

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

Toma de decisiones clínicas basadas en las mejores pruebas científicas
www.evidenciasenpediatria.es

Artículos Valorados Críticamente

Nirsevimab previene infecciones por virus respiratorio sincitial en lactantes a término, pero no están claros su beneficio clínico ni su eficiencia

Ochoa Sangrador C¹, Balaguer Santamaría A², González de Dios J³

¹Servicio de Pediatría. Complejo Asistencia de Zamora. Zamora. España.

²Departamento de Pediatría. Hospital Universitari General de Catalunya, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, España.

³Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, ISABIAL-Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, España.

Correspondencia: Carlos Ochoa Sangrador, cochoas2@gmail.com

Palabras clave en español: anticuerpos monoclonales humanizados; antivirales; recién nacido; recién nacido prematuro; enfermedades del prematuro/prevenición y control; nirsevimab.

Palabras clave en inglés: antibodies monoclonal humanized; antiviral agents; infant newborn; infant premature; infant premature diseases/prevention & control; nirsevimab.

Fecha de recepción: 12 de abril de 2022 • Fecha de aceptación: 27 de abril de 2022

Fecha de publicación del artículo: 4 de mayo de 2022

Evid Pediatr. 2022;18:17.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ochoa Sangrador C, Balaguer Santamaría A, González de Dios J. Nirsevimab previene infecciones por virus respiratorio sincitial en lactantes a término, pero no están claros su beneficio clínico ni su eficiencia. Evid Pediatr. 2022;18:17.

Para recibir Evidencias en Pediatría en su correo electrónico debe darse de alta en nuestro boletín de novedades en <http://www.evidenciasenpediatria.es>

Este artículo está disponible en: <http://www.evidenciasenpediatria.es/EnlaceArticulo?ref=2022;18:17>.

©2005-22 • ISSN: 1885-7388

Nirsevimab previene infecciones por virus respiratorio sincitial en lactantes a término, pero no están claros su beneficio clínico ni su eficiencia

Ochoa Sangrador C¹, Balaguer Santamaría A², González de Dios J³

¹Servicio de Pediatría. Complejo Asistencia de Zamora. Zamora. España.

²Departamento de Pediatría. Hospital Universitari General de Catalunya, Universitat Internacional de Catalunya, Barcelona, España.

³Departamento de Pediatría. Hospital General Universitario Dr. Balmis de Alicante, ISABIAL-Instituto de Investigación Sanitaria y Biomédica de Alicante, España.

Correspondencia: Carlos Ochoa Sangrador, cochoas2@gmail.com

Artículo original: Hammit LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, *et al.* MELODY Study Group. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 2022;386:837-46.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: una única inyección de nirsevimab, antes de la estación de virus respiratorios sincitial, protegió a lactantes pretérminos tardíos y a término de recibir atención médica por una infección de vías respiratorias altas debida a virus respiratorio sincitial.

Comentario de los revisores: se trata de un estudio complejo bien diseñado y ejecutado. Sus resultados mostraron la necesidad de tratar a 26 lactantes para evitar un episodio de bronquiolitis por virus respiratorio sincitial, no necesariamente grave. Este beneficio (no observado en el otro resultado principal estudiado: ingreso hospitalario) difícilmente justificaría su indicación generalizada para la prevención en la población de bajo riesgo estudiada. Serían necesarios estudios de coste-efectividad independientes para estimar la utilidad y eficiencia del tratamiento y establecer sus indicaciones.

Palabras clave: anticuerpos monoclonales humanizados; antivirales; recién nacido; recién nacido prematuro; enfermedades del prematuro/prevención y control; nirsevimab.

Nirsevimab prevents respiratory syncytial virus infections in term infants, but their clinical benefit and efficiency are unclear

Abstract

Authors' conclusions: a single injection of nirsevimab given before the respiratory syncytial virus season protected healthy late-preterm and term infants from medically attended respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract infection.

Reviewers' commentary: this is a complex study well designed and executed. Their results showed the need to treat 26 infants to prevent one episode of respiratory syncytial virus -associated lower respiratory tract infection, not necessarily serious. This benefit (not observed in the other main outcome studied: hospital admission) would hardly justify its widespread indication for prevention in the low-risk population studied. Independent cost-effectiveness studies would be necessary to estimate the usefulness and efficiency of nirsevimab and establish its indications.

Key words: antibodies monoclonal humanized; antiviral agents; infant newborn; infant premature; infant premature diseases/ prevention & control; nirsevimab.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: evaluar la eficacia y seguridad de nirsevimab, un anticuerpo monoclonal frente a la proteína de fusión del virus respiratorio sincitial (VRS) de vida media extendida en lactantes prematuros tardíos y a término sanos.

Diseño: ensayo clínico aleatorizado, controlado, doble-ciego, multicéntrico y multinacional.

Emplazamiento: 150 centros (mayoritariamente hospitales) de 20 países del hemisferio norte y 10 centros de un país del hemisferio sur.

Población de estudio: lactantes menores de un año, nacidos de ≥ 35 semanas de gestación (SG), expuestos a su primera temporada de VRS (2019 o 2020), dispuestos a un seguimiento de 17 meses, que no tengan indicación para recibir palivizumab, fibrosis quística ni síndrome de Down, ni antecedentes de infección de vías respiratorias bajas (IVRB) ni por VRS, ni se encuentren enfermos o con tratamiento en el momento de la inclusión.

Intervención: los participantes fueron asignados aleatoriamente, en una proporción 2:1, a recibir una inyección intramuscular de nirsevimab (50 mg en < 5 kg y 100 mg en ≥ 5 kg) o placebo. La aleatorización fue estratificada por hemisferio de residencia y edad (≤ 3 meses, > 3 a 6 meses o > 6 meses).

Medición del resultado: la variable principal de eficacia fue IVRB por VRS (confirmada con reacción en cadena de la polimerasa) con algún de enfermedad respiratoria grave (al menos uno de los siguientes criterios: taquipnea, hipoxemia, apnea primaria, tiraje, quejido, aleteo nasal, hipoxia aguda o fallo respiratorio, deshidratación por distrés respiratorio que requiere hidratación intravenosa) que precisara atención médica en los 150 días posteriores a la inyección. La variable secundaria fue la necesidad de ingreso por ese proceso. Se planificaron *a priori* análisis por subgrupos de hemisferio, edad, sexos, raza, peso y edad gestacional. Se registraron los efectos adversos según una escala de gravedad. Se extrajeron muestras de sangre a los 31, 151, y 361 días tras la inyección, midiendo niveles de nirsevimab y anticuerpos frente a nirsevimab. Se realizó un análisis por intención de tratar para eficacia, empleando un modelo de regresión de Poisson. Se programó un análisis de los 1500 primeros participantes para eficacia por la aparición de la pandemia de COVID-19, continuando el reclutamiento hasta los 3000 participantes. Se planificó la imputación de resultados de los casos con seguimiento menor de 150 días.

Resultados principales: se aleatorizaron 1490 lactantes, 994 a recibir nirsevimab y 496 a placebo, completando el seguimiento de 150 días un total de 977 y 488 participantes, respectivamente. Presentaron una IVRB por VRS que requirió atención médica 12 lactantes (1,2%) con nirsevimab y 25 (5%) con placebo, con una reducción relativa del riesgo (RRR) del 74,5% (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 49,6 a 87,1; $P < 0,001$). Precisaron ingreso por IVRB por VRS 6 lactantes (0,6%) con nirsevimab y 8 (1,6%) con placebo (RRR 62,1%; IC 95 -8,6 a 86,8%; $p = 0,07$). Por subgrupos, no se observaron diferencias significativas entre los prematuros tardíos ni en los tratados con menos de 5 kg. De los participantes con seguimiento de al menos 360 días, tenían anticuerpos frente al tratamiento el 6,1% con nirsevimab y el 1,1% con placebo. Presentaron efectos adversos graves el 6,8% de los que recibieron nirsevimab y el 7,3% de los que recibieron placebo, que incluían tres fallecimientos en el grupo tratado.

Conclusión: una única inyección de nirsevimab, antes de la estación de VRS, protegió frente a IVRB por VRS que precisa-

ran atención médica en lactantes pretérminos tardíos y a término.

Conflicto de intereses: Medimmune/AstraZeneca estuvo implicado en el diseño, recogida, análisis e interpretación de los datos y en la escritura del manuscrito.

Fuente de financiación: el estudio y la elaboración del manuscrito fueron financiados por MedImmune/AstraZeneca y Sanofi.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: el VRS sigue siendo el responsable de la mayor morbimortalidad por bronquiolitis. Se ha estimado que solo en el año 2015, hubo en el mundo más de 3 millones de hospitalizaciones y más de 50 mil muertes por esta causa en niños pequeños¹. Es obvia la necesidad de encontrar una adecuada estrategia preventiva. Hasta el momento, aparte de las medidas higiénicas, solo el uso de un anticuerpo monoclonal (palivizumab) ha mostrado cierto beneficio, aunque en población de riesgo y con muchas limitaciones². Después de un estudio con resultados esperanzadores de un nuevo anticuerpo de vida media más prolongada (nirsevimab) en prematuros de entre 29 y 34 + 6/7 SG³, se efectuó este estudio en prematuros tardíos y neonatos a término.

Validez o rigor científico: es un ensayo clínico con una adecuada definición de la población, intervención y medidas de resultado. Se realizó una aleatorización estratificada, aunque no se aporta información sobre el procedimiento empleado. A pesar de que el protocolo del estudio estableció un diseño doble-ciego, ni en el manuscrito ni en la información suplementaria se describe el procedimiento empleado; es poco probable que un fallo de enmascaramiento influya en el riesgo de ingreso, pero sí podría haber influido en la demanda de atención médica y consecuentemente en la medida principal. Las pérdidas en el seguimiento fueron escasas, por lo que la imputación de resultados no debería afectar a las estimaciones de efecto. Se realizó análisis por intención de tratar con ajuste por variables de estratificación y estimaciones por subgrupos.

Importancia clínica: el uso de nirsevimab se asoció a una reducción absoluta del riesgo (RAR) de IVRB por VRS del 3,9% (IC 95: 1,8 a 5,9%)*, debiendo tratar a 26 lactantes para evitar un episodio (número necesario a tratar [NNT] 26; IC 95: 17 a 55)*. Aunque los tratados presentaron menos ingresos, la diferencia no fue estadísticamente significativa (RAR: 1,1%; IC 95: -0,1 a 2,3%). Las únicas muertes observadas se produjeron en el grupo tratado. Existen dudas sobre la importancia clínica del efecto, porque, aunque los autores

* Calculado por los autores de la valoración con *calcpedev*⁵.

definen la IVRB como grave, no está claro el nivel de afectación de los casos diagnosticados, ya que solo el 62 y 65% presentan taquipnea o tiraje, respectivamente, y solo un 21,6% saturación de oxígeno inferior al 92%. No se observó efecto significativo entre los prematuros tardíos ni entre los tratados con menos de 5 kg, los más expuestos a una infección grave. Un ensayo clínico aleatorizado (ECA) realizado en prematuros de 29 a 34+6/7 SG ha observado una RAR de IVRB por VRS con nirsevimab del 6,9% (NNT 15) y del riesgo de ingreso del 3,4% (NNT 30)³. En un ECA se ha comparado la eficacia y seguridad de palivizumab y nirsevimab en lactantes prematuros o con enfermedad cardíaca o respiratoria, con criterios de tratamiento con palivizumab; presentaron IVRB por VRS 3 de 309 (1%) con palivizumab y 4 de 616 (0,6%) con nirsevimab⁴. No contamos con evaluaciones de coste-efectividad del tratamiento.

Aplicabilidad en la práctica clínica: desde la aparición del primer (y único) ECA con anticuerpos monoclonales en lactantes prematuros en el año 1998 (IMPact RSV Study)⁶, ha transcurrido casi un cuarto de siglo durante el cual se han prodigado estudios para ampliar la indicación del palivizumab (cardiopatías⁷, síndrome de Down, etc.) y en busca de otros anticuerpos monoclonales: no resultó eficaz motavizumab⁸ y ahora llega nirsevimab. A falta de estudios de evaluación económica independientes sobre nirsevimab, parece que este pueda mejorar el tratamiento preventivo en lactantes prematuros³, con una relación eficacia-seguridad similar, aunque con una sola dosis (frente a cinco dosis del palivizumab). Pero en este estudio se amplía el uso de nirsevimab a lactantes que fueron prematuros tardíos (14%) o a término (86%), lo que facilitaría la generalización de su uso. El ECA utiliza como variable principal de resultado la IVRB por VRS que precisara atención médica en los 150 días posteriores a la inyección (NNT 26; IC 95: 17 a 55), pero con duda respecto a los criterios de gravedad de estos (variable de resultado no importante según GRADE), si bien este efecto no se produjo en los que más lo necesitarían (prematuros tardíos y lactantes tratados con menos de 5 kg). Sin embargo, no existe diferencia significativa en la hospitalización (variable de resultado importante, aunque no clave según GRADE) y no hay datos sobre necesidad de ventilación mecánica, ingreso en cuidados intensivos y/o mortalidad (variables de resultado clave según GRADE). Además, el hecho de que las tres únicas muertes en el ECA estén en el grupo que recibe nirsevimab (no existiendo diferencias basales entre el grupo intervención y control) no puede pasar desapercibido.

Es por ello por lo que la valoración crítica de este ECA no independiente (liderado por Medimmune/AstraZeneca), no parece justificar el uso generalizado del nirsevimab para prevenir la infección por VRS en esta población de lactantes de

bajo riesgo. Si los estudios de evaluación económica en palivizumab ya fueron muy discordantes (no coste-efectivo en los estudios independientes y de las agencias de evaluación económica y sí coste-efectivo en los financiados por la industria farmacéutica), cabe pensar que los necesarios estudios de coste-efectividad para el nirsevimab podrían ser aún menos favorables en los grupos de edad estudiados aquí.

Conflicto de intereses de los autores del comentario: no existe.

BIBLIOGRAFÍA

1. Shi T, McAllister DA, O'Brien KL, 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: 946-958.
2. González de Dios J, Ochoa Sangrador C. La inmunización con palivizumab frente al virus respiratorio sincitial solo es coste-efectiva en prematuros con displasia broncopulmonar y en los meses de alto riesgo de la infección. *Evid Pediatr*.2010;6:81.
3. Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*.2020;383(5):383-415-25.
4. Domachowske J, Madhi SA, Simões EAF, Atanasova V, Cabañas F, Furuno K, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. *N Engl J Med*.2022;386:892-4.
5. Ortega Páez E. Calcupedev. Herramienta de cálculo epidemiológico en Pediatría. En: Asociación Española de Pediatría de Atención Primaria [en línea] [consultado el 28/04/2022]. Disponible en: <https://www.aepap.org/calcula-dora-estudios-pbe/#/>
6. The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *IMPact-RSV Study Group. Pediatrics*. 1998;102:531-7.
7. González de Dios J, Ochoa Sangrador C, Balaguer Santa María A. La profilaxis frente al virus respiratorio sincitial con anticuerpos monoclonales (palivizumab) en cardiopatías congénitas: revisión sistemática de la eficacia, efectividad, eficiencia y seguridad. *Evid Pediatr*.2007;3:23.
8. Ochoa Sangrador C, González de Dios J. El motavizumab no es eficaz como tratamiento de las bronquiolitis por virus respiratorio sincitial. *Evid Pediatr*.2014;10:48.