

Folia Pharmacotherapeutica augustus 2024

## Beschermt nirsevimab zuigelingen tegen ziekenhuisopname door RSV?

### Kernboodschap

- Nirsevimab is een monoklonaal antilichaam dat bij de meeste kinderen eenmalig kan worden toegediend tijdens hun eerste RSV-seizoen. Enkel bij de hoogrisicokinderen wordt nirsevimab zowel tijdens het eerste als het tweede levensjaar aanbevolen.
- Twee gerandomiseerde fase 3-onderzoeken en een 'rapid' review van het KCE laten zien dat er bewijs is dat nirsevimab werkzaam is bij zowel premature als atermen zuigelingen ter preventie van een RSV infectie (werkzaamheid van 75%) en/of hospitalisatie (werkzaamheid van 79%) ten gevolge van een RSV infectie<sup>1-3</sup>.
- De open-label HARMONIE studie ondersteunt de conclusie van het KCE rapport en concludeert eveneens dat na toediening van nirsevimab er minder kans was op RSV-geassocieerde hospitalisatie (werkzaamheid van 83,2%)<sup>4</sup>.
- Er zijn nu 2 preventieve strategieën tegen RSV: vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap met het vaccin Abrysvo® of toediening van nirsevimab aan de jonge zuigeling. De Hoge Gezondheidsraad (HGR) beveelt in haar Advies (9760) aan dat voor de meeste zuigelingen kan gekozen worden voor één van beide strategieën. In sommige specifieke gevallen (bv. bij de hoogrisicokinderen) kan er toch voor worden gekozen om nirsevimab toe te dienen aan kinderen van gevaccineerde moeders. De HGR beveelt ook aan om bij de hoogrisicokinderen palivizumab te vervangen door nirsevimab.
- Op dit ogenblik (situatie op augustus 2024) wordt nirsevimab terugbetaald, Abrysvo® niet.

### Waarom is deze studie belangrijk?

- RSV is een belangrijke oorzaak van virale infecties van de lage luchtwegen bij kinderen jonger dan 2 jaar. In hoge inkomenslanden maakt 26,2% van de kinderen een RSV-infectie door tijdens hun eerste levensjaar. Het aantal ziekenhuisopnames ten gevolge van RSV infectie bij kinderen jonger dan 1 jaar varieert van 1,8% tot 2,2%<sup>5,6</sup>.
- Het monoklonale antilichaam nirsevimab is door het Europees geneesmiddelenagentschap EMA vergund voor gebruik ter preventie van RSV bij pasgeborenen en zuigelingen tijdens hun eerste RSV seizoen. Nirsevimab moet, in tegenstelling tot palivizumab, slechts één keer per RSV seizoen worden toegediend aan de zuigeling omdat het gedurende 5 maanden werkzaam is.
- In twee gerandomiseerde fase 3-onderzoeken werd vastgesteld dat nirsevimab significant minder gevallen van RSV-geassocieerde onderste luchtweginfecties veroorzaakt. In de eerste studie (NIRSEVIMAB trial), waarbij preterme zuigelingen (zwangerschapsduur tussen week 29 en week 35) werden onderzocht, was de werkzaamheid 70,1% voor het voorkomen van RSV geassocieerde onderste luchtweginfecties en 78,4% voor het voorkomen van hospitalisatie<sup>1</sup>. De corresponderende number needed to treat (NNT) waren respectievelijk 15 en 31. Het tweede gerandomiseerde onderzoek (MEDLEY trial), waarbij laat preterme (na 35 weken zwangerschapsduur) en atermen zuigelingen werden onderzocht, was de werkzaamheid voor het voorkomen van RSV geassocieerde onderste luchtweginfecties 76,4% (NNT van 24) en 76,8% (NNT van 67) voor het voorkomen van RSV geassocieerde hospitalisatie<sup>2</sup>.
- Een analyse door het KCE<sup>3</sup> van deze twee gerandomiseerde fase 3-onderzoeken concludeert – na poolen van de resultaten, dat de werkzaamheid van nirsevimab tegen RSV bevestigde lage luchtweginfectie 75% (NNT van 19) bedraagt, en 79% voor RSV gerelateerde hospitalisaties (NNT van 47).
- In dit artikel bespreken we een recent gepubliceerde real-life studie, de HARMONIE studie, die nog niet werd besproken door het KCE in haar analyse<sup>4</sup>.

### Opzet van de studie

- De HARMONIE studie is een pragmatische, open label, door de fabrikant gesponsorde studie, die liep

van augustus 2022 tot februari 2023 over 253 verschillende centra in Frankrijk, Duitsland en Groot-Brittannië waarbij behandeling met nirsevimab werd vergeleken met standaardzorg (geen preventieve behandeling).

- In deze studie was er een inclusie van kinderen van 12 maanden of jonger, die geboren werden op een zwangerschapsduur van 29 weken of later. Er was dus inclusie van zowel preterm als aterm geboren kinderen.
- Het primaire eindpunt was hospitalisatie voor RSV geassocieerde lage luchtweginfectie. Een secundair eindpunt was een zeer ernstige RSV geassocieerde lage luchtweginfectie met zuurstofsaturatie lager dan 90% en nood aan zuurstof.
- Tot 31 dagen na toediening van het geneesmiddel werden niet-ernstige ongewenste effecten geregistreerd en beoordeeld. Ernstige ongewenste effecten of specifieke ongewenste effecten zoals allergische reacties, trombocytopenie werden tot 12 maanden na de behandeling beoordeeld.

### Resultaten in het kort

- Er werden in totaal 8 058 kinderen geïncludeerd, waarvan 4 037 kinderen nirsevimab en 4 021 kinderen standaardzorg (geen preventieve behandeling) ontvingen. 85,2% van deze kinderen werden geboren op een zwangerschapsduur van 37 weken of meer. Er was dus een significant deel van de kinderen aterm wat maakt dat deze populatie volgens de auteurs als representatief wordt gezien voor de populatie in de dagelijkse praktijk.
- In de nirsevimab groep werden 11 kinderen (0,3%) en in de controlegroep 60 kinderen (1,5%) gehospitaliseerd omwille van RSV geassocieerde lage luchtweginfectie, wat overeenkomt met een werkzaamheid van 83,2% (95% BI van 67,8 tot 92;  $p < 0,001$ ) gedurende het RSV seizoen van 2022-2023 in het vermijden van hospitalisatie (Number Needed to Treat of NNT van 83).
- In de nirsevimab groep werden 5 kinderen (0,1%) en in de controlegroep 19 kinderen (0,5%) gehospitaliseerd omwille van een zeer ernstige RSV geassocieerde infectie met zuurstofnood, wat overeenkomt met een werkzaamheid van 75,7% (95% BI van 32,8 tot 92,9;  $p = 0.004$ ) (NNT van 250).
- Veiligheid: bij 36,8% van de kinderen in de nirsevimab-groep en bij 33% van de kinderen in de controlegroep traden ongewenste effecten op. 2,2% van deze effecten waren ernstig in de nirsevimab-groep, vergeleken met 1,7% in de controlegroep (Number Needed to Harm of NNH van 200).

### Beperkingen van de studie

- De studie was open-label, wat een kans op bias met zich meebrengt. Het betreft een door de fabrikant gesponsorde studie.
- De studie laat niet toe om uitspraken te doen over de effecten op mortaliteit en opname op intensieve zorgen.
- De studie werd uitgevoerd in een specifieke periode (het RSV-seizoen 2022-2023), waarin de infectiegraad vrij hoog was. Hoe hoger het basisrisico, hoe groter het effect van een interventie, wat kan resulteren in een lagere NNT dan in "klassieke" RSV-seizoenen. Het is echter belangrijk te vermelden dat de resultaten vergelijkbaar zijn met de fase 3 onderzoeken met nirsevimab. De NNT voor het voorkomen van hospitalisatie was vergelijkbaar met die van de MEDLEY trial, die zich ook voornamelijk richtte op de behandeling van atermen zuigelingen.
- Door het pragmatische design van de studie waren hoogrisicokinderen (zie tabel 1 zoals gedefinieerd door de HGR) in deze studie weinig vertegenwoordigd en werd die groep niet specifiek onderzocht.

Kinderen met een verhoogd risico op een ernstige vorm van RSV
<b>Chronische longziekte ten gevolge van prematuriteit die medische ondersteuning nodig had (chronische corticosteroïdentherapie, diuretische therapie of extra zuurstof) op een willekeurig moment tijdens de periode van 6 maanden voor het begin van het tweede RSV-seizoen.</b>
<b>Hemodynamisch significante aangeboren hartziekte.</b>
<b>Immuungecompromitteerde toestand.</b>
<b>Syndroom van Down.</b>
<b>Cystische fibrose.</b>
<b>Neuromusculaire aandoening.</b>
<b>Aangeboren luchtweg afwijkingen.</b>

Tabel 1: risicokinderen gedefinieerd volgens het advies van de HGR

### Wat zegt de Hoge Gezondheidsraad (HGR)?

- Het huidige advies van de Hoge Gezondheidsraad (HGR) is gepubliceerd in december 2023 voordat de definitieve resultaten van de HARMONIE studie beschikbaar waren.
- Dit advies is tijdelijk en zal worden bijgewerkt zodra er meer relevante gegevens beschikbaar zijn over beide preventieve middelen.
- Beide nieuwe preventieve interventies, nirsevimab en vaccinatie tijdens de zwangerschap (zie Folia januari 2024 over vaccinatie tegen RSV tijdens de zwangerschap), zullen voor het seizoen 2024-2025 op de Belgische markt beschikbaar zijn.
- De HGR beveelt aan dat voor het seizoen van 2024-2025 bij de meeste zuigelingen kan gekozen worden voor één van beide strategieën. De Hoge Gezondheidsraad geeft geen voorkeur en laat de keuze aan de ouders of zorgverleners.
- De HGR beveelt niet aan beide middelen te combineren, tenzij in specifieke omstandigheden (zie “+ meer info”).



In sommige specifieke gevallen kan de toediening van nirsevimab aan kinderen van gevaccineerde moeders worden overwogen:

- Zuigelingen met voldoende verhoogd risico op een ernstige vorm van RSV (zie tabel 1) en geboren uit moeders die aan het einde van het seizoen (tussen januari en maart) zijn gevaccineerd.
- Zuigelingen van gevaccineerde moeders die geboren zijn binnen twee weken na toediening van het vaccin tijdens de zwangerschap.
- Zwangere vrouwen van wie wordt verwacht dat ze een inadequate immunrespons op vaccinatie hebben (immuungecompromitteerde status) of een verminderde transplacentaire antilichaafterdracht (mensen met HIV-infectie of membraanziekten).
- Zuigelingen die een cardiopulmonaire bypass of neonatale bloeduitwisseling hebben ondergaan, waardoor de maternale antilichamen verloren zijn gegaan.

- Nirsevimab mag bij de geboorte of tijdens het reguliere vaccinatieprogramma (catch-up) aan alle zuigelingen jonger dan 1 jaar worden toegediend bij het begin van het RSV-seizoen, of vanaf de geboorte voor zuigelingen die tijdens het RSV-seizoen worden geboren. De aanbevolen dosis is 50 mg indien < 5 kg en 100 mg indien  $\geq$  5 kg.
- Bij de hoogrisicokinderen wordt nirsevimab zowel tijdens het eerste als het tweede levensjaar aanbevolen. Per seizoen wordt slechts één toediening aanbevolen.
- Palivizumab en nirsevimab mogen niet gecombineerd worden. De HGR beveelt aan om palivizumab te vervangen door nirsevimab gezien het eenvoudigere toedieningsschema van nirsevimab.

### Commentaar van het BCFI

- Uit verschillende gerandomiseerde studies bleek reeds dat nirsevimab het aantal RSV-gerelateerde infecties én ziekenhuisopnames vermindert. Dit zowel bij preterme als atermen zuigelingen.
- De open-label "real-life" HARMONIE studie bevestigt dit. Eén ziekenhuisopname wordt hierbij vermeden per 83 behandelde zuigelingen (NNT).
- Deze studie includeerde echter weinig prematuur geboren kinderen en maakte geen onderscheid naar risicofactoren, waardoor het moeilijk is om conclusies te trekken over de effectiviteit bij risicogroepen (zie tabel 1) op basis van deze studie.
- De werkzaamheid van nirsevimab is niet vergeleken met het al bestaand monoklonaal antilichaam palivizumab. (Ter info: in een Cochrane review van 2021 over de werkzaamheid van palivizumab vond men een NNT van 46 voor ademhalingsgerelateerde hospitalisatie. Voor sterfte was de NNT 143.)<sup>7</sup>
- Nirsevimab lijkt een aanvaardbaar veiligheidsprofiel te hebben, maar we hebben geen data over de veiligheid na 12 maanden en over de veiligheid bij hoogrisicokinderen.
- Verdere studies waarbij vaccinatie van de moeder (evt. in combinatie met behandeling met nirsevimab) vergeleken wordt met behandeling met nirsevimab zijn nodig om te helpen bepalen wat de beste preventiestrategie is.

- Nirsevimab zal worden terugbetaald onder voorwaarden (hoofdstuk IV, a priori):
  - Éénmalig terugbetaald indien gebruikt in monotherapie, bij pasgeborenen en zuigelingen jonger dan 13 maanden tijdens het eerste RSV seizoen.
  - De moeder mag nog niet gevaccineerd zijn met het RSV vaccin (Abrysvo®) tenzij in de specifieke gevallen die in het advies van HGR van december 2023 worden gespecificeerd (zie hoger bij “+ meer info”).
- Op dit ogenblik (situatie op augustus 2024) wordt het RSV-vaccin (Abrysvo®) niet terugbetaald.

## Specialiteitsnamen

- Vaccin tegen RSV voor de zwangere vrouw: Abrysvo® (zie Repertorium)
- Nirsevimab: Beyfortus®
- Palivizumab: Synagis® (zie Repertorium)

## Bronnen

- 1 Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowska 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
- 2 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.
- 3 [https://kce.fgov.be/sites/default/files/2023-12/2023-60RSV\\_Nirsevimab\\_Infection\\_Infants.pdf](https://kce.fgov.be/sites/default/files/2023-12/2023-60RSV_Nirsevimab_Infection_Infants.pdf) KCE rapport (18 december 2023)
- 4 *N Engl J Med* 2023;389:2425-35. DOI: 10.1056/NEJMoa2309189 (main study)
- 5 Y. Li, X. Wang, D. M. Blau, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*, 2022. 399(10340): p. 2047-2064. 10.1016/s0140-6736(22)00478-0
- 6 J. G. Wildenbeest, M. N. Billard, R. P. Zuurbier, 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(4): p. 341-353. 10.1016/s2213-2600(22)00414-3
- 7 Garegnani L, Styrnisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JVA. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2021, Issue 11. Art. No.: CD013757. DOI: 10.1002/14651858.CD013757.pub2. Accessed 09 July 2024.

### Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

### Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en  
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

### Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.