



## Comentario del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría a Evidencias en Pediatría sobre nirsevimab

Abián Montesdeoca Melián<sup>a</sup>, Irene Rivero Calle<sup>b</sup>

Publicado en Internet:  
26-julio-2023

Abián Montesdeoca Melián:  
abian1976@gmail.com

<sup>a</sup>Pediatra. CS Guanarteme. Las Palmas de Gran Canaria. España. Miembro del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría • <sup>b</sup>Servicio de Pediatría. Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela. España. Miembro del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría.

### Resumen

La bronquiolitis sigue siendo un problema de salud de primer orden en nuestro país, pues genera anualmente miles de consultas en Atención Primaria, colapso en las plantas de hospitalización y cuidados intensivos pediátricos y costes millonarios al Sistema Nacional de Salud. Su interés es máximo, además, porque la mayoría de los que requerirán ingreso hospitalario serán lactantes sanos, sin ningún tipo de factor de riesgo conocido. La altísima incidencia de la enfermedad y la ausencia de un tratamiento específico hace que los pediatras asistamos impasibles a esta epidemia anual, sin poder ofrecer una opción ni preventiva ni terapéutica a nuestros pacientes. En noviembre de 2022, la Agencia Europea de Medicamentos autorizó la comercialización de un anticuerpo monoclonal específico contra la proteína F del virus respiratorio sincitial (VRS), tras los resultados de los ensayos iniciales realizados en más de 3000 lactantes en los que se demostró una eficacia en la prevención de hospitalizaciones por VRS superior al 75%. En mayo de 2023 se comunicaron los resultados preliminares del estudio HARMONIE, llevado a cabo en más de 8000 individuos, representando la primera experiencia en vida real con el uso de nirsevimab y obteniéndose una eficacia superior al 80% en la prevención de hospitalización por bronquiolitis. En este texto se exponen los argumentos del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría que sustentan la recomendación que hizo este organismo para su uso sistemático en recién nacidos y lactantes menores de 6 meses en España.

### Palabras clave:

- Bronquiolitis
- Nirsevimab
- Virus respiratorio sincitial

### Abstract

Bronchiolitis continues to be a major health problem in Spain, as it generates thousands of consultations in primary care every year, a backlog in paediatric hospitalisation and intensive care wards, and millions in costs to the National Health System. Most of those who require hospital admission are healthy infants, without any known risk factor. The very high incidence of the disease and the absence of a specific treatment means that paediatricians are impassive in the face of this annual epidemic, unable to offer our patients either a preventive or therapeutic option. In November 2022, the European Medicines Agency granted marketing authorisation for a monoclonal antibody specific against respiratory syncytial virus (RSV) F protein, following results from initial trials in more than 3,000 infants that demonstrated greater than 75% efficacy in preventing RSV hospitalisations. Preliminary results from the HARMONIE study, conducted in over 8000 individuals, were reported in May 2023, representing the first real-life experience with the use of nirsevimab and showing greater than 80% efficacy in preventing hospitalisations for bronchiolitis. This text presents the arguments of the Vaccine Advisory Committee of the Spanish Association of Paediatrics to support the recommendation made by this group for its routine use in newborns and infants under 6 months of age in Spain.

### Key words:

- Respiratory syncytial virus
- Bronchiolitis
- Nirsevimab

Este artículo se publica simultáneamente con la revista electrónica *Evidencias en Pediatría* ([www.evidenciasenpediatria.es](http://www.evidenciasenpediatria.es)).

**Cómo citar este artículo:** Montesdeoca Melián A, Rivero Calle I. Comentario del Comité Asesor de Vacunas de la Asociación Española de Pediatría a Evidencias en Pediatría sobre nirsevimab. *Rev Pediatr Aten Primaria*. 2023;25:309-12.

## CONSULTA DEL DÍA SIGUIENTE (CONTINUACIÓN DEL ESCENARIO CLÍNICO)<sup>1</sup>

Tras la conversación de ayer, la madre le ha estado dando vueltas al asunto. Las medidas generales recomendadas para la prevención de las infecciones respiratorias le parecen difíciles de cumplir habiendo un niño de 2 años en casa. Durante la pandemia, se esforzaron por cumplir medidas preventivas cuando los miembros de la familia fueron contagiándose de COVID-19, pero lo hicieron por la recomendación que se hacía desde las autoridades sanitarias y por el alto compromiso de la sociedad. Parece difícil que el hermanito vaya a guardar la distancia interpersonal con la recién llegada o que utilice en casa una mascarilla FFP-2 cuando vuelva de la guardería con su enésimo catarro que bien podría ser provocado por una reinfección por VRS. Por otra parte, recuerda con horror el ingreso del primer hijo, cuando tuvo que pedir un permiso sin sueldo en el trabajo o cuando el médico internista que ingresó al abuelo le dijo que padecía una neumonía bilateral por VRS, probablemente como consecuencia de la transmisión intrafamiliar del virus. Además, desearía no verse con su nueva hija como con el hermano, que tras el ingreso por bronquiolitis se quedó con una tendencia a presentar sibilancias recurrentes con cada catarro. De hecho, está pensando en trasladarse a vivir el próximo otoño-invierno a una de las regiones que ya han anunciado que administrarán nirsevimab de forma sistemática.

El estudio BARI<sup>2</sup> cuantifica el coste derivado de infección de vías respiratorias bajas (IVRB) por virus respiratorio sincitial (VRS) en lactantes en España, pero sin incluir costes indirectos menos visibles (absentismo laboral de los padres, contagios nosocomiales, menor uso de antibióticos, lucha contra la inequidad en salud). La bronquiolitis es la primera causa de ingreso hospitalario en el primer año de vida en España y a los 2 años, prácticamente el 100% de los niños la habrá padecido. Cada temporada de VRS asistimos al colapso en las consultas de Atención Primaria y en plantas de hospitalización pediátricas, hecho que, sin ninguna intervención

nueva, se repetirá cada año, una vez recuperada la estacionalidad del virus tras la pandemia<sup>3</sup>. En el estudio BARI más del 96% de menores de 2 años que sufrieron una IVRB por VRS consultaron varias veces al pediatra y un 60% a las urgencias hospitalarias.

Las medidas generales de prevención de contagio de infecciones respiratorias (distancia interpersonal, uso de mascarillas, higiene frecuente de manos, ventilación de estancias cerradas) son difíciles de cumplir en domicilios en los que los lactantes cohabitan con hermanos menores de 5 años, principal fuente de contagio intrafamiliar. Por si fuera poco, las recomendaciones actuales de tratamiento de la bronquiolitis se reducen a lavados nasales, analgésicos e hidratación. Ninguna medida terapéutica específica (salbutamol, suero salino hipertónico, adrenalina nebulizada, corticoides, antibióticos, mucolíticos) ha demostrado hacer variar la probabilidad de ingreso hospitalario por bronquiolitis. Esto hace que el uso de una medida preventiva, segura y –de forma preliminar pero firme– eficaz para luchar contra esta lacra, se convierta en una necesidad urgente para nuestra sociedad.

El estudio HARMONIE<sup>4</sup>, representa una experiencia en la vida real del uso de nirsevimab en lactantes menores de 12 meses nacidos con más de 29 semanas de gestación. Resultados preliminares tras reclutar aproximadamente 8000 lactantes en diversos países europeos (comunicados recientemente en la 41 Reunión Anual de la Sociedad Europea de Enfermedades Infecciosas Pediátricas, celebrada en Lisboa)<sup>5</sup> evidencian una eficacia a los 180 días del 83,21% (intervalo de confianza del 95% [IC 95]: 67,77 a 92,04) para prevenir hospitalizaciones por VRS; del 75,71% (IC 95: 32,75 a 92,91) frente a hospitalizaciones de casos graves por VRS y del 58,04% (IC 95: 39,69 a 71,19) para hospitalizaciones por IVRB de cualquier causa. El perfil de seguridad ha sido favorable y consistente con los datos ya presentados en estudios pivotaes<sup>6-8</sup>. Estos excelentes resultados no pueden ser ignorados a la espera de ser publicados, pues cada temporada la bronquiolitis representa un sufrimiento social y unos costes al sistema sanitario que ameritan de la implantación de una medida actualmente dis-

ponible y autorizada por la Agencia Europea de Medicamentos (EMA). Esta agencia, garante de la seguridad de productos sanitarios de uso en Europa, ya se ha pronunciado favorablemente sobre la utilización de nirsevimab en neonatos y lactantes<sup>9</sup>. Dudar de la seguridad de este producto una vez que la EMA ha autorizado su uso no tiene razón de ser, teniendo en cuenta además que los fallecimientos en el grupo de tratamiento del estudio MELODY no tuvieron relación temporal ni existe plausibilidad biológica que los relacione con la administración de un anticuerpo monoclonal específico para una región de la proteína F del VRS.

La otra medida comentada<sup>10</sup>, la vacunación de embarazadas con un preparado de proteína pre-F, no tiene aún autorización de la EMA y su eficacia, aunque difícilmente comparable, parece menor que la obtenida con nirsevimab, implicará coberturas previsiblemente inferiores a las de neonatos y lactantes, y puede dejar sin protección a un porcentaje de recién nacidos pretérmino. De todas formas, supondrá un instrumento más para la lucha contra esta enfermedad que deberá ser evaluada adecuadamente por los organismos pertinentes de Salud Pública.

En cuanto al uso de nirsevimab exclusivamente en población de alto riesgo, como se hace con palivizumab actualmente, conllevará un beneficio para esta población concreta, pero no habrá un impacto en ingresos por bronquiolitis, pues la mayoría de ellos se producen en lactantes sanos<sup>11</sup>.

Nirsevimab ya está aquí, sus datos de seguridad y eficacia son esperanzadores. Tanto es así que varias comunidades autónomas ya han anunciado su uso sistemático en el próximo otoño-invierno (Andalucía, Asturias, Cataluña, Galicia y Madrid) y

otros países como Reino Unido ya lo contemplan como opción para la prevención de ingresos por IRVB en recién nacidos y lactantes sanos<sup>12</sup>.

La pregunta es: ¿seremos los pediatras españoles los que nos ceguemos a la evidencia que ebulle desde todos los ámbitos y nos resistiremos a aceptar el uso de nirsevimab, un producto avalado por la EMA, con la eterna y rancia excusa de que no tenemos certeza absoluta de su efectividad, colocándonos de nuevo en el vagón de cola de la política de inmunizaciones de Europa? Desde el CAV-AEP creemos que no es de recibo esperar más para recomendar sistemáticamente su uso en lactantes menores de 12 meses que viven en España cuando es cuestión de tiempo que demuestre el valor que ya reflejan los estudios actualmente disponibles.

## CONFLICTO DE INTERESES

AMM declara no presentar conflictos de intereses en relación con la preparación y publicación de este artículo. IRC ha colaborado en actividades docentes subvencionadas por GlaxoSmithKline, MSD, Pfizer y Sanofi Pasteur, como investigadora en ensayos clínicos de vacunas de Abbot, Astrazeneca, Enanta, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, Medimmune, Merck, Moderna, MSD, Novavax, Pfizer, Reviral, Roche, Sanofi Pasteur y Seqirus; y como consultora en Advisory Board de GlaxoSmithKline, MSD, Pfizer y Sanofi.

## RESPONSABILIDAD DE LOS AUTORES

Todos los autores han contribuido de forma equivalente en la elaboración del manuscrito publicado.

## ABREVIATURAS

**EMA:** Agencia Europea de Medicamentos • **IC:** intervalo de confianza • **IVRB:** infección de vías respiratorias bajas • **VRS:** virus respiratorio sincitial.

## BIBLIOGRAFÍA

- 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.
- Martinón-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.
- Vigilancia centinela de Infección Respiratoria Aguda en Atención Primaria (IRAs) y en Hospitales (IRAG) en

- España. Gripe, COVID-19 y otros virus respiratorios. En: Instituto de Salud Carlos III. Semana 13/2023. N.º 125 [en línea] [consultado el 12/06/2023]. Disponible en [www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Informes%20semanales/Temporada\\_2022-23/Informe%20semanal\\_SiVIRA\\_132023.pdf](http://www.isciii.es/QueHacemos/Servicios/VigilanciaSaludPublicaRENAVE/EnfermedadesTransmisibles/Documents/GRIPE/Informes%20semanales/Temporada_2022-23/Informe%20semanal_SiVIRA_132023.pdf)
4. A Phase IIIb Randomized Open-label Study of Nirsevimab (Versus no Intervention) in Preventing Hospitalizations Due to Respiratory Syncytial Virus in Infants (HARMONIE). En: ClinicalTrials.gov. Identifier (NCT number): NCT05437510 [en línea] [consultado el 12/06/2023]. Disponible en <https://classic.clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT05437510>
  5. Drysdale SB. Efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection hospitalization in infants: preliminary data from the HARMONIE phase 3b trial. Presented on the 41st Annual Meeting of the European Society For Paediatric Infectious Diseases. Lisbon 8-12 May 2023.
  6. Hammit LI, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, *et al.* Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med.* 2022;386:837-46.
  7. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, *et al.* Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med.* 2023;388(16):1533-4.
  8. 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):415-25.
  9. Beyfortus (nirsevimab): An overview of Beyfortus and why it is authorised in the EU. EMA/776857/2022. En: European Medicines Agency [en línea] [consultado el 12/06/2023]. Disponible en [www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus](http://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus)
  10. 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(16):1451-64.
  11. Wildenbeest JG, Billard MN, Zuurbier RP, Korsten K, Langedijk AC, Van de Ven PM, *et al.* The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study. *Lancet Respir Med.* 2023;11:341-353.
  12. Independent report: Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme: JCVI advice; 2023. En: Department of Health and Social Care of United Kingdom [en línea] [consultado el 12/06/2023]. Disponible en [www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023](http://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023)