

EVIDENCIAS EN PEDIATRÍA

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

Artículos Valorados Críticamente

Más evidencia sobre la eficacia y seguridad de nirsevimab: ¿suficiente para su uso universal?

Ochoa Sangrador C¹, Buñuel Álvarez JC²

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

²CS Santa Isabel. Servicio Aragonés de Salud. Zaragoza. España.

Correspondencia: Carlos Ochoa Sangrador: cochoas2@gmail.com

Palabras clave en español: anticuerpos monoclonales humanizados; bronquiolitis; nirsevimab; virus respiratorio sincitial.

Palabras clave en inglés: monoclonal humanized antibodies; bronchiolitis; nirsevimab; respiratory syncytial virus.

Fecha de recepción: 20 de junio de 2024 • **Fecha de aceptación:** 3 de julio de 2024

Fecha de publicación del artículo: 10 de julio de 2024

Evid Pediatr. 2024;20:30.

CÓMO CITAR ESTE ARTÍCULO

Ochoa Sangrador C, Buñuel Álvarez JC. Más evidencia sobre la eficacia y seguridad de nirsevimab: ¿suficiente para su uso universal? Evid Pediatr. 2024;20:30.

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=2024;20:30>.

©2005-24 • ISSN: 1885-7388

Más evidencia sobre la eficacia y seguridad de nirsevimab: ¿suficiente para su uso universal?

Ochoa Sangrador C¹, Buñuel Álvarez JC²

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

²CS Santa Isabel. Servicio Aragonés de Salud. Zaragoza. España.

Correspondencia: Carlos Ochoa Sangrador: cochoas2@gmail.com

Artículo original: Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins AM, Hill HC, *et al.*; HARMONIE Study Group. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. *N Engl J Med.* 2023;389:2425-35.

Resumen

Conclusiones de los autores del estudio: nirsevimab previene la hospitalización y la hospitalización grave por infección del tracto respiratorio inferior por virus respiratorio sincitial.

Comentario de los revisores: nirsevimab parece eficaz y seguro, al menos a corto plazo. Existen dudas sobre la importancia clínica de la magnitud del efecto, por lo que deberían considerarse alternativas a la estrategia actual de inmunización universal, como valorar la inmunización exclusiva de los menores de tres meses o la combinación de la vacuna en la gestante con la inmunización en lactantes de alto riesgo.

Palabras clave: anticuerpos monoclonales humanizados; bronquiolitis; nirsevimab; virus respiratorio sincitial.

More evidence on the efficacy and safety of nirsevimab: enough for universal use?

Authors' conclusions: nirsevimab prevents hospitalization and severe hospitalization due to respiratory syncytial virus in lower respiratory tract infection.

Reviewers' commentary: nirsevimab appears effective and safe, at least in the short term. There are doubts about the clinical importance of the magnitude of the effect, so alternatives to the current universal immunization strategy should be considered, such as evaluating exclusive immunization of children under three months of age or the combination of the vaccine in pregnant women with immunization in high-risk infants.

Key words: monoclonal humanized antibodies; bronchiolitis; nirsevimab; respiratory syncytial virus.

RESUMEN ESTRUCTURADO

Objetivo: determinar la eficacia de nirsevimab para prevenir hospitalizaciones por infección del tracto respiratorio inferior (ITRI) asociada a presencia confirmada de virus respiratorio sincitial (VRS).

Diseño: ensayo clínico aleatorio y controlado sin enmascaramiento. Incluyeron lactantes de 12 meses y nacidos antes o durante la época de predominio estacional de VRS; edad gestacional ≥ 29 semanas. Excluyeron los que tenían criterios de elegibilidad para recibir palivizumab.

Emplazamiento: comunitario, en tres países: Francia, Alemania y Reino Unido.

Intervención: se asignaron aleatoriamente 8058 niños, 4037 al grupo de intervención (GI), que recibieron una inyección única de nirsevimab (50 mg en < 5 kg y 100 mg en niños de peso ≥ 5 kg), y 4021 al grupo control (GC) que recibieron cuidados médicos habituales.

Medición del resultado: la variable de resultado principal fue ingreso hospitalario por ITRI por VRS. Las variables de resultado secundarias fueron: ingreso hospitalario por ITRI-VRS muy grave (presencia de saturación de oxígeno $< 90\%$ en

algún momento del ingreso que precisó la administración de oxígeno suplementario) e ingreso por ITRI por cualquier causa. Los resultados referentes a los ingresos se recogieron mediante recordatorios electrónicos semanales dirigidos a los padres.

Resultados principales: 11 niños del GI y 60 del GC precisaron ingreso por ITRI-VRS, constatándose una eficacia de nirsevimab de 83,3% (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 68,2 a 91,2%, análisis de regresión de Cox); 5 niños del GI y 19 del GC desarrollaron ITRI-VRS muy grave, constatándose una eficacia del 75,7% (IC 95: 32,8 a 92,9%). Solo 2 (GI) y 5 (GC) participantes precisaron ingreso en cuidados intensivos. Un 36,8% de los niños del GI y un 33% de los del GC presentaron algún efecto adverso (EA) —ninguna muerte—, solo un 2,1% asociados a nirsevimab.

Conclusión: nirsevimab previene la hospitalización por ITRI-VRS y por ITRI-VRS muy grave.

Conflicto de intereses: dos de los autores pertenecen a Sanofi.

Fuente de financiación: Sanofi y AstraZeneca.

COMENTARIO CRÍTICO

Justificación: el VRS sigue siendo el responsable de la mayor morbimortalidad por bronquiolitis. Es obvia la necesidad de encontrar una adecuada estrategia preventiva. Un nuevo anticuerpo de vida media prolongada (nirsevimab), que solo requiere una dosis por temporada, se ha mostrado eficaz tanto en prematuros¹ como en recién nacidos a término². En base a esta evidencia, nirsevimab se incluyó en el calendario universal de inmunizaciones español, de forma pionera³, aunque se habían manifestado dudas sobre la magnitud clínica del efecto y su seguridad⁴. Este estudio de gran tamaño muestral (proyectado sobre 28 860 lactantes) y realizado en un entorno sociodemográfico similar al nuestro resultaba fundamental para la toma de decisiones.

Validez o rigor científico: es un ensayo bien diseñado, con una adecuada definición de la población, intervención y medidas de efecto. Se planificó para un tamaño muestral muy superior, en base a una incidencia de ingresos esperada del 1,1% en el grupo control y una reducción relativa del 60% en cada uno de los tres países; previeron un primer análisis en el momento que se alcanzaran 61 eventos. Finalmente cerraron el reclutamiento cuando se alcanzaron 71 ingresos y 8058 participantes; esta reducción del tamaño muestral no debería afectar a la precisión de las estimaciones, aunque sí a la precisión de los análisis por subgrupos y a la posible detección de efectos adversos de baja frecuencia. El criterio empleado

para definir el ingreso muy grave (necesidad de oxígeno por saturación inferior al 90%) es cuestionable, ya que no considera la necesidad de cuidados intensivos o ventilación asistida. No se emplearon técnicas de enmascaramiento de la intervención, lo que podría haber influido en la demanda de asistencia, pero improbablemente en la indicación de ingreso hospitalario. Solo tuvieron un 0,4% de pérdidas en ambos grupos. El análisis contempló un ajuste de significación por contrastes repetidos.

Importancia clínica: nirsevimab redujo el riesgo de ingreso por ITRI-VRS, debiéndose tratar a 81 neonatos para evitar un ingreso (número necesario a tratar* [NNT] 81; IC 95: 73 a 99) y a 265 (NNT* 265; IC 95: 216 a 610) para evitar un ingreso que precisara oxigenoterapia. La magnitud del efecto es moderada, sin diferencias significativas en la necesidad de cuidados intensivos o intubación. Las estimaciones son imprecisas (menos de 100 eventos) y menos favorables que las del estudio pivotal² (NNT* 63 para ingreso y 72 para ingreso con oxigenoterapia o fluidoterapia intravenosa). El efecto en el subgrupo de lactantes mayores de 3 meses no alcanzó significación estadística. Se han publicado algunas estimaciones teóricas de coste-efectividad que son favorables, aunque incorporan asunciones sobre la reducción de morbilidad respiratoria, e incluso mortalidad, similares a las atribuidas a palivizumab, no demostradas⁶. Se ha estimado que un caso de ITRI-VRS con ingreso en España cuesta 3362 euros⁷, mientras que evitar un caso con ingreso costaría, para un precio de 200 euros por dosis, 16 200 euros (81 × 200; IC 95: 14 660 a 19 800) y un ingreso con oxigenoterapia 53 000 euros (265 × 200; IC 95: 43 200 a 122 000).

Aplicabilidad en la práctica clínica: los resultados de este estudio son aplicables a nuestro entorno, aunque la imprecisión de algunas estimaciones limita la calidad de la evidencia. Nirsevimab parece eficaz y seguro, al menos a corto plazo. Las dudas sobre la importancia clínica de la magnitud del efecto hacen que deban considerarse alternativas a la estrategia actual de inmunización universal. Una opción sería restringir la inmunización a menores de tres meses. Otra opción sería el uso combinado de la vacuna para gestantes⁸, con nirsevimab limitado a lactantes de riesgo, que podría ser una estrategia más eficiente⁵. No obstante, la implementación de la vacuna podría quedar cuestionada por los resultados de un ensayo clínico con otra vacuna frente al VRS, interrumpido por encontrar en un análisis interino un aumento del riesgo de prematuridad⁹.

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

* Datos calculados por los autores del comentario con Calcupedev⁵.

BIBLIOGRAFÍA

1. 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;383:415-25.
2. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Dagan R, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2023;388:1533-4.
3. Álvarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, Álvarez Aldeán J, Garcés-Sánchez M, Garrote Llanos E, Iofrío de Arce A, et al. Calendario de inmunizaciones de la Asociación Española de Pediatría: recomendaciones 2023. *An Pediatr (Barc).* 2023;98:58.e1-58.e10.
4. Ochoa Sangrador C, González de Dios J, Balaguer Santamaría A, Ortega Páez E, Pérez-Moneo B, Molina Arias M, et al. Nirsevimab y prevención de bronquiolitis en lactantes nacidos a término. *Evid Pediatr.* 2023;19:35.
5. Calcupedev. Herramienta de cálculo epidemiológico en pediatría. E. Ortega Páez. Comité de Pediatría Basada en la Evidencia de la AEP. 2019 [en línea] [consultado el 09/07/2024]. Disponible en www.aepap.org/calculadora-estudios-pbe/#/
6. Shoukat A, Abdollahi E, Galvani AP, Halperin SA, Langley JM, Moghadas SM. Cost-effectiveness analysis of nirsevimab and maternal RSVpreF vaccine strategies for prevention of Respiratory Syncytial Virus disease among infants in Canada: a simulation study. *Lancet Reg Health Am.* 2023;28:100629.
7. Martín-Torres F, Carmo M, Platero I, Drago G, López-Belmonte JL, Bangert M, et al. Clinical and economic burden of respiratory syncytial virus in Spanish children: the BARI study. *BMC Infect Dis.* 2022;22:759-64.
8. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al. Bivalent prefusion F vaccine in pregnancy to prevent RSV illness in infants. *N Engl J Med.* 2023;388:1451-64.
9. Dieussaert I, Hyung Kim J, Luik S, Seidl C, Pu W, Stegmann JU, et al. RSV Prefusion F Protein-Based Maternal Vaccine - Preterm Birth and Other Outcomes. *N Engl J Med.* 2024;390(11):1009-21.