

Efficacia di Nirsevimab per la prevenzione delle infezioni da VRS in neonati a termine e in neonati late-preterm

Giuliana Ferrante

Dipartimento di Scienze Chirurgiche, Odontostomatologiche e Materno Infantili, Sezione Pediatria, Università degli studi di Verona

E-mail: giuliana.ferrante@univr.it

INTRODUZIONE

Il Virus respiratorio Sinciziale (VRS) è un patogeno che causa epidemie stagionali di infezioni del tratto respiratorio inferiore che possono colpire soggetti di tutte le età. Forme solitamente più gravi si osservano nei neonati, per i quali le infezioni da VRS rappresentano una delle principali cause di ricovero. Negli ultimi mesi si è assistito ad un ritorno della circolazione del VRS, anche in seguito all'allentamento delle misure di salute pubblica previste per il controllo della pandemia da Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). La maggior parte dei ricoveri per infezioni da VRS si verifica in neonati a termine sani. Ad oggi non sono disponibili anticorpi o vaccini registrati per la protezione di questi neonati dalle infezioni causate dal VRS. Palivizumab è infatti autorizzato per l'uso nei neonati a più alto rischio di malattia da VRS grave, compresi i neonati nati pretermine (età gestazionale ≤ 35 settimane) e di età inferiore a 6 mesi all'inizio della stagione epidemica e nei bambini di età inferiore ai 2 anni con malattia polmonare cronica o cardiopatia congenita emodinamicamente significativa. Nirsevimab è un anticorpo monoclonale progettato per proteggere, con una singola dose, tutti i neonati nella loro prima stagione di VRS. Si tratta di un anticorpo monoclonale IgG1 umano ricombinante che lega le subunità F1 e F2 della proteina di fusione (F) bloccandola nella conformazione di prefusione, per ostacolare l'ingresso del virus nella cellula ospite. Una singola dose somministrata prima della stagione epidemica del VRS si è dimostrata efficace nella protezione di neonati pretermine sani (nati a un'età gestazionale compresa tra 29 e < 35 settimane) contro le infezioni del tratto respiratorio inferiore da VRS, con un profilo di sicurezza favorevole (Griffin MP., *et al.* N. Engl. J Med. 2020;383:415-25). La sicurezza e la tollerabilità di Nirsevimab rispetto a Palivizumab sono state valutate nello studio di fase 2/3 MEDLEY, che ha dimostrato che Nirsevimab ha un profilo di sicurezza e tollerabilità simile a quello di Palivizumab, quando somministrato a bambini con cardiopatia congenita, malattia polmonare cronica e prematuri (età gestazionale ≤ 35 settimane) esposti per la prima volta al VRS (Domachowske J., *et al.* N. Engl. J Med. 2022;386:892-894). In vista della necessità di un ampio approccio di immunizzazione per contribuire a mitigare il sostanziale onere globale che il VRS impone anche ai neonati sani a termine, è stato recentemente condotto in 21 Paesi lo studio MELODY, un trial di fase 3 randomizzato controllato, confrontato con placebo (Hammit LL., *et al.* N Engl. J Med. 2022;386:837-846).

Lo studio clinico

Obiettivi:

valutare la riduzione dell'incidenza delle infezioni del tratto respiratorio inferiore da VRS che necessitano di assistenza medica, in neonati sani nati a termine e late-preterm nella loro prima stagione di VRS.

Metodi:

Tra luglio 2019 e febbraio 2021, 1.490 neonati sani, nati a termine e pretermine (età gestazionale ≥ 35 settimane) sono stati randomizzati (2:1) a ricevere una singola iniezione intramuscolare di Nirsevimab, da 50 mg (nei neonati di peso < 5 kg) o 100 mg (nei neonati di peso ≥ 5 kg), o placebo. Lo studio ha avuto una durata di follow-up fino a 150 giorni dopo la somministrazione.

Risultati:

994 neonati sono stati assegnati al gruppo Nirsevimab e 496 al gruppo placebo. Infezioni del tratto respiratorio inferiore da VRS che hanno necessitato di assistenza medica si sono verificate in 12 neonati (1,2%) nel gruppo Nirsevimab e in 25 neonati (5%) nel gruppo placebo; questi risultati corrispondono a un'efficacia del 74,5% (95% CI, 49,6-87,1; $p < 0,001$) per Nirsevimab. L'ospedalizzazione

per infezioni del tratto respiratorio inferiore da VRS si è verificata in 6 neonati (0,6%) nel gruppo Nirsevimab e in 8 neonati (1,6%) nel gruppo placebo (efficacia: 62,1%; 95% CI, -8,6-86,8; p=0,07). Eventi avversi gravi sono stati segnalati in 67 bambini (6,8%) che hanno ricevuto Nirsevimab e in 36 bambini (7,3%) che hanno ricevuto placebo. Le misure di salute pubblica globale messe in atto per arginare l'infezione da SARS-CoV-2 avevano ridotto la circolazione di tutti i virus respiratori, compreso il VRS, al momento dell'inclusione dei neonati nello studio. Pertanto, altri 1.500 neonati saranno inclusi nello studio per fornire ulteriori informazioni sulla sicurezza.

Conclusioni:

Una singola iniezione di Nirsevimab somministrata prima della stagione epidemica del VRS è efficace nella protezione di neonati sani a termine e neonati late-preterm contro le infezioni del tratto respiratorio inferiore da VRS che richiedono assistenza medica.

Take home message

Nirsevimab è il primo anticorpo monoclonale in grado di offrire una protezione efficace nei confronti del VRS a tutti i neonati, rappresentando un potenziale cambiamento paradigmatico nell'approccio a questo patogeno.