Nirsevimab
en enfermedad por virus respiratorio sincitial

▼BEYFORTUS® *(Astrazeneca)*

Carlos Fernández Moriano
Editor científico y coordinador de *Panorama Actual del Medicamento*. Email: cfmoriano@redfarma.org.

Fernández Moriano C. Nirsevimab (Beyfortus®) en enfermedad por virus respiratorio sincitial. Panorama Actual Med. 2023; 47(467): 1057-1064

Resumen

Nirsevimab es un novedoso anticuerpo monoclonal humano recombinante que presenta una actividad de larga duración neutralizante de la conformación prefusión de la proteína F del VRS. Se une a un epítopo altamente conservado en el sitio antigénico zero Ø de la estructura cuaternaria de la proteína de prefusión (lugar de unión distinto al de palivizumab, con el que no se superpone), de forma que inhibe el paso esencial de fusión de membrana en el proceso de entrada viral, neutralizando el virus y bloqueando la fusión célula-célula, aunque no inhibe como tal la adhesión de los viriones a las células. El medicamento ha sido aprobado para su uso, siguiendo las recomendaciones oficiales, con el objetivo de la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores producida por el virus respiratorio sincitial en neonatos y lactantes durante su primera temporada del VRS.

La eficacia del fármaco –ajustada según peso– ha sido contrastada en dos ensayos pivotales de diseño multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo, que han incluido, respectivamente, lactantes moderadamente o muy prematuros (edad gestacional de al menos 29 semanas) y lactantes nacidos a término o prematuros tardíos, expuestos a su primera temporada del VRS. En el primero de ellos (N= 1453, mayoría con edad gestacional entre 32 y 35 semanas), los resultados tras 5 meses de seguimiento revelaron una eficacia del 70% de nirsevimab vs. placebo frente a la infección de las vías respiratorias bajas por VRS atendida médicamente (variable primaria), alcanzando significación estadística. Esa protección aumenta hasta el 78% para los casos que requieren hospitalización y hasta el 88% para los que, además, requerían aporte adicional de O_2 líquidos intravenosos. Por su parte, en el segundo de los estudios (N= 1490, mayoritariamente con edad gestacional > 37 semanas) se halló una eficacia del 75% frente a las infecciones que requerían atención médica a los 5 meses, siendo este resultado estadísticamente significativo. Un análisis con una mayor muestra de pacientes de este último estudio (N= 3012) tuvo resultados más reveladores, con una reducción vs. placebo del 76% del riesgo relativo de infección atendida médicamente, del 77% en las que requerían hospitalización y del 79% en los casos muy graves. La eficacia protectora del fármaco se muestra consistente en los distintos subgrupos de pacientes, con independencia de factores como edad gestacional, sexo o raza de los niños.

Se dispone de una comparación directa con palivizumab en un ensayo controlado de fase 2/3 que enroló pacientes (N= 925) con mayor riesgo de enfermedad grave, incluidos los extremadamente prematuros y aquellos con enfermedad pulmonar crónica o cardiopatía congénita. Sus hallazgos apuntan a una reducción del riesgo de incidencia de infección por VRS atendida médicamente del 40% con nirsevimab en los primeros 5 meses (0,6% vs. 1,0% con palivizumab).

El análisis de la seguridad no ha revelado ningún hallazgo particularmente preocupante, con un perfil comparable a palivizumab en lactantes a término y en prematuros de EG ≥ 29 semanas. Los eventos adversos relacionados con el tratamiento fueron muy escasos (1,6% vs. 1,8%). La reacción adversa más frecuente fue la erupción de intensidad leve a moderada (0,7%) que se produce en los 14 días posteriores a la dosis. Además, se notificaron algunos casos de fiebre (0,6%) y reacción en el lugar de la inyección (0,4%), ambos dentro de los 7 días posteriores a la dosis.

En definitiva, pese a tener un mecanismo de acción similar al de palivizumab, nirsevimab puede cambiar el paradigma en el manejo estándar de la enfermedad por VRS y transformar la prevención de esta infección, al menos hasta que se disponga de una vacuna segura y eficaz, lo cual parece cercano en el tiempo. A inicios de octubre de 2023 se están realizando amplias campañas de inmunización pasiva en diversas Comunidades Autónomas con este fármaco, y se prevé que pueda minimizar el impacto de la enfermedad por VRS en la población pediátrica, reduciendo sustancialmente la carga sanitaria y socio-económica asociada a esta infección.

Aspectos fisiopatológicos

La infección por el **virus respiratorio sincitial** (en adelante, **VRS**) es una enfermedad vírica de las vías respiratorias inferiores que afecta esencialmente a lactantes y niños pequeños, siendo la causa más frecuente de neumonía y bronquiolitis en niños menores de 2 años y también posible responsable de enfermedad respiratoria en adultos inmunodeficientes y en ancianos. Constituye, sin lugar a duda, un importante problema de salud pública.

El VRS se encuadra taxonómicamente dentro el género *Orthopneumovirus*, que pertenece a la familia *Paramyxoviridae*. Es un virus ARN que consta de genoma viral (ARN de cadena sencilla con 10 genes que codifican 11 proteínas, 8 de ellas estructurales), nucleocápside y una envoltura lipídica donde se anclan 2 proteínas de membrana: la glicoproteína G, que determina las cepas o subtipos A y B del virus y es responsable de la adhesión a las células ciliadas de las vías respiratorias y a las células planas de los alvéolos pulmonares; y la glicoproteína F, responsable de la fusión de las membranas virales a las celulares para que el virus penetre y como consecuencia destruya las células, dando como resultado los característicos sincitios (grandes masas protoplasmáticas con los restos de los núcleos celulares que pertenecían a las células intactas).

Las proteínas F y G inducen anticuerpos neutralizantes, si bien la F es la diana preferida para el desarrollo de vacunas, anticuerpos monoclonales y antivirales, porque varía muy poco entre los subtipos del VRS y porque provoca la producción de altas concentraciones de anticuerpos neutralizantes debido a sus 6 sitios antigénicos (≥ 90% de los anticuerpos se dirigen contra esta proteína). En el proceso de infección celular, la glicoproteína F adopta dos formas diferentes. Antes de fusionarse, el virus presenta una forma fusiforme y tiene la mayoría de las proteínas F en forma prefusión (pre-F), exponiendo los sitios antigénicos más sensibles al reconocimiento por parte de las inmunoglobulinas (los anticuerpos que se unen a la proteína en esta conformación son los más potentes, tanto en términos de neutralización como de avidez, lo que resalta su interés en el desarrollo de estrategias de inmunización). Una vez que el virus se ha fusionado, se redondea, y las proteínas F en su mayoría cambian su forma a posfusión (pos-F), donde dejan de exponer los sitios antigénicos superiores, y ya no volverán a la conformación anterior.

Según se ha sugerido, el VRS es uno de los principales agentes productores de infección respiratoria a nivel mundial, y una de las principales causas de muerte dentro de ese tipo de infecciones, junto al neumococo y *Haemophilus influenzae* tipo b, gripe y SARS-CoV-2. La infección por VRS sigue un marcado patrón estacional, con una incidencia máxima en el hemisferio norte entre noviembre y marzo y un pico máximo en diciembre y enero. Las infecciones por VRS del subgrupo A tienen una mayor incidencia y transmisibilidad que las del grupo B, aunque ambos son detectables durante la misma temporada epidémica.

Si bien el VRS afecta a todas las edades, el 60% de los menores de 1 año y casi el 100% de los menores de 2 años padecen la enfermedad, en ocasiones más de una vez en la misma temporada. Se estima que cada año se producen unos 33 millones de casos en niños menores de 5 años, 3 millones de hospitalizaciones y casi 100 000 fallecimientos en todo el mundo (el 99% de estas muertes se producen en países en vías de desarrollo). Es la segunda causa de muerte infecciosa en el mundo en niños de 1 a 12 meses después del paludismo. Los lactantes más pequeños, sobre todo entre las 6 semanas y los 6 meses de vida, sufren las formas más graves con mayor frecuencia.

En Europa[1], la infección por VRS es también la causa principal de hospitalización pediátrica en periodos epidémicos (un riesgo de hospitalización hasta 16 veces mayor que en caso de gripe): el 70% de las hospitalizaciones por bronquiolitis se deben al VRS y uno de cada 56 niños de menos de 2 años sufre un ingreso hospitalario por esta infección. La presencia de anticuerpos no protege contra la infección o la reinfección[2](-de hecho, una característica típica del VRS es su capacidad para infectar a pesar de la presencia de anticuerpos maternos recibidos a través de la placenta), pero sí contra las formas graves de la enfermedad. Se cree que la modificación antigénica de las glucoproteínas de la envoltura viral juega un papel importante en la incapacidad del sistema inmunitario para evitar las infecciones.

Además, cada vez hay más evidencia respecto a su impacto en la población adulta, especialmente en mayores de 65 años, donde el VRS es

1 En un estudio llevado a cabo en España entre los años 2004 y 2012 se observó que más del 98% de las hospitalizaciones ocurrieron en menores de 3 meses sin factores de riesgo, si bien la presencia de algunos antecedentes como prematuridad, enfermedad pulmonar crónica, síndrome de Down, cardiopatía congénita o enfermedad neuromuscular, se asoció con una mayor mortalidad intrahospitalaria. En otro trabajo español recientemente publicado (estudio BARI) se concluyó que el coste sanitario directo medio por caso atendido médicamente por VRS fue de 3362 euros en el primer año de vida, 3252 euros en el segundo y 3514 euros entre los 2 y los 5 años, debido sobre todo a la hospitalización.

2 A los 5 años alrededor del 70% de los niños presentan anticuerpos séricos frente al VRS y, a pesar de ello, las infecciones continúan apareciendo en todas las edades. La enfermedad observada en lactantes menores de 6 meses, a pesar de disponer de anticuerpos maternos, está en esta misma línea de fracaso inmunitario frente al virus.

responsable de aproximadamente 1,5 millones de episodios de infección respiratoria de vías bajas en Europa. En Estados Unidos, se calcula que cada año son hospitalizados entre 60 000 y 120 000 mayores y entre 6000 y 10 000 mueren debido a una infección por VRS. Por tanto, ser mayor de 65 años o padecer enfermedad pulmonar o cardiaca crónica, así como el estar inmunodeprimido, son factores de riesgo ante las derivas más graves de la patología.

Debido a las medidas implementadas para la contención de la pandemia por COVID-19, en la temporada de otoño-invierno 2020-2021 apenas se detectaron casos de VRS en los dos hemisferios; sin embargo, tras la relajación de las medidas preventivas de contagio, se vieron epidemias más o menos importantes de VRS en los meses cálidos, fuera del patrón estacional, algo llamativo para la comunidad científica. Así, el ECDC (Centro Europeo para la Prevención y el Control de Enfermedades) publicó el pasado el 12 de diciembre de 2022 un documento de evaluación de riesgos, alertando de un más que posible e importante aumento en la presión asistencial sobre los sistemas de salud debido al aumento en las hospitalizaciones pediátricas por VRS desde finales de octubre de 2022, siendo la incidencia mayor y de aparición más temprana que en el periodo previo a la pandemia.

Con respecto al curso clínico, es preciso subrayar que el periodo de incubación de la enfermedad es de 4 a 5 días. En muchos casos –más entre niños mayores y adultos– solo se desarrolla un cuadro de infección de las vías superiores, similar a un resfriado común, e incluso la infección puede pasar inadvertida; esos casos probablemente no precisarán de ningún tratamiento. Pero en hasta el 40% de los casos en lactantes, la infección progresa hacia las vías respiratorias inferiores y provoca bronquitis, bronquiolitis y neumonía, requiriendo hospitalización y una estrecha observación para garantizar una respiración adecuada. La enfermedad en los lactantes puede durar entre 7 y 12 días, pudiendo ser especialmente grave en niños inmunodeficientes, prematuros o si existen malformaciones congénitas cardiacas o displasia broncopulmonar, en quienes suele ser frecuente la hipoxemia, hasta el punto de requerir la administración suplementaria de oxígeno. La infección por VRS es responsable de una importante proporción (≈15%) de los ingresos hospitalarios por exacerbación aguda de bronquitis crónica, también en adultos, pudiendo implicar la necesidad de asistencia respiratoria.

Para comprender bien el impacto sanitario y socioeconómico de la infección por VRS se debe considerar que, adicionalmente a la carga de hospitalización, la carga sanitaria en el ámbito extrahospitalario es considerable y abarca fundamentalmente todo el primer año de vida de los niños: la enfermedad tratada en el ámbito ambulatorio es casi tan grave como la observada en hospitales, con respiración dificultosa en el 73-85% de los niños que visitan consulta pediátrica o urgencias. Un estudio realizado en EE.UU. estimó que el VRS representa el 18% de las visitas a urgencias y el 15% de las visitas ambulatorias por infecciones respiratorias agudas en niños < 5 años de edad durante la temporada del VRS, y otro en Inglaterra con niños de ese rango de edad vio que hasta el 16% de todas las consultas a médicos generales por enfermedades respiratorias agudas durante todo el año se atribuyeron al VRS. Con ello, los costes socioeconómicos de la infección pediátrica por VRS en la productividad familiar y laboral también son muy notables: por ejemplo, un trabajo cifró entre el 49% y el 73% el absentismo laboral medio de los padres de niños menores de 1 año hospitalizados por VRS en Canadá, Finlandia y EE.UU., alcanzando el deterioro laboral general el 78% y el 81% (EMA, 2022).

Hasta hace unos años, el único **tratamiento** eficaz disponible para la infección por VRS era el antiviral ribavirina, usado en forma de aerosol en aplicación continua (12-20 h al día, durante 3-7 días). No tiene indicación específica autorizada en España, pero se vio que en muchos casos consigue mejorar la oxigenación y reducir la duración de la enfermedad en casos graves.

Con fines de profilaxis, en el año 2000 se comercializó por primera vez en nuestro país **palivizumab**: un anticuerpo monoclonal de tipo IgG1 humanizado dirigido frente a un epítopo en el sitio antigénico A de la proteína de fusión F del VRS (se une a ella tanto en la conformación prefusión como posfusión) que tiene una actividad inhibitoria de la fusión celular y es un potente neutralizante frente a cepas virales A y B. En la actualidad está autorizado para la prevención de las enfermedades graves del tracto respiratorio inferior que requieren hospitalización provocadas por el VRS en niños con alto riesgo de enfermedad por VRS: nacidos a las 35 semanas o menos de gestación y menores de 6 meses de edad al inicio de la estación de riesgo de infección por VRS; menores de 2 años de edad que hayan requerido tratamiento para la displasia broncopulmonar durante los últimos 6 meses; y menores de 2 años de edad y con cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. Requiere una administración intramuscular al mes, dosificada según el peso del paciente (15 mg/kg), durante los periodos previstos en que exista riesgo de infección por VRS.

Acción y mecanismo

Nirsevimab es un novedoso anticuerpo monoclonal humano recombinante que presenta una actividad de larga duración neutralizante de la conformación prefusión de la proteína F del VRS. Se une a un epítopo altamente conservado en el sitio antigénico zero Ø de la estructura cuaternaria de la proteína de prefusión (lugar de unión distinto al de palivizumab, con el que no se superpone), de forma que inhibe el paso esencial de fusión de membrana en el proceso de entrada viral, neutralizando el virus y bloqueando la fusión célula-célula, aunque no inhibe como tal la adhesión de los viriones a las células. El medicamento ha sido aprobado para su uso, siguiendo las recomendaciones oficiales, con el objetivo de la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores producida por el virus respiratorio sincitial en neonatos y lactantes durante su primera temporada del VRS.

Los estudios celulares *in vitro* realizados durante su desarrollo preclínico han permitido demostrar que nirsevimab se une con alta afinidad tanto a las cepas del subtipo A como del B del VRS (constantes de disociación –Kd– de 0,12 nM y 1,22 nM, respectivamente), y muestra una actividad neutralizante hacia ellas que es equivalente en comparación con los anticuerpos monoclonales parentales IG7 e IG7-TM, que tienen la región Fc modificada para reducir la unión a FcR y la función efectora; eso sugiere que la protección frente a la infección por VRS depende de la actividad de neutralización en lugar de la función efectora mediada por Fc (AEMPS, 2022). No obstante, el fármaco retiene capacidad de unión a los receptores Fc humanos, por lo que se espera que también exhiba las funciones efectoras mediadas por Fc, tales como la activación del complemento, la mediación de la fagocitosis o la citotoxicidad mediada por anticuerpos hacia células infectadas por el virus, entre otras.

En cuanto al riesgo de resistencias, en cultivos celulares se han detectado ciertas variantes virales de los dos subtipos –A y B– que escapan a la actividad neutralizante del anticuerpo, todas asociadas a sustituciones en el sitio de unión a nirsevimab (aminoácidos 62-69 y 196-212) y que reducen la afinidad de unión a la proteína VRS F, disminuyendo notablemente la susceptibilidad de los virus (desde 100 hasta > 90 000 veces). En solo uno de los ensayos clínicos pivotales se detectaron, a partir de pacientes tratados con nirsevimab, dos casos de aislados virales (del subtipo B en particular) con sustituciones asociadas a resistencia al fármaco. En cambio, se ha visto que nirsevimab retiene actividad frente al VRS recombinante que alberga sustituciones asociadas a resistencia a palivizumab identificadas en estudios de epidemiología molecular y frente a variantes de escape a la neutralización de palivizumab.

Aspectos moleculares

Nirsevimab es un anticuerpo monoclonal completamente humano y recombinante (producido en células de ovario de hámster chino mediante tecnología de ARN recombinante) de tipo IgG1κ, que se aisló originariamente de células B de memoria obtenidas de donantes humanos. La molécula se compone de dos cadenas pesadas idénticas entre sí y dos cadenas ligeras también iguales, y ha sido modificada con una sustitución de 9 aminoácidos para incrementar su afinidad por la proteína F y reducir la antigenicidad, y otra de 3 aminoácidos en la región Fc, que busca potenciar su afinidad hacia el receptor Fc neonatal y, con ello, prolongar su semivida plasmática (permite el rescate del anticuerpo y su reciclaje de la degradación lisosomal). Contiene un único sitio de N-glicosilación en cada cadena pesada, localizado en el dominio CH2 de la región constante Fc (asparagina en posición 306), de modo que el peso molecular total del fármaco es de aproximadamente 150 KDa.

Eficacia y seguridad clínicas

La eficacia y seguridad clínicas de nirsevimab por vía intramuscular a la dosis aprobada (administración única de 50 o 100 mg para lactantes con peso de < 5 kg o ≥ 5 kg, respectivamente) han sido adecuadamente contrastadas en dos ensayos pivotales de similar diseño –aleatorizados (2:1), controlados con placebo, doble ciego y multicéntricos–, uno de fase 2b (**estudio D5290c0003**) y otro de fase 3 (**estudio MELODY**). En ellos se investigó el uso del fármaco en la prevención de la infección respiratoria de las vías bajas por VRS atendida médicamente en lactantes a término

y prematuros (edad gestacional de al menos 29 semanas) que se exponen a su primera temporada del VRS. Se excluyeron lactantes con antecedentes de enfermedad pulmonar crónica (displasia broncopulmonar) o cardiopatía congénita con complicaciones.

Las características demográficas y clínicas basales estuvieron bien balanceadas y fueron comparables entre los brazos de tratamiento de nirsevimab y de placebo en ambos estudios. El primero enroló a 1453 lactantes muy prematuros y moderadamente prematuros, de los cuales un 20% tenía una edad gestacional entre 29 y 32 semanas y el 80% entre 32 y 35 semanas; un 17% tenía ≤ 1 mes de edad, el 36% tenía entre 1 y 3 meses y el 33% tenía entre 3 y 6 meses; un 52% eran varones, un 72% de raza blanca y un 60% pesaba < 5 kg (17% incluso < 2,5 kg). El perfil de los 1490 pacientes incluidos en el ensayo MELODY era distinto: lactantes a término y prematuros tardíos de edad gestacional superior a 35 semanas, de los cuales hasta el 86% habían sido gestados durante ≥ 37 semanas; un 25% eran menores de 1 mes, un 33% tenía entre 1 y 3 meses de edad y otro 32%, entre 3 y 6 meses; un 52% eran varones, un 54% de raza blanca y un 28% de origen africano, y un 40% pesaba menos de 5 kg.

La variable primaria de eficacia, igual en los dos estudios, fue la incidencia de infección de las vías respiratorias inferiores[3] –bronquiolitis o neumonía– por VRS atendidas médicamente (incluida la hospitalización) y con confirmación microbiológica por PCR hasta 150 días después de la administración. Entre las variables secundarias se consideraron la incidencia de hospitalización por dicha infección VRS+ (bien nueva hospitalización o bien empeoramiento del estado respiratorio en un paciente ya ingresado) y la incidencia de casos de infección muy grave (que requería hospitalización y aporte adicional de oxígeno suplementario o líquidos intravenosos).

Los principales resultados de eficacia obtenidos del análisis primario en los estudios pivotales se resumen en la **Tabla 2**, en base a la reducción de riesgo relativo respecto a placebo. Los análisis por subgrupos de la variable primaria muestran que la eficacia de nirsevimab es consistente, con independencia de factores como la edad gestacional, el sexo o la raza. Cabe destacar que se evaluó el grado de severidad entre los ingresados por la infección y se vio que la proporción de sujetos hospitalizados que requirió oxígeno suplementario fue de casi la mitad en el brazo de nirsevimab respecto al grupo control: 44,9% (4/9) vs. 81,0% con placebo (17/21). También se constató una protección importante con el uso del fármaco para la necesidad de presión positiva continua en las vías respiratorias (11,1% vs. 23,8%) y de cánula nasal de alto flujo (0% vs. 28,6%) en los sujetos ingresados en la UCI.

Tras el análisis primario, el estudio MELODY siguió aleatorizando pacien-

Tabla 2. Resultados de eficacia en los estudios pivotales con nirsevimab..

	ESTUDIO D5290C0003 (Griffin *et al.*, 2020)		**ESTUDIO MELODY** (Hammit *et al.*, 2022)	
Perfil de pacientes lactantes	Muy prematuros y moderadamente prematuros (29-35 semanas de gestación)		A término y prematuros tardíos (≥ 35 semanas de gestación)	
Brazo de tratamiento	**Placebo** (n= 484)	**Nirsevimab** (n= 969)	**Placebo** (n= 496)	**Nirsevimab** (n= 994)
VARIABLE PRIMARIA – Eficacia frente a IVRI VRS AM hasta 150 días después de la administración				
Incidencia de casos - % (n)	9,5% (46)	2,6% (25)	5,0% (25)	1,2% (12)
Eficacia ($IC_{95\%}$)	**70,1%*** (52,3-81,2)		**74,5%*** (49,6-87,1)	
VARIABLE SECUNDARIA – Eficacia frente a IVRI VRS AM con hospitalización hasta 150 días después de la administración				
Incidencia de casos - % (n)	4,1% (20)	0,8% (8)	1,6% (8)	0,6% (6)
Eficacia ($IC_{95\%}$)	**78,4%*** (51,9-90,3)		**62,1%** (-8,6-86,8)	
VARIABLE SECUNDARIA – Eficacia frente a IVRI VRS AM muy grave hasta 150 días después de la administración				
Incidencia de casos - % (n)	3,3% (16)	0,4% (4)	1,4% (7)	0,5% (5)
Eficacia ($IC_{95\%}$)	**87,5%** (62,9-95,8)		**64,2%** (-12,1-88,6)	

IVRI VRS AM: infección de vías respiratorias inferiores por VRS atendidas médicamente.

* Controlado para multiplicidad preespecificada; valor de p < 0,001.

3 *La infección respiratoria de vías aéreas bajas* se definió por la confirmación de al menos uno de los hallazgos indicativos en la exploración física (roncos, estertores, crepitaciones o sibilancias) y al menos un signo de gravedad clínica (aumento de la frecuencia respiratoria, hipoxemia, insuficiencia ventilatoria, apnea de nueva aparición, aleteos nasales, retracciones, gruñidos o deshidratación por dificultad respiratoria).

tes hasta un total de 3012 lactantes (2009 tratados con nirsevimab y 1003 con placebo). Con esa mayor muestra, los resultados fueron incluso más significativos de la protección aportada por nirsevimab frente a la enfermedad por VRS: con un seguimiento de 150 días desde la administración, se vio una reducción del riesgo relativo en comparación con placebo del 76,4% ($IC_{95\%}$ 62,3-85,2) en la incidencia de infección atendida médicamente, del 76,8% ($IC_{95\%}$ 49,4-89,4) en la incidencia de infección que requería hospitalización y del 78,6% ($IC_{95\%}$ 48,8-91,0) en la incidencia de infección muy grave.

Por otra parte, se deben citar los resultados de un ensayo de soporte aleatorizado de fase 2/3 (estudio MEDLEY), multicéntrico, doble ciego y controlado por palivizumab[4], que enroló a 925 pacientes lactantes que entraban en su primera temporada de VRS con mayor riesgo de enfermedad grave, esto es, edad gestacional de < 35 semanas y, sobre todo, los extremadamente prematuros (< 29 semanas) y aquellos con enfermedad pulmonar crónica o cardiopatía congénita hemodinámicamente significativa. Si bien ese ensayo evaluó fundamentalmente seguridad y farmacocinética, sus resultados, que permiten la extrapolación de eficacia de nirsevimab, revelan una reducción relativa del riesgo de incidencia de infección por VRS atendida médicamente del 40% en los primeros 5 meses: las tasas de incidencia fueron del 0,6% con nirsevimab (4/616) y del 1,0% en el brazo de palivizumab (3/309) (Domachowske *et al.*, 2022).

Finalmente, la base de datos de **seguridad** incluye los relativos a un total de 2966 lactantes nacidos a término y prematuros (edad gestacional de > 29 semanas) en su primera temporada de VRS que recibieron el nuevo fármaco. En líneas generales, hasta casi 1 año posinyección la tasa de eventos adversos reportados en los grupos de nirsevimab es muy similar a placebo (87% con ambos tratamientos), siendo los más frecuentes con el fármaco las propias infecciones del tracto respiratorio inferior (41,7% vs. 39,7% con placebo) y gastroenteritis (10,8% vs. 9,1%); los calificados como graves fueron menos incidentes con nirsevimab que con placebo (6,8% vs. 7,3%).

La frecuencia de eventos considerados como posiblemente relacionados con el tratamiento fue baja y también menor con el fármaco (1,6% vs. 1,8%); la mayoría fueron leves-moderados en severidad y reflejo de una reactogenicidad leve. Así, la reacción adversa más frecuentemente descrita con la administración de nirsevimab fue la erupción cutánea (0,7%, incluyendo las de tipo macular o maculopapular), que se produjo en los 14 días posteriores a la dosis; además, se notificaron pirexia (0,5%) y reacciones en el lugar de la inyección (0,3%, ninguna grave), tales como dolor, inflamación o edema, dentro de los 7 días posteriores a la dosis. Ninguna de las muertes, reportadas con la misma frecuencia en ambos brazos (0,3%), se consideró relacionada con el tratamiento.

El estudio comparativo con palivizumab muestra un perfil toxicológico muy similar para ambos anticuerpos en lactantes con mayor riesgo de padecer enfermedad grave por VRS, comparable al de lactantes a término y prematuros. Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad para nirsevimab, pero se considera un riesgo bajo, ya que hasta ahora ningún estudio ha revelado casos relevantes de desarrollo de anticuerpos anti-fármaco.

Aspectos innovadores

Nirsevimab es un novedoso anticuerpo monoclonal humano recombinante de segunda generación dirigido frente a la proteína F del virus respiratorio sincitial (VRS) que ha sido modificado para reducir su antigenicidad y prolongar su semivida plasmática. Ha demostrado una actividad neutralizante de larga duración de la conformación prefusión de la proteína F del VRS mediante su afín unión a un epítopo altamente conservado en el sitio antigénico Ø de dicha proteína (sitio de unión distinto al de palivizumab, con el que no se superpone). Así, inhibe el paso esencial de fusión de membrana en el proceso de entrada viral, neutralizando el virus y bloqueando la fusión célula-célula. En base a ello, el medicamento ha sido aprobado para la prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores producida por el VRS en neonatos y lactantes durante su primera temporada de circulación del virus; debe usarse siguiendo las recomendaciones oficiales.

La eficacia del fármaco en su pauta intramuscular monodosis –ajustada según peso– ha sido adecuadamente contrastada en dos ensayos pivotales de adecuado diseño (multicéntrico, doble ciego, aleatorizado y controlado por placebo), que han incluido, respectivamente, lactantes mode-

4 Los lactantes recibieron una dosis intramuscular única de nirsevimab según peso (50 mg o 100 mg según si pesaban < 5 kg o ≥ 5 kg, respectivamente) o 5 dosis intramusculares mensuales de 15 mg/kg de palivizumab.

radamente o muy prematuros (edad gestacional de al menos 29 semanas) y lactantes nacidos a término o prematuros tardíos, expuestos a su primera temporada del VRS.

En el primero de ellos (N= 1453, mayoría de edad gestacional entre 32 y 35 semanas), los resultados tras 5 meses de seguimiento revelaron que la administración de nirsevimab se asocia, en comparación con placebo, con una eficacia protectora del 70% frente a la infección de las vías respiratorias bajas por VRS atendida médicamente (variable primaria), alcanzando significación estadística. Esa protección aumenta hasta el 78% para los casos que requieren hospitalización y hasta el 88% para los que, además, requerían aporte adicional de O2 suplementario o líquidos intravenosos. Por su parte, en el segundo de los estudios (N= 1490, mayoritariamente con edad gestacional > 37 semanas) se halló una eficacia protectora del 75% frente a las infecciones que requerían atención médica a los 5 meses, también una diferencia estadísticamente significativa a favor de nirsevimab. En ese perfil de pacientes de más larga gestación, la protección frente a hospitalización (eficacia del 62%) y frente a infecciones muy graves por VRS (64%) tuvo también una tendencia favorable, pero no alcanzó significación estadística.

De manera interesante, otro análisis con una mayor muestra de pacientes del estudio MELODY (N= 3012 lactantes nacidos a término y prematuros tardíos) tuvo resultados más reveladores: frente a placebo, se veía una reducción del 76% del riesgo relativo de infección atendida médicamente, del 77% en las que requerían hospitalización y del 79% en los casos muy graves. La eficacia protectora del fármaco se muestra consistente en los distintos subgrupos de pacientes, con independencia de factores como edad gestacional, sexo o raza de los niños.

Por otro lado, el perfil toxicológico de nirsevimab, caracterizado por datos de casi 3000 niños, parece relativamente benigno. Hasta casi un año desde la inyección, la incidencia de eventos adversos es muy similar a placebo, incluso más baja en lo referente a eventos graves (6,8% vs. 7,3% con placebo). Son muy escasos los eventos posiblemente relacionados con el tratamiento (1,6% vs. 1,8%), y la práctica totalidad son leves-moderados en severidad, reflejo de una reactogenicidad leve. Con una inmunogenicidad a priori escasamente relevante, la reacción adversa a nirsevimab más frecuente es la erupción cutánea (0,7%), seguida de pirexia (0,5%) y reacciones en el lugar de la inyección (0,3%, como dolor o inflamación), concentradas en los primeros días postadministración.

Se dispone de una comparación directa de nirsevimab con palivizumab en un ensayo controlado de soporte, de fase 2/3 y similar diseño (multicéntrico, doble ciego y aleatorizado), que enroló pacientes (N= 925) con mayor riesgo de enfermedad grave, incluidos los extremadamente prematuros (< 29 semanas de gestación) y aquellos con enfermedad pulmonar crónica o cardiopatía congénita. Sus hallazgos apuntan a una reducción del riesgo de incidencia de infección por VRS atendida médicamente del 40% con nirsevimab en los primeros 5 meses (0,6% vs. 1,0% con palivizumab). El perfil de seguridad de ambos fármacos en lactantes con elevado riesgo de enfermedad grave es semejante.

Así pues, además de demostrar una eficacia aparentemente mayor que palivizumab en niños de alto riesgo, la principal ventaja que incorpora nirsevimab es su pauta de dosis única, que puede administrarse antes o durante la temporada de circulación del VRS a todos los lactantes y aporta una protección duradera por periodo de al menos 5 meses, mientras que el primero requiere una administración intramuscular al mes durante todo el periodo previsto de riesgo, lo que puede suponer un problema de adherencia, y su uso se restringe principalmente a bebés de alto riesgo nacidos pretérmino (≤ 35 semanas), lo que limita la carga sanitaria que puede atenuarse con su uso. Además, aunque alcanzan niveles séricos similares, la capacidad neutralizante de nirsevimab frente al VRS es al menos 50 veces mayor que la de palivizumab.

En definitiva, pese a tener un mecanismo de acción similar al de palivizumab (unión a la proteína F del VRS), nirsevimab puede cambiar el paradigma en el manejo estándar de la enfermedad por VRS y transformar la prevención de esta infección, al menos hasta que se disponga de una vacuna segura y eficaz, lo cual parece cercano en el tiempo. De hecho, a inicios de octubre de 2023 se están realizando amplias campañas de inmunización pasiva en diversas Comunidades Autónomas con este fármaco, y se prevé que pueda minimizar el impacto de la enfermedad por VRS en la población pediátrica, reduciendo sustancialmente la carga sanitaria y socio-económica. También tiene la ventaja de que se puede administrar con el resto de vacunas infantiles.

Valoración

Nirsevimab

▼BEYFORTUS® *(AstraZeneca)*

Grupo Terapéutico (ATC): J06BD08. INMUNOGLOBULINAS. ANTICUERPOS MONOCLONALES ANTIVIRALES.

Indicaciones autorizadas: Indicaciones autorizadas: prevención de la enfermedad de las vías respiratorias inferiores producida por el Virus Respiratorio Sincitial (VRS) en neonatos y lactantes durante su primera temporada del VRS.

INNOVACIÓN IMPORTANTE (***)

Aportación sustancial a la terapéutica estándar.

Bibliografía

Agencia Española de Medicamentos y Productos Sanitarios (AEMPS). Ficha técnica de Beyfortus® (nirsevimab). 2022. Disponible en: https://cima.aemps.es/cima/pdfs/es/ft/1221689004/FT_1221689004.html.pdf.

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(9): 892-94. DOI: 10.1056/NEJMc2112186.

European Medicines Agency (EMA). Beyfortus®. European Public Assessment Report (EPAR). 2022. EMA/786523/2022. Disponible en: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/beyfortus-epar-public-assessment-report_en.pdf.

Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P *et al.* Nirsevimab Study Group. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. N Engl J Med. 2020; 383(5): 415-25. DOI: 10.1056/NEJMoa1913556.

Hammitt LL, 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(9): 837-46. DOI: 10.1056/NEJMoa2110275.