccinazioni durante la partecipazione allo studio.

#### *Criteri di esclusione della gravidanza:*

- Fecondazione in vitro;
- Ecografia fetale non nella norma eseguita a 18 o più settimane di età gestazionale;
- Complicanze o anomalie al momento del consenso che potevano comportare un aumentato rischio di complicanze tra cui (ma non limitate a) preeclampsia, eclampsia o ipertensione gestazionale incontrollata; anomalia placentare; polidramnios o oligodramnios; disturbi endocrini.

#### *Criteri di esclusione legati a gravidanze precedenti*

- Condizioni che possono aumentare il rischio associato con la partecipazione allo studio:
- Precedente parto a ≤34 settimane di gestazione;
  - Pregresso parto con nato morto o morte neonatale;
  - Bambino precedente con una nota malattia genetica o anomalia congenita significativa.

#### *Criteri di esclusione per la valutazione degli esiti nei bambini:*

- Tempo inferiore alle due settimane intercorso tra l'iniezione e il parto;
- Assunzione di Palivizumab o altri anticorpi monoclonali contro il VRS;
- Trasfusioni di sangue o altri prodotti ematici entro 180 giorni dalla nascita.

### **Intervento**

Vaccino bivalente RSVpreF, contenente la glicoproteina F pre-fusione dei due principali sottogruppi antigenici circolanti (RSV A e RSV B), 120 µg somministrato con una singola iniezione intramuscolare a 3.682 madri.

### **Controllo**

Placebo somministrato con singola iniezione intramuscolare a 3.676 madri.

### **Outcome/Esiti**

#### *Primari di efficacia*

##### **1) Infezioni severe delle basse vie respiratorie da VRS**

[definite dalla presenza di tampone nasale positivo per VRS e ≥ 1 delle seguenti condizioni: polipnea (FR ≥70 atti/min per 4 ore se < 60 giorni d'età, ≥ 60 atti/min per 4 ore se 2-12 mesi, o ≥50 atti/min per 4 ore se 12-24 mesi; SpO<sub>2</sub> < 93%; necessità di alti flussi o ventilazione meccanica invasiva o non invasiva; ricovero in terapia intensiva per più di 4 ore; stato di incoscienza).

##### **2) Infezioni delle basse vie respiratorie da VRS**

[definite dalla presenza di tampone nasale positivo per VRS e ≥ 1 delle seguenti condizioni polipnea FR ≥ 60 atti/min per 4 ore se <2 mesi d'età, ≥50 atti/min per 4 ore se 2-12 mesi, o ≥ 40 atti/min per 4 ore se 12-24 mesi; SpO<sub>2</sub> < 95%; rientramenti toracici].

I due esiti primari sono stati valutati a 90, 120, 150, 180 giorni dalla nascita.

#### *Secondari di efficacia*

##### **1) Infezioni complessive da VRS alle basse vie respiratorie;**

##### **2) Ospedalizzazioni da infezioni da VRS;**

##### **3) Infezioni alle basse vie respiratorie da tutte le cause entro 360 giorni dalla nascita.**

#### *Primari di sicurezza*

##### **1) Reattogenicità (reazioni locali e sistemiche inclusa la febbre entro 7 giorni dal vaccino) e eventi avversi nelle madri;**

##### **2) Diagnosi di malattie croniche nei bambini nel primo anno di vita.**

#### *Secondari di sicurezza*

##### **1) Eventi avversi nei bambini dalla nascita al primo mese di vita tra cui nascita pretermine (< 37 settimane di EG), basso peso alla nascita (<= 2500 g);**

##### **2) Eventi avversi severi: nascita molto prematura (< 28 settimane di EG) o il peso < 1000 g, anomalie congenite.**

### **Tempo**

La randomizzazione si è svolta dal 17.06.2020 al 02.10.2022. L'analisi ad interim prespecificata è stata condotta in ottobre 2022. La sorveglianza per malattie respiratorie nei bambini è stata proseguita sino ai 12 mesi di età (24 mesi per quelli arruolati nel primo anno di studio).

### **Risultati principali**

Le partecipanti sono state arruolate in 18 paesi (45% USA, 13% Sud Africa, 12% Argentina, 6% Giappone); età media delle madri 29 anni (range 14-47), e le settimane di gestazione erano in media 31.3 (range 24-36.9) al momento della vaccinazione. Le caratteristiche demografiche erano simili nei due gruppi e la popolazione rappresentativa di quella a rischio per infezioni da VRS. Sono stati valutati 3.570 bambini di nati da madri che hanno ricevuto il vaccino RSVpreF.

Al momento dell'analisi:

- 2.840 bambini nel gruppo intervento e 2.843 in quello placebo hanno terminato lo studio, con l'85% dei dati di follow-up disponibili a 180 giorni.

- L'aderenza alla valutazione con tampone nasale durante visite mediche per infezioni delle vie respiratorie era superiore al 95% in 927 delle 971 visite effettuate, di cui 794 visite per infezioni del tratto respiratorio inferiore entro 180 giorni di vita. Infezioni severe da VRS alle basse vie respiratorie si sono verificate entro 90 giorni in 6 figli di madri vaccinate e in 33 figli di madri che hanno ricevuto il placebo (efficacia del vaccino 81.8%; 99.5%IC 40.6-96.3; questo risultato ha raggiunto la significatività statistica rispetto al criterio scelto), entro 180 giorni in 19 figli di madri vaccinate e in 62 figli di madri che hanno ricevuto il placebo (efficacia del vaccino 69.4%; 97.58%IC 44.3-84.1). Infezioni da VRS alle basse vie respiratorie si sono verificate entro 90 giorni in 24 figli di madri vaccinate e in 56 figli di madri che hanno ricevuto il placebo (efficacia del vaccino 57.1%; 99.5%IC 14.7-79.8 questo risultato non presenta significatività statistica secondo i criteri scelti), entro 180 giorni in 57 figli di madri vaccinate e in 117 figli di madri che hanno ricevuto il placebo (efficacia del vaccino 51.3%; 97.58% CI, 29.4 - 66.8). Non sono stati evidenziati problemi di sicurezza sia nelle madri che nei bambini fino a due anni d'età. Effetti avversi sono stati riportati con frequenza simile un mese dopo l'iniezione o un mese dopo la nascita in entrambi i gruppi (13.8% donne e 37.1% bambini nel gruppo vaccino e 13.1% donne e 34.5% bambini nel gruppo placebo). L'effetto avverso più comune è stato il dolore nel sito d'infezione e si è verificato nel 41% delle donne vaccinate e nel 10% di quelle che hanno ricevuto il placebo; per quanto riguarda gli effetti sistemici entro 7 giorni il 27% delle donne vaccinate ha riportato dolore muscolare vs il 17% di quelle che hanno ricevuto il placebo e mal di testa il 31% verso il 28%. Il principale evento avverso nei 6 mesi dopo l'iniezione è stato in entrambi i gruppi la pre-eclampsia (1.8% nelle donne vaccinate verso l'1.6% delle donne che hanno ricevuto il placebo) e la sindrome da distress fetale (1.8% nel gruppo vaccino verso 1.6% del gruppo placebo), l'incidenza del parto prematuro era simile nei due gruppi (0.8% nel gruppo vaccino e 0.6% nel gruppo placebo). 4 donne che hanno ricevuto il vaccino hanno presentato eventi avversi severi (dolore al braccio seguito da dolore agli arti inferiori bilateralmente, parto prematuro a 36 settimane + 4 giorni, LES ed eclampsia) e 1 donna nel gruppo placebo (distacco prematuro di placenta) che sono state correlate all'iniezione. L'incidenza degli effetti avversi severi nei bambini fino a 2 anni era simile nei due gruppi e nessuno di questi è stato correlato all'iniezione. Una madre del gruppo vaccino è morta per emorragia postpartum; 10 bambini nel gruppo vaccino e 8 in quello placebo sono nati morti; 5 bambini nel gruppo vaccino e 12 in quello placebo sono deceduti nei primi due anni di vita. Una morte che si è verificata nel gruppo placebo a 120 giorni di vita è stata causata da una infezione da VRS. 201 bambini (5.6%) sono nati prematuramente da madri vaccinate contro 169 bambini (4.7%) nel gruppo placebo, la differenza non è risultata statisticamente significativa.

## Conclusioni

Il vaccino bivalente RSVpreF somministrato durante la gravidanza è sicuro per le madri e i bambini e efficace contro le infezioni severe delle vie respiratorie inferiori da VRS nei lattanti nei primi 6 mesi di vita.

## Altri studi sull'argomento

Attualmente per quanto riguarda la profilassi del VRS vengono perseguiti tre approcci principali: la somministrazione di anticorpi monoclonali passivi direttamente ai lattanti, la vaccinazione materna durante la gravidanza e la vaccinazione diretta dei lattanti. Uno studio che ha valutato con modelli matematici il diverso impatto delle tre strategie nella riduzione dei ricoveri da VRS a New York ha concluso che l'immunizzazione materna e gli anticorpi monoclonali di lunga durata proteggono i più vulnerabili cioè coloro che hanno meno di 6 mesi di età ma non forniscono sostanziali effetti indiretti aggiuntivi per la popolazione pediatrica, mentre i vaccini vivi attenuati hanno inizialmente un impatto previsto inferiore, in particolare per i bambini di età inferiore ai 2 mesi, ma offrono ulteriori benefici interrompendo la trasmissione di RSV e sono gli unici che riducono i ricoveri per VRS nei bambini di età superiore a 1 anno, mentre le altre due strategie portano ad un leggero aumento dell'incidenza di ospedalizzazione nei bambini più grandi poiché ritardano la prima volta dell'infezione [1]. Per quanto riguarda la vaccinazione materna durante la gravidanza, nel febbraio 2022 GSK ha interrotto l'arruolamento e la vaccinazione in tre studi di fase 3 del suo candidato vaccino materno RSV per un aumento del rischio di parto pretermine nel braccio vaccinale [2]. In un documento presentato alla FDA, i dati di GSK hanno mostrato 238 nascite pretermine su 3.496 (6.8%) nel braccio vaccinale e 86 su 1.739 (4.9%) nel braccio placebo, circa un parto pretermine in più per ogni 54 madri vaccinate. Ci sono stati 13 decessi neonatali nel braccio vaccinale e tre nel braccio placebo [3]. GSK ha riferito che sta ancora indagando sulla causa delle nascite pretermine e che l'aumento delle morti neonatali è dovuto alle morti nei bambini prematuri mentre non vi è stato alcuno squilibrio delle morti nei bambini a termine. Lo squilibrio pretermine era maggiore nei paesi a basso e medio reddito (LMIC), che avevano il 9.9% di nascite pretermine nel gruppo dei vaccinati e il 6.3% nel braccio placebo mentre quasi nessuna differenza è stata osservata nei paesi ad alto reddito. Secondo l'analisi di GSK, la differenza nelle nascite pretermine era più alta nel LMIC nelle donne che avevano deciso di sottoporsi a diversi vaccini aggiuntivi, con l'8.2% nel braccio vaccinale rispetto al 4.3% nel braccio placebo e nessun altro dei fattori analizzati eccetto il vaccino RSV poteva spiegare questo dato [4]. Sebbene la differenza nelle nascite pretermine negli studi Pfizer non sia risultata statisticamente significativa, alcuni esperti hanno segnalato che questo dato andrebbe approfondito alla luce di quanto segnalato da GSK Sanofi poiché i due vaccini sono molto simili e Pfizer non è stata in grado di spiegare perché il proprio vaccino dovrebbe essere più sicuro [5]. Per quanto riguarda i vaccini per i bambini due classi di vaccini infantili sono attualmente in fase 2 di sperimentazione. Un vaccino adenovirus ricombinante che codifica per la prefusione RSV F è in fase di valutazione nei bambini di età compresa tra 12-24 mesi e vaccini vivi attenuati per somministrazione nasale sono in fase di sperimentazione nei bambini di età superiore ai 6 mesi. I vaccini a goccia nasale sono un'opzione interessante per i bambini piccoli e gli studi di fase 1 hanno dimostrato che questi vaccini vivi attenuati sono immunogenici nei bambini sieronegativi. Tuttavia, non sono ancora stati condotti studi su bambini di età inferiore ai 6 mesi (la fascia di età più vulnerabile); i risultati degli studi di fase 2 nei bambini non sono pubblicati; e non c'è alcun segno di progressione verso la fase 3 [6]. Per quanto riguarda gli anticorpi monoclonali oltre al palivizumab, in uso dal 1998, a

novembre 2022 l'EMA ha approvato l'utilizzo del nirsevimab in Europa, un anticorpo monoclonale ricombinante caratterizzato da una lunga emivita, grazie alla quale è sufficiente un'unica somministrazione intramuscolo per la profilassi stagionale, anziché le 5 richieste dal palivizumab [7]. Gli anticorpi monoclonali sono una strategia di prevenzione preferibile per i neonati pretermine, a causa della ridotta quantità totale di anticorpi acquisiti per via transplacentare e conseguente minor efficacia dell'eventuale immunizzazione materna [8]. Una recente revisione sistematica con metanalisi a network ha valutato l'efficacia e la sicurezza di 4 anticorpi monoclonali contro il VRS: nirsevimab, palivizumab, motavizumab e suptavumab. Gli esiti principali considerati sono stati: la mortalità per tutte le cause, l'ospedalizzazione correlata al VRS, l'infezione da VRS, gli eventi avversi correlati al farmaco, il ricovero in terapia intensiva, l'uso supplementare di ossigeno e l'uso della ventilazione meccanica. Sono stati considerati 14 RCT fino a marzo 2022 con 18.042 neonati ad alto rischio di infezione da VRS, età media 3.99 mesi. Rispetto al placebo, con evidenza di certezza da moderata ad alta, nirsevimab, palivizumab e motavizumab sono stati associati a infezioni correlate all'RSV significativamente ridotte per 1.000 partecipanti (nirsevimab: -123 [IC 95%, da -138 a -100]; palivizumab: -108 [IC 95%, da -127 a -82]; motavizumab: -136 [IC 95%, da -146 a -125]) e ricoveri correlati a RSV per 1000 partecipanti (nirsevimab: -54 [IC 95%, da -64 a -38; palivizumab: -39 [IC 95%, da -48 a -28]; motavizumab: -48 [IC 95%, da -58 a -33]). Con evidenza di certezza moderata, sia motavizumab che palivizumab sono stati associati a riduzioni significative dei ricoveri in terapia intensiva per 1.000 partecipanti (-8 [IC 95%, da -9 a -4] e -5 [IC 95%, da -7 a 0], rispettivamente) e all'uso supplementare di ossigeno per 1.000 partecipanti (-59 [IC 95%, da -63 a -54] e -55 [IC 95%, rispettivamente da -61 a -41], e nirsevimab è stato associato a un uso supplementare di ossigeno significativamente ridotto per 1.000 partecipanti (-59 [IC 95%, da -65 a -40]). Non sono state riscontrate differenze significative nella mortalità per tutte le cause e negli eventi avversi correlati al farmaco. Suptavumab non ha mostrato alcun beneficio significativo per i risultati di interesse [9]. A marzo 2023 sono stati pubblicati su Lancet i dati di efficacia/sicurezza di nirsevimab vs placebo nei pretermine e nei cardiopatici/broncodisplastici relativi agli studi MELODY di fase 2 e 3 (neonati sani pretermine o a termine) e MEDLEY di fase 2-3 (neonati a più alto rischio di infezione grave da VRS) dopo l'adeguamento del dosaggio al peso: i neonati di peso <5 kg hanno ricevuto nirsevimab 50 mg; ≥5 kg 100 mg; l'analisi ha considerato 2.350 neonati (1.564 nel gruppo nirsevimab e 786 nel gruppo placebo). L'obiettivo primario è stato raggiunto con riduzione significativa delle infezioni da VRS alle basse vie respiratorie (LRTI) nei trattati (19 [1%] nirsevimab vs 51 [6%] placebo; riduzione del rischio relativo [RRR] 79.5% [IC 95% 65.9-87.7]). Tra gli obiettivi secondari considerati è risultata una riduzione nei ricoveri ospedalieri con RSV LRTI (9 [1%] nirsevimab vs 21 [3%] placebo; RRR: 77.3% [50.3-89.7]), dei casi infezioni da VRS molto gravi (cinque [<1%] nirsevimab vs 18 [2%] placebo; RRR 86,0% [62.5-94.8]). Inoltre, i destinatari di nirsevimab hanno avuto meno ricoveri ospedalieri per malattie respiratorie di qualsiasi causa (RRR 43.8% [18.8-61.1]), LRTI medicalmente assistite per qualsiasi causa (35.4% [21.5-46.9]), visite ambulatoriali LRTI (41.9% [25.7-54.6]) e prescrizioni di antibiotici (23.6% [3.8-39.3]). Tra i neonati con malattia polmonare cronica, cardiopatia congenita o parto pretermine estremo nello studio

MEDLEY, le esposizioni a nirsevimab erano simili a quelle riscontrate nei dati aggregati; le esposizioni sono state superiori all'obiettivo in oltre l'80% della popolazione complessiva dello studio MEDLEY (94%), compresi i neonati con malattia polmonare cronica (94%) o cardiopatia congenita (80%) e quelli nati estremamente pretermine (94%) [10].

## Che cosa aggiunge questo studio

È il primo studio che dimostra, in una popolazione di gravide sane, che il vaccino bivalente RSVpreF somministrato durante la gravidanza è sicuro per le madri e i bambini e efficace contro le infezioni severe delle vie respiratorie inferiori da VRS nei lattanti nei primi 6 mesi di vita.

## Commento

### Validità interna

**Disegno dello studio:** lo studio può essere considerato di buona qualità metodologica (punteggio 5 alla scala di Jadad). La randomizzazione e la cecità sono descritte nel protocollo e possono essere considerate adeguate. I persi al follow-up sono stati il 20% bilanciati in entrambi i gruppi e descritti con precisione. È stata effettuata un'analisi di sensitività con imputazioni multiple per valutare l'effetto sul risultato dei tamponi nasali mancanti; le differenti imputazioni non modificano le conclusioni di efficacia sulle infezioni severe delle basse vie respiratorie a 90 giorni. Il numero delle infezioni da VRS entro i primi 90 giorni (119) è risultato leggermente inferiore al numero minimo definito per l'analisi statistica (124). Non viene discusso se questo può influenzare la forza delle conclusioni. Il criterio scelto del limite inferiore dell'intervallo di confidenza superiore del 20% per valutare l'efficacia del vaccino è in linea con quanto richiesto dalle agenzie regolatorie per i nuovi vaccini.

**Esiti:** gli esiti scelti sono rilevanti e ben definiti. Stupisce che sia l'endpoint sulle ospedalizzazioni che il numero di parti pretermine e il basso peso alla nascita siano stati considerati outcome secondari.

### Trasferibilità

**Popolazione studiata:** la popolazione studiata è sovrapponibile a quella italiana relativamente alle donne sane e alle gravidanze non complicate non a rischio di parto pretermine, quindi non rappresentativa della popolazione generale delle gravide. Essendo i nati prematuri a maggior rischio di complicanze da infezione da VRS di particolare interesse sarebbe capire qual è l'efficacia/sicurezza del vaccino in una popolazione di gravide a maggior rischio di complicanze/parto pretermine o comunque su un campione rappresentativo della popolazione generale. Come riportato dagli stessi autori, lo studio è stato condotto in periodo pandemico, in cui le malattie delle basse vie aeree associate a VRS che hanno richiesto assistenza sanitaria entro 180 giorni dalla nascita, hanno rappresentato solo il 22% dei casi dovuti a tutte le altre cause nello stesso periodo, mentre negli studi pre-pandemici VRS era il più comune singolo patogeno nei paesi che utilizzavano il vaccino anti-pneumococcico coniugato, ed era responsabile del 50 - 80% delle ospedalizzazioni per bronchiolite e del 40% dei casi di polmonite nei bambini sotto l'anno di vita. Non sappiamo

che impatto questo dato possa avere sulla trasferibilità

**Tipo di intervento:** il tipo di intervento studiato può essere realizzabile in Italia dove vengono già proposte alle gravide a protezione del neonato il vaccino contro difterite, tetano, pertosse (dTpa) da eseguire attorno alle 28 settimane di età gestazionale e il vaccino contro l'influenza proposto tra metà ottobre e fine dicembre in qualsiasi momento della gravidanza.

**Conflitto di interesse:** Lo studio è stato sponsorizzato da Pfizer. Lo sponsor ha disegnato e condotto il trial ed è stato responsabile dell'acquisizione dei dati, dell'analisi e dell'interpretazione. La prima bozza del lavoro è stata scritta da medici pagati da Pfizer sotto la direzione degli autori dello studio. Pfizer ha preparato il vaccino RSVpreF e il placebo. Tutti i dati erano disponibili alla valutazione degli autori che ne hanno valutato accuratezza e completezza e aderenza al protocollo. Un comitato esterno ha monitorato i dati relativi alla sicurezza.

- Zheng, Z., Weinberger, D. M., & Pitzer, V. E. (2022). Predicted effectiveness of vaccines and extended half-life monoclonal antibodies against RSV hospitalizations in children. *pj Vaccines*, 7(1), 127
- GlaxoSmithKline management presents at 42nd annual Cowen health care conference (Transcript). Seeking Alpha. 2022.
- FDA. GlaxoSmithKline Biologicals SA. Sponsor briefing document vaccines and related biological products advisory committee meeting date: February 28-March 1, 2023.
- ReSViNET Foundation. Resvnet Conference 2023 Day 2. Youtube. [www.youtube.com/watch?v=P45AbqFeYBY&t=28346s](https://www.youtube.com/watch?v=P45AbqFeYBY&t=28346s).
- Boytchev, H. Maternal RSV vaccine: Further analysis is urged on pre-term births. *BMJ* 2023;381:p1021
- Robinson E., Smyth RL. Preventing respiratory syncytial virus bronchiolitis in infants. *BMJ* 2023; 381 doi: <https://doi-org.asmn-re.idm.oclc.org/10.1136/bmj.p1023> (Published 10 May 2023)Cite this as: *BMJ* 2023;381:p1023
- Servadio M., Belleudi V, Marchetti F, et al. Prophylaxis of respiratory syncytial virus infection: from palivizumab to nirsevimab, what evidence? (*Medico e Bambino* 2022;41(10):632-639. doi: 10.53126/MEB41632)
- Karron, R. A. Preventing respiratory syncytial virus (RSV) disease in children. *Science* 372, 686–687 (2021).
- Sun M, Lai H, Na F, Li S, et al. Monoclonal Antibody for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus in Infants and Children: A Systematic Review and Network Meta-analysis. *JAMA Netw Open*. 2023 Feb 1;6(2):e230023.
- Simões EAF, Madhi SA, Muller WJ, et al. Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023 Mar;7(3):180-189.

#### Scheda redatta dal gruppo di lettura di Parma:

Maria Teresa Bersini, Sandra Mari, Maria Francesca Manusia, Maddalena Marchesi, Manuela Musetti, Costantino Panza

## Box

**Il numero di casi da trattare (Number Needed Treat, NNT)** è una misura di associazione che quantifica la relazione esistente tra un fenomeno (esito clinico, malattia, morte) e l'esposizione a un particolare fattore causale di malattia o a un trattamento. L'NNT è una misura di efficacia di un trattamento e indica il numero di soggetti che devono ricevere il trattamento rispetto a quello che ricevono i soggetti appartenenti al gruppo di controllo (placebo, cure usuali, alcun trattamento, ...) perché uno di loro ne tragga beneficio. L'NNT è il reciproco della differenza di rischio assoluto.

Nel caso oggetto dello studio in esame per le infezioni entro i 90 giorni l'NNT è di 108 cioè occorre vaccinare 108 madri perché a 1 bambino si eviti l'infezione da VRS entro i 90 giorni di vita, e occorre vaccinarne 129 per evitare 1 infezione severa. Entro i 180 giorni l'NNT è di 58 per tutte le infezioni da VRS, cioè occorre vaccinare 58 madri perché a 1 bambino si eviti entro i 180 giorni di vita l'infezione da VRS e occorre vaccinare 81 madri perché a 1 bambino si eviti entro i 180 giorni di vita una infezione severa da VRS.

	VACCINO	PLACEBO
<b>INFEZIONI A 90 GIORNI</b>	24	56
TOTALE	3.495	3.480
%	0.69%	1.61%
DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO	0.92%	
NNT= 1/DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO	108	
<b>INFEZIONI SEVERE A 90 GIORNI</b>	6	33
TOTALE	3.495	3.480
%	0.17%	0.95%
DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO	0.78%	
NNT= 1/DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO	129	
<b>INFEZIONI A 180 GIORNI</b>	57	117
TOTALE	3.495	3.480
%	1.63%	3.36%
DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO	1.73%	
NNT= 1/DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO	58	
<b>INFEZIONI SEVERE A 180 GIORNI</b>	19	62
TOTALE	3.495	3.480
%	0.54%	1.78%
DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO	1.24%	
NNT= 1/DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO	81	

**Il numero dei casi da trattare per osservare un evento avverso (Number Needed to Harm NNH)** è una misura del danno che può essere indotta dal trattamento e indica il numero di pazienti che devono ricevere un certo tipo di trattamento anziché il trattamento di controllo perché a uno di loro si presenti un effetto avverso. Nel caso oggetto dello studio in esame se consideriamo come evento avverso il parto prematuro < 37 settimane ogni 113 donne vaccinate c'è il rischio di un parto prematuro in più rispetto al placebo e considerando i parti prematuri < 34 settimane il rischio è di 1 parto prematuro ogni 398 donne vaccinate.

	VACCINO	PLACEBO
<b>PARTO PREMATURO &lt; 37 W</b>	201	169
TOTALE	3.568	3.558
%	5.63%	4.75%
DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO	-0.88%	
NNT= 1/DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO	-113	
<b>PARTO PREMATURO &lt; 34 W</b>	21	12
TOTALE	3.568	3.558
%	0.59%	0.34%
DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO	-0.25%	
NNT= 1/DIFFERENZA ASSOLUTA DI RISCHIO	-398	

### Commento

Non sempre negli studi pubblicati vengono forniti i valori di NNT e NNH come indicatori di efficacia e di misura del danno di un nuovo trattamento. Poterli calcolare può aiutare a comprendere meglio l'efficacia/sicurezza di un nuovo trattamento.

Nello studio oggetto della scheda NL i numeri suggeriscono che per risparmiare un'infezione severa da VRS nei primi 90 giorni di vita [NNT 129] in una popolazione di gravide sane si corre il rischio di una nascita pretermine in più [NNH 113]; tale rapporto potrebbe essere peggiore in una popolazione di gravide a maggior rischio di complicanze/parto pretermine come suggerito dai dati di GSK Sanofi [NNH per i parti pretermine nelle vaccinate: 54] [3].