



## EDITORIAL

## Nirsevimab y otras estrategias para la prevención de la infección por VRS



### Nirsevimab and other strategies for the prevention of RSV infection

Antonio Iofrío de Arce<sup>a</sup> y Francisco José Álvarez García<sup>b,\*</sup>, en representación del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría (CAV-AEP)

<sup>a</sup> Centro de Salud El Ranero, Murcia, España

<sup>b</sup> Centro de Salud de Llanera, Asturias, Departamento de Medicina, Universidad de Oviedo, Asturias, España

La importancia de las inmunizaciones una vez más ha quedado demostrada con la pandemia por SARS-CoV-2, haciendo que esta haya dejado de ser una emergencia internacional. Afortunadamente, hoy disponemos de nuevas herramientas frente a otro virus, el respiratorio sincitial (VRS): un anticuerpo monoclonal (AcM), nirsevimab, y una vacuna (RSVPreF).

La Asociación Española de Pediatría fue la primera sociedad científica mundial en recomendar la inclusión de nirsevimab como inmunización sistemática para recién nacidos y menores de 6 meses, y anualmente a menores de 2 años con enfermedades subyacentes que aumenten el riesgo de infección grave por VRS, tal y como se recoge en el Calendario de Inmunizaciones publicado el 01/01/2023<sup>1</sup>. Los motivos para su inclusión fueron la eficacia y la seguridad demostradas en los ensayos clínicos, alta carga de enfermedad y

su aprobación por la Comisión Europea el 31/10/2022 tras la recomendación de la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Nirsevimab actúa uniéndose al sitio antigénico  $\emptyset$  pre-fusión (pre-F) del VRS, bloqueando la fusión del virus con células del árbol respiratorio. Respecto a palivizumab, nirsevimab tiene la ventaja de su capacidad neutralizante 50-100 veces mayor, y una semivida más prolongada, por lo que una única dosis protege durante la temporada VRS.

En este número de ANALES DE PEDIATRÍA, se publica un artículo especial con el posicionamiento de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica (SEIP)<sup>2</sup> y una carta científica remitida por la Sociedad Española de Neonatología (SENEO)<sup>3</sup>, con sus respectivas recomendaciones de uso de nirsevimab para esta próxima temporada.

En el artículo de la SEIP<sup>2</sup> se realiza una revisión crítica de la literatura utilizando metodologías Delphi y GRADE, para finalmente realizar recomendaciones a favor del uso de nirsevimab para reducir la incidencia de bronquiolitis, la enfermedad de vías bajas por VRS y la hospitalización por dicha causa, con grado de recomendación fuerte para lactantes nacidos durante la temporada del VRS y aquellos que tengan menos de 6 meses al inicio de la misma, y para prematuros de 29-35 semanas de gestación, lactantes con cardiopatía hemodinámicamente significativa o

Véase contenido relacionado en DOIs:

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.09.006>,

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.09.001>

\* Autor para correspondencia.

Correo electrónico: [pacoalvarez1959@yahoo.es](mailto:pacoalvarez1959@yahoo.es) (F.J. Álvarez García).

<https://doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.09.008>

1695-4033/© 2023 Asociación Española de Pediatría. Publicado por Elsevier España, S.L.U. Este es un artículo Open Access bajo la licencia CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

**Tabla 1** Resultados del estudio HARMONIE en 8.050 menores de 12 meses. Cuatro mil treinta y siete recibieron nirsevimab frente a cuidados estándar en 4.021. Datos de eficacia en los 180 días tras su administración

	Eficacia (%)	IC 95%	Significación estadística
<i>IRTI por VRS</i>			
Hospitalización	83,21	67,77-92,04	p < 0,001
Hospitalización casos graves	75,71	32,75-92,91	p < 0,001
<i>IRTI por cualquier causa</i>			
Hospitalización	58,04	39,69-71,19	p < 0,001

IC 95%: intervalo de confianza del 95%; IRTI: infección respiratoria del tracto respiratorio inferior; VRS: virus respiratorio sincitial.

**Tabla 2** Estudio MATISSE en 7.358 embarazadas sanas entre 18 y 49 años. Tres mil seiscientos ochenta y dos recibieron RSVPreF y 3.676 placebo. Datos de eficacia en lactantes frente a infección respiratoria del tracto inferior debida al VRS

	Eficacia (%)	IC% 99,5 (90 días) 97,58 (180 días)
<i>Hasta el día 90 de vida</i>		
Atendida médicamente	57,1	14,7-79,8
Enfermedad grave	81,8	40,6-96,3
<i>Hasta el día 180 de vida</i>		
Atendida médicamente	51,3	29,4-66,8
Enfermedad grave	69,4	44,3-84,1

VRS: virus respiratorio sincitial.

con enfermedad pulmonar crónica, mientras con grado de recomendación débil para la población general de nacidos a término y prematuros tardíos, justificado porque no hay ensayos adicionales publicados que reproduzcan los hallazgos de ensayos clínicos, así como otros puntos de incertidumbre, como implementación, coste, aceptación por las familias, seguridad poscomercialización a gran escala o evolución del virus hacia potenciales resistencias. Pensamos que el grado de recomendación probablemente hubiera podido pasar de débil a fuerte tras conocer los datos del estudio HARMONIE presentado en 05/2023 en la 41 reunión de la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas (ESPID)<sup>4</sup>, si bien es cierto que al no estar publicados no se pudieron tomar en consideración en la revisión.

Hospitalized RSV Monoclonal Antibody Prevention (HARMONIE) es un ensayo fase IIIb llevado a cabo en casi 250 centros de Francia, Alemania y Reino Unido (UK), durante la temporada VRS 2022-2023, en condiciones similares a las que se usaría nirsevimab en la práctica real. El objetivo primario fue determinar la eficacia y la seguridad de nirsevimab en comparación con ninguna intervención (cuidados estándar) para la prevención de hospitalizaciones por infección respiratorias del tracto respiratorio inferior (IRTI) debidas al VRS en menores de 12 meses que fueron a término o prematuros  $\geq 29$  semanas de gestación y no elegibles para recibir palivizumab, y los objetivos secundarios la prevención de hospitalización de casos graves, definidos por saturación de oxígeno < 90% y necesidad de oxígeno suplementario, y hospitalizaciones por IRTI debida a cualquier causa. El seguimiento de eventos adversos concluirá a los 12 meses. Tras un análisis primario de los datos, la eficacia de nirsevimab se muestra en la [tabla 1](#)<sup>4</sup>.

El perfil de seguridad ha sido favorable y consistente con los datos ya presentados en los estudios pivotaes. Con estos resultados, se puede inferir que la carga en los sistemas sanitarios y sus costes asociados podrían reducirse significativamente si todos los lactantes reciben nirsevimab.

También en ESPID 2023 se presentó un nuevo análisis del ensayo MELODY que muestra una incidencia similar de virus respiratorios distintos al VRS entre los participantes que recibieron nirsevimab y los que recibieron placebo, lo que sugiere que no hay reemplazo del VRS con otros virus después de su administración.

Nirsevimab también ha sido aprobado por otras agencias reguladoras como la de RU (MHRA, 7/11/2022), Departamento Federal de Salud de Canadá (Health Canada, 19/04/2023) y FDA (17/07/2023). En España, el 25/07/2023 se publicó el documento «Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024»<sup>5</sup>, recomendando su uso en población infantil con alto riesgo de enfermedad grave por VRS y en menores de 6 meses al inicio o durante la temporada de VRS (octubre a marzo). Varias CC. AA. ya han anunciado la incorporación de esta inmunización la próxima temporada.

En agosto ha sido aprobada RSVPreF, vacuna de subunidad proteica recombinante bivalente, para su administración a embarazadas entre las 24-36 semanas de gestación (EMA) o entre la 32-36 semanas (FDA), para la prevención de IRTI en menores hasta 6 meses de edad. Por tanto, es una inmunización pasiva (paso de anticuerpos maternos al feto) del lactante mediante la inmunización activa (vacuna) a la gestante. La aprobación se basó en los resultados del estudio pivotal MATISSE fase III<sup>6</sup> que se muestran en la [tabla 2](#)<sup>6</sup>.

No hubo alertas en cuanto a seguridad en embarazadas ni en sus hijos tras su seguimiento durante 24 meses de edad. La incidencia de eventos adversos informados un mes tras la inyección o un mes después del nacimiento fue similar en el grupo vacunado (el 13,8% de las mujeres y el 37,1% de los bebés) y el grupo placebo (13,1 y 34,5%, respectivamente). Se detectó un ligero incremento, aunque no significativo estadísticamente, de partos prematuros (5,6% en el grupo vacunado, 4,7% en el placebo).

Las autoridades competentes en salud pública deberán decidir qué estrategia escoger teniendo en cuenta los múltiples condicionantes que pueden influir en su éxito en términos de coberturas, como así lo ha hecho *The Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) en Reino Unido<sup>7</sup>.

En el futuro es probable que dispongamos de otro AcM, clesrovimab, que actúa sobre el sitio antigénico IV, presente tanto en la forma pre-F como pos-F del VRS. Su semivida media es prolongada, y su capacidad neutralizante es similar a nirsevimab. Hay en marcha 2 ensayos clínicos aleatorizados: uno, fase IIb/III comparado con placebo, en pretérminos de 29-34 semanas de gestación, pretérminos tardíos (35-37 semanas) y nacidos a término, del que se espera tener datos en 08/2024; otro, fase III, en pacientes de riesgo de infección grave por VRS, con palivizumab como control, con fecha prevista de finalización en 04/2026.

Más retrasados (fase II) van los ensayos de vacunas para niños en 2 plataformas diferentes: vacunas vivas atenuadas intranasales para niños entre 6-24 meses, y vacunas recombinantes vectorizadas con virus, como el adenovirus 26, para niños entre 12-24 meses.

Los pediatras tenemos grandes expectativas en que las inmunizaciones preventivas frente al VRS ya aprobadas, contribuyan a disminuir sustancialmente la importante carga de enfermedad que genera cada temporada, especialmente en los menores de 3 meses, teniendo en cuenta que las recomendaciones actuales de tratamiento de la bronquiolitis son meramente de soporte, y hacen que los pediatras poco podamos hacer por variar el curso de la enfermedad.

## Financiación

La elaboración de estas recomendaciones (análisis de los datos publicados, debate, consenso y publicación) no ha contado con ninguna financiación externa a la logística facilitada por la AEP.

## Conflicto de intereses

FJAG ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por Alter, Astra, GlaxoSmithKline, MSD, Pfizer y Sanofi, y como consultor en Advisory Board de GlaxoSmithKline, MSD, Pfizer y Sanofi.

AIA ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por GlaxoSmithKline, MSD y Pfizer, y como consultor en Advisory Board de GlaxoSmithKline. Ha recibido ayuda económica de GlaxoSmithKline, MSD y Pfizer para asistir a actividades docentes nacionales.

## Bibliografía

1. 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.e1–10.
2. Francisco L, Cruz-Cañete M, Pérez C, Couceiro JA, Otheo E, Launes C, et al. Nirsevimab para la prevención de la enfermedad por virus respiratorio sincitial en niños. Posicionamiento de la Sociedad Española de Infectología Pediátrica. *An Pediatr (Barc)*. 2023;99:257–63, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.09.006>.
3. Sánchez Luna M, Fernández Colomer B, Couce Pico ML. Recomendaciones de la Sociedad Española de Neonatología para la profilaxis frente a las infecciones graves por virus respiratorio sincitial con nirsevimab, para la estación 2023-2024. *An Pediatr (Barc)*. 2023;99:264–5, <http://dx.doi.org/10.1016/j.anpedi.2023.09.001>.
4. Drysdale S, Cathie K, Flamein F, Knuf M, Collins A, Hill H, et al. Efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection hospitalization in infants: preliminary data from the HARMONIE phase 3b trial. Presented at 41st Annual Meeting of the European Society for Paediatric Infectious Diseases in Lisbon. 2023 [consultado 11 Sep 2023]. Abstract available from: <https://espidmeeting.org/wp-content/uploads/sites/19/2023/05/ESPID23-Abstracts-Book.pdf>
5. Ministerio de Sanidad. Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincitial para la temporada 2023-2024. Grupo de Trabajo utilización de nirsevimab frente a infección por virus respiratorio sincitial de la Ponencia de Programa y Registro de Vacunaciones. Comisión de Salud Pública del Consejo Interterritorial del Sistema Nacional de Salud. Ministerio de Sanidad, julio 2023.
6. Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, Simões EAF, Pahud BA, Llapur C, et al., MATISSE Study Group. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med*. 2023;388:1451–64.
7. The Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI). Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme: JCVI advice, 7 June 2023 [accessed 22 June 2023] Available from: <https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023>