



RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: NIRSEVIMABUM

INDICAȚIE: Beyfortus este indicat pentru prevenirea bolilor tractului respirator inferior determinate de virusul sincițial respirator (VSR) la nou-născuți și sugari în timpul primului sezon de infecție cu VSR al acestora

Data depunerii dosarului

08.07.2025

Numărul dosarului

46366

PUNCTAJ: 62



1. DATE GENERALE

1.1. DCI: NIRSEVIMABUM

1.2. DC: Beyfortus 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută
Beyfortus 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută

1.3 Cod ATC: J06BD08

1.4 Data eliberării APP: 31 octombrie 2022

1.5. Deținătorul de APP: Sanofi Winthrop Industrie, Franța

1.6. Tip DCI: DCI nou

1.7. Forma farmaceutică: *enre, mărimea ambalajului*

Forma farmaceutică	soluție injectabilă	
Concentrație	50 mg/0,5 ml	100 mg/ml
Calea de administrare	injectare intramusculară	
Mărimea ambalajului	cutie x 1 seringă preumplută de 0,5 ml	cutie x 1 seringă preumplută de 1 ml

1.8. Preț conform Ordinului ministrului sănătății nr. 5994/2024, actualizat la data de 29.08.2025

Mărimea ambalajului	Cutie x 1 ser.preump. de 0,5 ml	Cutie x 1 ser.preump. de 1 ml
Concentrație	100 mg/ml	
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	2044,16	
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	2044,16	

1.9. Indicația terapeutică și doza de administrare conform RCP

Indicația terapeutică solicitată de companie în cererea de evaluare: *Beyfortus este indicat pentru prevenirea bolilor tractului respirator inferior determinate de virusul sincițial respirator (VSR) la nou-născuți și sugari în timpul primului sezon de infecție cu VSR al acestora.*

Menționăm că indicația pentru care Sanofi a solicitat evaluarea Beyfortus reprezintă indicația autorizată inițial prin procedură centralizată în baza Deciziei CE nr.7992/31.10.2022.

La data prezentă, indicația actualizată a medicamentului Beyfortus (aprobată în baza Deciziei CE nr.5697/01.08.2024) cuprinde și profilaxia VSR în al doilea sezon VSR în cazurile pacienților pediatrici cu un profil de risc specific, respectiv:

„Beyfortus este indicat pentru prevenirea bolilor tractului respirator inferior determinate de virusul sincițial respirator (VSR) la:

- i. Nou-născuți și sugari în timpul primului sezon de infecție cu VSR al acestora.*
- ii. Copii cu vârsta de până la 24 de luni care rămân vulnerabili la boala severă determinată de VSR în timpul celui de-al doilea sezon cu VSR”.*

Doze - Sugari în timpul primului sezon VSR

Doza recomandată este o doză unică de 50 mg administrată intramuscular la sugarii cu o greutate corporală < 5 kg și o doză unică de 100 mg administrată intramuscular la sugarii cu o greutate corporală $\geq$ 5 kg.

Beyfortus trebuie administrat de la naștere la sugarii născuți în timpul sezonului în care este prezentă infecția cu VSR. Pentru ceilalți, născuți în afara sezonului, Beyfortus trebuie administrat în mod ideal înainte de sezonul VSR. Dozele la sugarii cu greutate corporală cuprinsă între 1,0 kg și <1,6 kg se bazează pe extrapolare. Nu sunt disponibile date clinice. Se anticipează că expunerea la sugarii cu greutatea <1 kg va produce expuneri mai mari decât la cei cu greutate corporală mai mare. Beneficiile și riscurile utilizării nirsevimab la sugarii cu greutatea <1 kg trebuie luate în considerare cu atenție.

Există date limitate disponibile la sugarii născuți foarte prematur (vârsta gestațională [VG] <29 de săptămâni) cu vârsta mai mică de 8 săptămâni. Nu există date clinice disponibile la sugarii născuți la o vârstă postmenstruală (vârsta gestațională la naștere plus vârsta cronologică) de mai puțin de 32 săptămâni. Siguranța și eficacitatea nirsevimab la copiii cu vârsta cuprinsă între 2 și 18 ani nu au fost stabilite. Nu sunt disponibile date.

Mod de administrare

Beyfortus se administrează numai prin injectare intramusculară. Se administrează intramuscular, de preferință în regiunea anterolaterală a coapsei. Mușchiul gluteal nu trebuie utilizat în mod obișnuit ca loc de injectare, din cauza riscului de afectare a nervului sciatic. Dacă sunt necesare două injecții, trebuie utilizate locuri de injectare diferite.

Precizare SETS

Reprezentantul deținătorului autorizației de punere pe piață în România, Sanofi România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI NIRSEVIMABUM și DC Beyfortus 50 mg și 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută pentru indicația terapeutică *„Beyfortus este indicat pentru prevenirea bolilor tractului respirator inferior determinate de virusul sincițial respirator (VSR) la nou-născuți și sugari în timpul primului sezon de infecție cu VSR al acestora”*, conform criteriilor de evaluare corespunzătoare tabelului 4, respectiv *„Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi.”*

Conform mențiunii de la punctul 1.9, compania a solicitat evaluarea Beyfortus pentru indicația aprobată prin procedura centralizată inițială de autorizare.

Prezentare clinică, management și tratament

Virusul sincițial respirator (VSR) este un virus ARN monocatenar cu polaritate negativă, încapsulat, nesegmentat, care aparține familiei Paramyxoviridae. Numele său derivă de la celulele de dimensiuni mari cunoscute sub numele de sinciții, care se formează atunci când celulele infectate fuzionează. Replicarea VSR are loc inițial în celulele epiteliale ale nazofaringelui, de unde se poate răspândi în tractul respirator inferior. Este un virus sezonier cu două serotipuri (VSR A și VSR B) care pot fi prezente în timpul aceluiași sezon epidemic sau alternativ.

VSR reprezintă principalul agent patogen responsabil de infecțiile tractului respirator inferior (ITRI) la sugari și copii mici. Toți sugarii, inclusiv sugarii sănătoși născuți la termen, prezintă risc de infecție primară cu VSR severă, cu infecție primară cu VSR în copilărie. ITRI cauzată de virusul sincițial respirator este cel mai frecvent motiv de internare în spital la sugarii cu vârsta < 1 an.

ITRI este o boală potențial gravă care pune viața în pericol, caracterizată prin infecția și inflamația alveolelor și bronhiolilor. Este asociată cu necroza și exfolierea epitelului căilor respiratorii mici, cu edem și creșterea secreției de mucus. Ca și consecință poate apărea obstrucția căilor respiratorii și un tablou clinic tipic de hiperinflație, atelectazie și respirație șuierătoare.

Severitatea cea mai mare a bolii se manifestă în primul an de viață, asociată cu diametrul mai mic al căilor respiratorii la sugari. Factorii cunoscuți care cresc riscul de spitalizare cu VSR includ sexul masculin, vârsta sub 6 luni, frații și surorile și expunerea în creșe. Unii sugari cu comorbidități grave subiacente prezintă un risc mai mare de boală severă, cum ar fi prematurii, cei cu boli pulmonare cronice, afecțiuni cardiace congenitale, fibroză chistică, afecțiuni neuromusculare, sindrom Down sau imunocompromisi. Imaturitatea pulmonară, afectarea funcției vasculare sau pulmonare, incapacitatea de a elimina secrețiile sau imunocompromisi pot exacerba fiziopatologia infecției cu VSR, crescând severitatea bolii.

Epidemiologie

Pe baza datelor globale din 2015, se estimează că la copiii cu vârsta < 5 ani apar 33 de milioane de episoade de infecții ale tractului respirator inferior asociate cu VSR, dintre care 3,2 milioane de episoade au necesitat spitalizare. Aproximativ un număr de 59.600 decese au fost estimate în spital pentru această grupă de vârstă, dintre care 43.600 s-au raportat în țările cu venituri medii-inferioare. În timp ce rata mortalității cauzată de infecția cu VSR este scăzută în țările cu venituri mari, povara bolii la pacienții internați este ridicată, cea mai mare povară a bolii fiind înregistrată la sugarii mici.

Virusul sincițial respirator este principalul agent patogen responsabil de infecțiile tractului respirator inferior la sugari și copii mici, estimându-se că provoacă până la 90% din bronșiolita infantilă și până la 40% din pneumoniile

pediatrice. Povara bolilor cauzate de VSR se concentrează în primul an de viață. Ratele medii anuale de internare datorate VSR au variat între 8,6 și 22,3 la 1000 de copii cu vârsta < 1 an în 7 țări europene studiate (Danemarca, Anglia, Finlanda, Italia, Olanda, Norvegia și Scoția), în timp ce la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 4 ani, ratele au variat între 0,2 și 2,24 la 1000 de copii. Internările în spital au atins vârful în a doua lună de viață, dar au fost considerabile pe tot parcursul copilăriei.

O analiză sistematică a studiilor epidemiologice din America de Nord și Europa a arătat rate și modele comparabile: ratele anuale de spitalizare pentru infecții respiratorii acute asociate cu VSR în primul an de viață au variat de la 3,2/1000/an la 42,7/1000/an și au scăzut odată cu înaintarea în vârstă la 0,6/1000/an până la 1,78/1000/an la copiii cu vârsta cuprinsă între 1 și 4 ani. De remarcat că ratele raportate de spitalizare asociată cu VSR au variat considerabil între studii și în funcție de anotimpuri și în cadrul aceluiași studiu.

Deși povara spitalizării se concentrează pe sugarii mici, povara ambulatorie este considerabilă și se extinde pe tot parcursul primului an de viață. Boala tratată în ambulatoriu este aproape la fel de severă ca cea observată în spital, cu dificultăți de respirație la 73% și, respectiv, 85% dintre copiii care s-au prezentat la un cabinet medical sau la camera de gardă.

Costurile socioeconomice ale infecției pediatrice cu VSR în ceea ce privește familia și productivitatea la locul de muncă sunt, de asemenea, ridicate. În rândul părinților care lucrează cu sugari cu vârsta < 1 an spitalizați pentru VSR, studiați în Canada, Finlanda și SUA, absenteismul mediu a variat între 49% și 73%, iar afectarea medie generală a muncii a variat între 78% și 81%.

Controlul infecțiilor respiratorii cauzate de VSR la sugari poate avea beneficii suplimentare care pot deveni evidente pe termen lung. Infecția respiratorie cauzată de VSR la sugari a fost asociată cu morbiditate respiratorie pe termen lung (de exemplu, respirație șuierătoare, astm și funcție pulmonară afectată la vârsta adultă). Studiile pe termen lung care au urmărit prospectiv cohorte de copii de la naștere și pe perioada copilăriei au sugerat o asociere cu o incidență crescută a episoadelor ulterioare de respirație șuierătoare și/sau a dezvoltării astmului la subiecții cu antecedente de bronșiolită cu VSR în copilărie.

Virusul sincițial respirator apare în epidemii anuale în mare parte previzibile la nivel mondial. În Europa, în timp ce transmiterea VSR este activă din octombrie până în mai (adică, aproximativ între săptămâna 40 și săptămâna 20), majoritatea infecțiilor respiratorii cu VSR se concentrează de obicei în cele 4 luni, din decembrie până în martie (adică, aproximativ între săptămâna 49 și săptămâna 12). În majoritatea țărilor, începutul, sfârșitul și/sau vârful activității VSR au diferit, de obicei, cu doar 1 până la 3 săptămâni de la un sezon la altul. Aceste vârfuri sezoniere duc la o presiune intensă asupra serviciilor de asistență medicală și, în special, asupra locurilor de terapie intensivă pediatrică.

Management

Gestionarea infecției cu VSR în regim ambulatoriu presupune în esență susținerea hidratării. Tratamentul spitalicesc al infecției cu VSR la un sugar spitalizat poate include suplimentarea cu oxigen, terapia nazală CPAP (presiune pozitivă respiratorie continuă) sau HFNC (canulă nazală cu flux crescut) sau ventilația mecanică, în funcție de severitatea bolii (de exemplu, hipoxemie, insuficiență respiratorie). Bronhodilatatoarele și corticosteroizii nu au demonstrat un beneficiu pentru gestionarea bronșiolitei cu VSR și, prin urmare, nu sunt recomandați.

Singurul tratament aprobat pentru boala severă cu VSR este ribavirina administrată prin inhalare, autorizată în mai multe țări ale UE, Regatul Unit și SUA. Este un analog nucleozidic sintetic al guanozinei care inhibă replicarea VSR și trebuie inițiat devreme în evoluția bolii. Ribavirina are o serie de limitări, inclusiv necesitatea administrării prelungite a aerosolilor, potențialele efecte toxice asupra personalului medical expus și costul terapiei. Mai important, eficacitatea nu a fost stabilită din cauza datelor limitate din studiile clinice, iar utilizarea sa nu este recomandată.

Prevenția infecțiilor cu VSR la toți sugarii este o prioritate majoră de sănătate publică. Deși intervențiile non-farmaceutice pot reduce temporar incidența VSR, așa cum s-a observat în răspunsul la pandemia de COVID-19, acestea nu reprezintă o abordare preventivă sustenabilă pe termen lung.

Prima profilaxie aprobată pentru infecțiile cauzate de VSR este palivizumab (Synagis; autorizație SUA 1998, autorizație UE 1999), **autorizat doar pentru sugarii care prezintă cel mai mare risc de boală severă cu VSR (de exemplu, sugari prematuri născuți la ≤ 35 wGA, cu vârsta sub 6 luni la începutul sezonului VSR, copii < 2 ani cu boli pulmonare cronice de prematuritate sau afecțiuni cardiace congenitale semnificative hemodinamice).**

Palivizumab este un anticorp monoclonal umanizat pentru VSR, care acționează împotriva proteinei F a VSR. Cu un timp de înjumătățire de aproximativ 1 lună, palivizumab trebuie administrat lunar (injecție intramusculară) pe tot parcursul sezonului VSR. Presiunea vizitelor lunare la medicul de familie în timpul sezonului poate reprezenta un obstacol în calea respectării tratamentului, diminuând beneficiile palivizumab. Recomandările naționale de utilizare sunt mai restrictive. Deoarece palivizumab este indicat doar pentru utilizare la populația relativ mică de sugari cu risc crescut, efectul său asupra limitării poverii totale a bolii cauzate de infecția cu VSR este limitat.

În iunie 2023, a fost autorizat în UE vaccinul Arexvy (GSK), indicat pentru imunizarea activă, pentru prevenirea infecțiilor tractului respirator inferior (ITRI) cauzate de virusul sincițial respirator la adulții cu vârsta de 60 ani și peste. Ulterior, în august 2023 a fost aprobat, Abrysvo (Pfizer), primul vaccin autorizat pentru imunizarea pasivă împotriva bolilor tractului respirator inferior cauzate de VSR la sugari de la naștere până la vârsta de 6 luni, după imunizarea maternă în timpul sarcinii, numai între săptămânile 32 și 36 de gestație și pentru imunizarea activă a persoanelor cu vârsta de 18 ani și peste.

Până la data prezentă nu a fost dezvoltat niciun vaccin pentru imunizarea împotriva ITRI cauzate de VSR la sugari și copii. O astfel de abordare este puțin probabil să ofere protecție în primele luni de viață, cele mai

vulnerabile, din cauza imaturității sistemului imunitar. Dezvoltarea vaccinurilor pentru sugarii mai mari necesită studii clinice pentru a determina eficacitatea și siguranța, inclusiv asigurări cu privire la posibilitatea intensificării bolilor respiratorii asociate cu vaccinul. **Prin urmare, protecția sugarilor împotriva VSR se face prin imunitate pasivă, fie prin vaccinarea mamei însărcinate pentru imunizarea pasivă transplacentară a bebelușului in utero, fie prin administrarea directă la sugar a unui anticorp monoclonal.**

Există unele dovezi că administrarea anticorpilor monoclonali pasivi cu nirsevimab oferă o protecție mai bună împotriva bolilor decât împotriva infecției. Prin urmare, sugarii imunizați pot dobândi infecția natural și pot începe să dezvolte imunitate activă împotriva VSR. Acest lucru pare să confere protecție în al doilea sezon, fără a se observa un exces de boală întârziată în grupul imunizat în studiul MELODY. Același mecanism este probabil să se aplice imunității pasive derivate din vaccinarea maternă.

Nirsevimab este un anticorp monoclonal uman recombinant neutralizant de tip IgG1κ, cu acțiune prelungită față de conformația pre-fuziune a proteinei F a VSR, modificat printr-o substituție triplă de aminoacizi (YTE) în regiunea Fc pentru a prelungi timpul de înjumătățire plasmatică. Nirsevimab se leagă de un epitop foarte bine conservat în situsul antigenic Ø de pe proteina pre-fuziune cu constante de disociere $KD = 0,12 \text{ nM}$ și $KD = 1,22 \text{ nM}$ pentru tulpinile VSR subtip A și, respectiv, B. Nirsevimab inhibă etapa esențială de fuziune membranară în procesul de intrare a virusului, neutralizând virusul și blocând fuziunea celulă-celulă.

Nirsevimab are un timp de înjumătățire plasmatică extins, iar durata de protecție este de cel puțin cinci luni, pe baza datelor clinice și farmacocinetice prezentate mai jos.

Eficacitate clinică

Aprobarea indicației Beyfortus prin procedura centralizată de autorizare inițială a avut la bază rezultatele de eficacitate și siguranță ale următoarelor studii:

- Studiul de fază IIb (D5290C00003, NCT02878330), randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, multicentric, cu durata de 361 de zile, efectuat la sugari sănătoși născuți prematur ($VG \geq 29$ săptămâni) în timpul primului lor sezon de expunere la VSR, cu obiectivul principal de a demonstra eficacitatea nirsevimab în prevenirea infecțiilor tractului respirator inferior (ITRI) cauzate de virusul sincițial respirator (VSR) (9);
- Studiul de fază III, multicentric, randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo, cu durata de 510 zile (MELODY, NCT03979313), efectuat la sugari născuți la termen și prematuri ($VG \geq 35$ de săptămâni) în timpul primului lor sezon de expunere la VSR, al cărui obiectiv principal a fost demonstrarea eficacității nirsevimab în prevenirea infecțiilor tractului respirator inferior (ITRI) cauzate de VSR (10);
- O analiză cumulată prespecificată în protocolul studiului MELODY, al cărei obiectiv a fost evaluarea eficacității nirsevimab în reducerea spitalizărilor la sugarii sănătoși. Această analiză a fost planificată în urma modificării planului

de dezvoltare ca răspuns la solicitarea FDA de a dezvolta nirsevimab la întreaga populație de sugari (eligibili sau nu pentru palivizumab);

- Studiul de fază II/III (MEDLEY, NCT03959488), la sugari născuți foarte prematur ($VG \leq 35$ săptămâni) în timpul primului sezon de expunere la VSR (cohorta de prematuri) și sugari cu boală pulmonară cronică sau boală cardiacă congenitală semnificativă hemodinamic în timpul primului și celui de-al doilea sezon de expunere la VSR (cohorta CHD-CLD), controlat versus palivizumab, randomizat, dublu-orb, multicentric (emisferele nordică și sudică), cu durata de 361 de zile, al cărui obiectiv principal a fost evaluarea siguranței și farmacocineticii nirsevimab în comparație cu palivizumab (11).
- Studiul de fază IIIb (HARMONIE, NCT05437510), efectuat la sugari născuți la termen și prematuri ($VG \geq 29$ săptămâni), neeligibili pentru administrarea de palivizumab în timpul primului sezon de expunere la VSR, randomizat, deschis, multicentric (emisfera nordică), cu durata de 366 de zile, al cărui obiectiv a fost evaluarea eficacității nirsevimab comparativ cu nicio intervenție în ceea ce privește prevenirea riscului de spitalizare cauzat de VSR. De reținut că studiul HARMONIE nu a fost inclus în evaluarea CHMP de la data respectivă.

Studiul clinic D5290C00003 (NCT02878330)(9)

Studiu de fază IIb, controlat cu placebo, randomizat, dublu-orb, multicentric (194 de centre din 23 de țări: 17 țări din emisfera nordică și 6 țări din emisfera sudică [Argentina, Australia, Brazilia, Chile, Noua Zeelandă și Africa de Sud]), conceput pentru a demonstra eficacitatea nirsevimab (doză unică de 50 mg administrată intramuscular) în prevenirea infecțiilor tractului respirator inferior (ITRI) cauzate de virusul sincițial respirator (VSR) la 1.453 de sugari prematuri sănătoși (vârsta gestațională [VG] 29 săptămâni 0 zile până la 34 săptămâni 6 zile) în timpul primului lor sezon de expunere la VSR.

Principalele criterii de includere: sugari sănătoși, născuți prematur (vârstă medie gestațională între 29 săptămâni și 0 zile și 34 săptămâni și 6 zile), cu vârsta de 1 an sau mai mică (≤ 8 luni pentru sugarii născuți în Europa) și care se confruntau cu primul sezon epidemic de VSR.

Principalele criterii de excludere: o boală acută la momentul randomizării; febră sau afecțiuni ale căilor respiratorii inferioare în ultimele 7 zile anterioare randomizării; infecție activă cu VSR sau antecedente cunoscute de infecție cu VSR; sugari eligibili pentru profilaxie cu VSR (conform ghidurilor locale, naționale sau ale Academiei Americane de Pediatrie) sau care au primit palivizumab sau orice alt anticorp monoclonal sau vaccin experimental împotriva VSR, inclusiv vaccinuri materne (adică un vaccin administrat mamei în timpul sarcinii); o anomalie congenitală a căilor respiratorii semnificativă clinic; antecedente de boală pulmonară cronică/displazie bronhopulmonară; boală cardiacă congenitală (cu excepția cardiopatiei congenitale necomplicate); imunodeficiență cunoscută, inclusiv infecție cu virusul imunodeficienței umane (HIV).

Faza randomizată, dublu-orb a studiului a durat 151 de zile, cu o urmărire deschisă a siguranței de până la 361 de zile. Analiza primară a fost efectuată la data de 3 mai 2021.

Tratamentele administrate: în timpul sezonului epidemic cu VSR, un total de 1.453 de sugari au fost randomizați (raport de alocare 2:1) pentru a primi în:

- Grupul experimental (n = 969): o doză unică de nirsevimab 50 mg administrată intramuscular;
- Grupul comparator (n = 484): o singură doză de soluție salină 0,9% (placebo) administrată intramuscular.

Randomizarea a fost stratificată conform următoarelor criterii: emisfera de reședință a subiectului (nordică sau sudică) și vârsta subiectului (≤ 3 luni, > 3 luni până la ≤ 6 luni sau > 6 luni).

Criteriul principal de evaluare a fost incidența infecțiilor tractului respirator inferior care au necesitat tratament medical (inclusiv spitalizări) cauzate de VSR cu confirmare RT-PCR, definite în principal ca bronșiolită sau pneumonie, în decurs de 150 de zile de la administrare (populația ITT).

Criteriul de evaluare secundar cu control al riscului alfa a fost incidența spitalizării la sugarii cu infecții respiratorii cu VRS (populația ITT).

La includerea în studiu, majoritatea (64,8%, [905/1.453]) sugarii erau născuți cu prematuritate moderată ($VG \geq 32$ până la < 35 săptămâni), comparativ cu 35,2% (491/1.453) sugari născuți cu prematuritate severă ($VG \geq 29$ până la < 32 săptămâni). Sugarii au avut o vârstă medie de 3,29 ($\pm 2,25$) luni, dintre care 53,2% (773/1.453) au avut $\leq 3,0$ luni, 52,4% (761/1.453) au fost de sex masculin, iar majoritatea au avut o greutate corporală ≤ 5 kg (61,0%, [881/1.453]).

Rezultate

Incidența infecțiilor respiratorii cauzate de VSR care au necesitat tratament medical (inclusiv spitalizări) în decurs de 150 de zile de la administrare (criteriu principal de evaluare) a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu nirsevimab comparativ cu grupul placebo: 2,6% (25/969) față de 9,5% (46/484), reprezentând o reducere a riscului relativ (RRR) de 70,1%, $Î\ 95\% = [52,3; 81,2]$, $p < 0,0001$.

În cadrul analizei de subgrup: incidența ITRI cauzate de VSR care au necesitat tratament medical (inclusiv spitalizări) în decurs de 150 de zile de la administrare, pe baza greutății corporale din ziua 1, a fost:

- Greutate $\leq 2,5$ kg: 1,1% (2/186) în grupul tratat cu nirsevimab față de 9,4% (9/96) în grupul placebo, adică o RRR de 88,5%, $Î\ 95\% = [48,0; 97,5]$;
- Greutate $> 2,5$ până la ≤ 5 kg: 1,5% (6/399) în grupul tratat cu nirsevimab față de 8,5% (17/200) în grupul placebo, adică o RRR de 82,3%, $Î\ 95\% = [55,8; 92,9]$;
- Greutate > 5 kg: 4,5% (17/379) în grupul tratat cu nirsevimab față de 10,8% (20/185) în grupul placebo, adică o RRR de 58,5%, $Î\ 95\% = [22,7; 77,7]$.

Aceste rezultate au fost în concordanță cu cele ale analizei primare de eficacitate. De reținut că în subgrupul de sugari cu greutatea > 5 kg, amploarea efectului pare a fi mai mică și ar putea fi explicată printr-o concentrație suboptimă de nirsevimab (la subiecții > 5 kg, doza administrată este mai mică decât cea validată în schema de dozare a Autorizației de Punere pe Piață - APP, și anume o doză unică de 100 mg de nirsevimab la subiecții > 5 kg).

Rezultatele criteriului de evaluare principal în alte subgrupuri (după vârsta gestațională, sex, origine etnică, vârsta la includere și emisfera de reședință) au fost în concordanță cu cele ale populației generale.

Incidența spitalizărilor legate de ITRI cu VSR în decurs de 150 de zile de la administrare (criteriu de evaluare secundar) a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu nirsevimab comparativ cu grupul placebo: 0,8% (8/969) față de 4,1% (20/484), adică o RRR de 78,4%, $Î\ 95\% = [51,9; 90,3]$, $p = 0,0002$.

În cadrul analizei de subgrup: incidența spitalizărilor legate de ITRI cu VSR în decurs de 150 de zile de la administrare, în funcție de greutatea corporală din ziua 1, a fost:

- Greutate $\leq 2,5$ kg: 1,1% (2/186) în grupul nirsevimab față de 4,2% (4/96) în grupul placebo;
- Greutate $> 2,5$ până la ≤ 5 kg: 0,3% (1/399) în grupul nirsevimab față de 4,5% (9/200) în grupul placebo;
- Greutate > 5 kg: 1,3% (5/379) în grupul nirsevimab față de 3,8% (7/185) în grupul placebo.

Anticorpul antimedicament au fost detectați după momentul inițial la 5,6% (52/929) dintre subiecții care au primit nirsevimab și la 3,8% (18/469) dintre cei care au primit placebo. Concentrațiile serice de nirsevimab în timp au fost comparabile la subiecții cu anticorpi antimedicament pozitivi și negativi.

Nu s-au detectat diferențe între grupuri în ceea ce privește apariția evenimentelor adverse în perioada de urmărire, pe baza prezenței sau absenței anticorpilor antimedicament.

Studiul clinic MELODY (NCT03979313)(10)

Studiu de fază III, controlat cu placebo, randomizat, dublu-orb, multicentric (150 de centre din 20 de țări din emisfera nordică în 2019 și 10 centre într-o țară din emisfera sudică în 2020), al cărui obiectiv a fost de a demonstra eficacitatea nirsevimabului în prevenirea ITRI induse de VSR la 1.490 de sugari născuți la termen și prematuri (vârstă medie generală ≥ 35 de săptămâni și 0 zile) în timpul primului lor sezon de expunere la VSR.

Principalele criterii de includere au fost: sugari sănătoși, născuți la termen și prematuri (VG ≥ 35 săptămâni 0 zile), cu vârsta de 1 an sau mai mică, care se confruntau cu primul sezon epidemic de VSR; sugari cu fibroză chistică și trisomie 21, cunoscută și sub numele de sindrom Down (cu excepția Japoniei).

Principalele criterii de excludere au fost: febră sau boală acută în ultimele 7 zile anterioare randomizării; infecție cu VSR activă sau antecedente cunoscute de infecție cu VSR; sugari eligibili pentru profilaxie împotriva VSR (conform ghidurilor locale sau naționale) sau care au primit palivizumab sau orice alt anticorp monoclonal sau vaccin anti-VSR experimental, inclusiv vaccinuri materne (adică un vaccin administrat mamei în timpul sarcinii); istoric de tratament cu anticorpi monoclonali sau policlonali (imunoglobulină pentru hepatita B, imunoglobulină intravenoasă); o criză cronică sau o tulburare neurologică progresivă sau instabilă; o anomalie congenitală a căilor respiratorii semnificativă clinic sau un istoric de boală pulmonară cronică/displazie bronhopulmonară; cardiopatie congenitală (cu excepția cardiopatiei congenitale necomplicate); o imunodeficiență cunoscută, inclusiv infecția cu HIV.

Durata fazei randomizate, dublu-orb, a studiului a fost de 151 de zile, cu o perioadă de urmărire deschisă pentru siguranță de până la 510 zile.

De reținut că protocolul studiului a planificat includerea a cel puțin 3.000 de subiecți pentru a evalua eficacitatea și siguranța nirsevimabului. Din cauza impactului pandemiei de COVID-19 (carantină și măsuri de barieră), protocolul a fost modificat, în consultare cu autoritățile de reglementare, pentru a permite o analiză a eficacității pe baza primilor 1.500 de subiecți incluși în studiu și pentru a-i include pe ceilalți 1.500 de pacienți (incluși după sezonul epidemic VSR din emisfera nordică din 2020) într-o cohortă complementară pentru a măsura siguranța nirsevimabului. Astfel, studiul include 2 cohorte: o cohortă primară ($N \sim 1.500$ de subiecți) și o cohortă complementară de siguranță ($N \sim 1.500$ de subiecți); un total de 3.000 de subiecți.

În acest studiu, 1.027 de subiecți situați în emisfera nordică au fost incluși și urmăriți pe parcursul sezonului epidemic cu VSR din 2019 până în 2020. 462 de subiecți situați în emisfera sudică (Africa de Sud) au fost incluși și urmăriți pe parcursul sezonului epidemic cu VSR din 2020. Analiza primară a fost efectuată la data de 11.03.2021.

Având în vedere circulația în mare măsură redusă a VSR din cauza măsurilor sanitare luate împotriva COVID-19, analizele de eficacitate efectuate în analiza primară pentru cohorta primară au fost utilizate pentru a evalua eficacitatea nirsevimab în populația studiată. Deși vor fi colectate date privind eficacitatea și pentru cohorta suplimentară de siguranță, vor fi furnizate doar rezumate descriptive și nu există planuri de a combina datele privind eficacitatea din cohorta de siguranță cu cele din cohorta primară. Cohortele primară și de siguranță, individual și combinat, vor fi utilizate pentru a evalua siguranța nirsevimab.

Datele de eficacitate pentru nirsevimab sunt prezentate doar pentru cohorta primară.

Tratamentele administrate: în timpul sezonului epidemic VSR, un total de 1.490 de sugari au fost randomizați (raport de alocare 2:1) pentru a primi:

- Grup experimental ($n = 994$): o doză unică de nirsevimab 50 mg (greutate corporală < 5 kg) sau o doză unică de nirsevimab 100 mg (greutate corporală ≥ 5 kg), administrată intramuscular;
- Grup comparator ($n = 496$): o doză unică de soluție salină (placebo), administrată intramuscular.

Randomizarea a fost stratificată conform următoarelor criterii: emisfera de reședință a subiectului (nordică sau sudică) și vârsta subiectului (≤ 3 luni, > 3 luni până la ≤ 6 luni sau > 6 luni). Majoritatea subiecților au fost urmăriți până în ziua 361: 92,0% (914/994) în grupul nirsevimab și 91,3% (453/496) în grupul placebo. Doar 9,0% (89/994) dintre subiecții din grupul nirsevimab și 8,7% (43/496) dintre subiecții din grupul placebo au finalizat perioada de urmărire de 510 zile definită de protocolul studiului.

Criteriul principal de evaluare a fost incidența ITRI care au necesitat tratament medical (inclusiv spitalizări) cauzate de VSR cu confirmare RT-PCR, definite în principal ca bronșiolită sau pneumonie, în decurs de 150 de zile de la administrare (populația ITT1).

Criteriul de evaluare secundar cu control al riscului alfa a fost incidența spitalizării la sugarii cu ITRI cauzate de VSR (populația ITT1). Conform protocolului studiului, spitalizarea pentru VRS a fost definită ca o internare pentru probleme respiratorii cu un test VRS pozitiv în perioada de 2 zile înainte de internarea în spital sau o reapariție a

simptomelor respiratorii la un pacient deja spitalizat, cu o măsură obiectivă de agravare a stării respiratorii și un test VRS pozitiv.

La includere, majoritatea (86,0%, [1.280/1.490]) sugarilor erau născuți la termen ($VG \geq 37$ săptămâni), comparativ cu 14,0% (208/1.490) sugari născuți cu prematuritate tardivă ($VG \geq 35$ până la < 37 săptămâni). Sugarii aveau o vârstă medie de 2,95 ($\pm 2,22$) luni, dintre care 57,9% (862/1.490) aveau $\leq 3,0$ luni, iar 51,6% (769/1.490) erau de sex masculin. Doar 40% (595/1.490) dintre sugari aveau o greutate corporală < 5 kg. Majoritatea sugarilor au fost înscrși în emisfera nordică (69,0%, [1.028/1.490]) față de 31,0% (462/1.490) în emisfera sudică. Caracteristicile demografice au fost comparabile între grupurile cu nirsevimab și placebo.

Rezultate (cohorta primară – populația ITT1)

Incidența ITRI cauzate de VSR în decurs de 150 de zile de la administrare (**criteriu principal de evaluare**) a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu nirsevimab comparativ cu grupul placebo: 1,2% (12/994) față de 5,0% (25/496), adică **o RRR de 74,5%, ÎI 95% = [49,6; 87,1], $p < 0,001$** .

Rezultatele analizelor pe subgrupuri privind criteriul de evaluare principal în funcție de vârsta gestațională, sex și etnie au fost în concordanță cu cele din populația generală. Cu toate acestea, s-a observat o eficacitate relativă mai mică la sugarii mai mici (vârsta la randomizare $\leq 3,0$ luni vs. $> 3,0$ luni) și cu greutate corporală mai mică la randomizare (< 5 kg vs. ≥ 5 kg).

Subiecții din Africa de Sud nu au contribuit cu niciun eveniment la estimarea criteriului principal de evaluare din cauza unei incidențe scăzute a VSR în timpul pandemiei de COVID-19. Cu toate acestea, transmiterea non-sezonieră a VSR a început după ziua 151, cu 12 cazuri apărând până în ziua 361 (6/308 [1,9%] în grupul nirsevimab și 6/154 [3,9%] în grupul placebo).

Incidența spitalizărilor legate de ITRI cauzate de VSR în decurs de 150 de zile de la administrare (**criteriu de evaluare secundar**) a fost de 0,6% (6/994) în grupul tratat cu nirsevimab față de 1,6% (8/496) în grupul placebo, reprezentând o **RRR de 62,1%, ÎI 95% = [-8,6; 86,8], NS. Prin urmare, superioritatea nirsevimabului față de placebo în reducerea incidenței spitalizărilor legate de ITRI cauzate de VSR în decurs de 150 de zile de la administrare nu a fost demonstrată statistic.**

Anticorpii anti-medicament au fost detectați după momentul inițial la 6,1% (58/951) dintre subiecții care au primit nirsevimab și la 1,1% (5/473) dintre cei care au primit placebo. Concentrațiile serice de nirsevimab în timp, până în ziua 151, au fost comparabile la subiecții cu anticorpi anti-medicament pozitivi și negativi.

În perioada de urmărire de 361 de zile, concentrațiile serice de nirsevimab au fost în general mai mici la sugarii cu anticorpi antimedament decât la cei fără astfel de anticorpi. În plus, cu cât sugarii aveau mai mulți anticorpi antimedament, cu atât concentrația serică de nirsevimab era mai mică, până sub limita de cuantificare, comparativ cu cei fără anticorpi antimedament; ceea ce indică faptul că prezența anticorpilor antimedament a avut o influență asupra farmacocineticii nirsevimabului, în special între zilele 151 și 361 după administrare.

Nu s-au detectat diferențe între grupuri în ceea ce privește apariția evenimentelor adverse în perioada de urmărire, pe baza prezenței sau absenței anticorpilor antimedicament.

Analiza cumulată pre-specificată în protocolul studiilor MELODY și D5290C00003

Aceasta reprezintă o analiză cumulată, pre-specificată în protocolul studiului MELODY, al cărei obiectiv a fost evaluarea eficacității nirsevimab în reducerea incidenței spitalizărilor legate de ITRI cauzate de VSR la sugarii născuți la termen și prematuri. Populația de analiză include populația ITT1 a studiului MELODY (1.460 de sugari din cohorta primară) și populația ITT a studiului D5290C00003 (860 de sugari cu o greutate corporală < 5 kg la randomizare).

O strategie de testare ierarhică a fost pre-definită conform protocolului. Testarea statistică a ipotezei nule conform căreia incidența spitalizărilor legate de ITRI cauzate de VSR în grupurile cu nirsevimab și placebo este aceeași, va fi efectuată numai dacă criteriul de evaluare principal a fost atins cu o valoare $p \leq 0,05$.

Rezultate

Incidența spitalizărilor legate de ITRI cauzate de VSR în decurs de 150 de zile de la administrare la sugarii născuți la termen și prematuri din studiile D5290C00003 (sugari cu o greutate corporală < 5 kg la randomizare) și MELODY (cohorta primară) în timpul primului lor sezon de expunere la VRS a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu nirsevimab comparativ cu grupul placebo: 0,6% (9/1.564) față de 2,7% (21/786), **o RRR de 77,3%, ÎI 95% = [50,3; 89,7], $p = 0,0002$.**

Cu toate acestea, rezultatele acestei analize trebuie interpretate cu prudență din cauza eterogenității dintre studiile care nu au fost luate în considerare în analiza centralizată, fie că este vorba de eterogenitatea designurilor studiilor (studiul de fază IIb și studiul de fază III), a populațiilor (în ceea ce privește vârsta gestațională, cu 64% dintre sugari născuți cu prematuritate medie în studiul de fază IIb și 86% dintre sugari născuți la termen în studiul de fază III), dar și a centrelor și perioadelor.

Studiul clinic MEDLEY (NCT03959488) (11)

Studiu de fază II/III, controlat versus palivizumab (SYNAGIS), randomizat, dublu-orb, multicentric (primul sezon 2019-2020: 126 de centre din 25 de țări din emisferile nordică și sudică [doar o țară: Africa de Sud] și al doilea sezon 2020-2021: 58 de centre din 18 țări din emisferile nordică și sudică [doar o țară: Africa de Sud]), al cărui obiectiv a fost evaluarea siguranței și farmacocineticii nirsevimab la 615 sugari născuți prematur ($VG \leq 35$ săptămâni și 0 zile) în timpul primului lor sezon de expunere la VSR și la 310 sugari cu boală pulmonară cronică sau cardiopatie congenitală semnificativă hemodinamic în timpul primului și celui de-al doilea sezon de expunere la VSR.

Principalele criterii de includere au fost:

- subiecți cu vârsta < 1 an și care au experimentat primul sezon epidemic de VSR la momentul randomizării;
- cohorta prematură (cu excepția subiecților cu boală pulmonară cronică sau boală cardiacă congenitală semnificativă hemodinamic): sugari născuți prematur ($VG \leq 35$ săptămâni 0 zile) eligibili să primească palivizumab în conformitate cu ghidurile naționale sau locale, inclusiv cei cu următoarele complicații: comunicări intraatriale sau

ventriculare necomplicate sau persistența ductului arterial, stenoză aortică, stenoză pulmonară sau coarctăție de aortă;

- cohorta Boală Pulmonară Cronică/Boală Cardiovasculară Congenitală (cohorta CLD-CHD) [posibil sindrom Down la subiecții japonezi]: boală pulmonară cronică: diagnostic de CLD legată de prematuritate care necesită tratament medical (de exemplu, oxigenoterapie, bronhodilatatoare sau diuretice) în ultimele 6 luni anterioare randomizării; cardiopatie congenitală (CHD) hemodinamic semnificativă documentată: boală cardiacă neoperată sau parțial corectată;

- includerea în sezonul 2 al studiului MEDLEY: subiecții incluși inițial în cohorta CLD-CHD din sezonul 1.

Principalele criterii de excludere au fost: febră sau boală acută în ultimele 7 zile anterioare randomizării; ITRI activă sau antecedente cunoscute de ITRI; infecție cu VSR activă sau antecedente cunoscute de infecție cu VSR; spitalizare în momentul randomizării, cu excepția cazului în care externarea a fost planificată în termen de 7 zile de la randomizare; necesitatea ventilației mecanice, oxigenării extracorporale cu membrană, a asigurării presiunii pozitive continue a căilor respiratorii sau a altui suport mecanic respirator sau cardiac în momentul randomizării; intervenție chirurgicală cardiacă planificată în termen de 2 săptămâni de la randomizare; supraviețuire anticipată < 6 luni după randomizare; imunodeficiență cunoscută, inclusiv infecție cu HIV; o anomalie congenitală a căilor respiratorii semnificativă clinic; o criză cronică sau o tulburare neurologică progresivă sau instabilă; sugari care au primit palivizumab sau orice alt anticorp monoclonal sau vaccin experimental anti-VRS, inclusiv vaccinuri materne (adică un vaccin administrat mamei în timpul sarcinii); sugari care au primit un anticorp monoclonal sau policlonal (imunoglobulină împotriva hepatitei B, imunoglobulină intravenoasă) sau o utilizare planificată în timpul studiului.

Toți subiecții din cohorta CLD-CHD au fost urmăriți timp de 361 de zile după prima doză din sezonul 2 și au fost urmăriți anterior până la 361 de zile după prima doză din sezonul 1.

În acest studiu, au fost incluși 852 de subiecți din emisfera nordică și 73 de subiecți din emisfera sudică (Africa de Sud). Pentru sezonul 1, analiza principală a fost efectuată la data de 03.05.2021. Pentru sezonul 2, analiza principală a avut loc la data de 30.04.2022.

Tratamentele administrate

Sezonul 1

Un număr de 925 de sugari au fost randomizați (raport 2:1) pentru a primi la începutul unui sezon epidemic de VSR, după cum urmează:

- Grupul experimental (n = 616): o doză unică de nirsevimab 50 mg (greutate corporală < 5 kg) sau o doză unică de nirsevimab 100 mg (greutate corporală ≥ 5 kg), intramuscular (IM), urmată de o doză lunară de placebo IM timp de 4 luni;
- Grupul comparator (n = 309): o doză lunară de palivizumab (15 mg/kg greutate corporală) IM timp de 5 luni.

Studiul a definit două cohorte de pacienți pe baza prezenței factorilor de risc pentru progresia către o formă severă de infecție cu VSR:

Cohorta prematură: 615 subiecți născuți prematur ($VG \leq 35$ săptămâni), fără boală pulmonară cronică sau cardiopatie congenitală;

Cohorta CLD-CHD: 310 subiecți cu boală pulmonară cronică care au necesitat tratament în ultimele 6 luni sau cu cardiopatie congenitală necorectată, parțial corectată sau tratată medical.

Randomizarea a fost stratificată conform următoarelor criterii: emisfera de reședință a subiectului (nordică sau sudică) și vârsta subiectului (≤ 3 luni, > 3 luni până la ≤ 6 luni sau > 6 luni). Majoritatea subiecților au fost urmăriți până în ziua 361 a sezonului 1: 88,1% (543/616) în grupul nirsevimab și 85,1% (263/309) în grupul palivizumab.

Compania a depus cererea de evaluare pentru indicația Beyfortus autorizată inițial, cu domeniul de aplicare limitat la nou-născuți și sugari în timpul primului sezon de circulație a VSR, ca urmare datele privind eficacitatea din al doilea sezon vor fi prezentate doar în scop informativ.

Sezonul 2

Cei 310 subiecți din cohorta MEDLEY Sezonul 1 CLD-CHD au fost urmăriți într-un al doilea sezon. Subiecții randomizați pentru a primi nirsevimab în Sezonul 1 au primit o a doua doză de nirsevimab în Sezonul 2 (denumit grupul NIRS/NIRS). Subiecții randomizați pentru a primi palivizumab în Sezonul 1 au fost re-randomizați (raport 1:1) pentru a primi fie nirsevimab, fie palivizumab (denumit grupul PALI/NIRS sau, respectiv, grupul PALI/PALI), după cum urmează:

- Grupul nirsevimab/nirsevimab sau NIRS/NIRS (n=180): o singură doză de nirsevimab de 200 mg (sub formă de 2 injecții a câte 1 ml în locuri diferite de administrare), intramuscular (IM), apoi o doză lunară de placebo administrată IM timp de 4 luni;
- Grupul palivizumab/nirsevimab sau PALI/NIRS (n=40): o singură doză de nirsevimab de 200 mg (sub formă de 2 injecții a câte 1 ml în locuri diferite de administrare), intramuscular (IM), apoi o doză lunară de placebo IM timp de 4 luni;
- Grupul palivizumab/palivizumab sau PALI/PALI (n=42): o doză lunară de palivizumab (15 mg/kg greutate corporală) administrată intramuscular timp de 5 luni.

Majoritatea subiecților au fost urmăriți până în ziua 361 a sezonului 2: 96,7% (174/180) în grupul NIRS/NIRS, 97,5% (39/40) în grupul PALI/NIRS și 95,2% (40/42) în grupul PALI/PALI.

Criteriul principal de evaluare a fost siguranța nirsevimabului, evaluată prin apariția tuturor evenimentelor adverse legate de tratamentul din studiu.

Principalele criterii de evaluare secundare fără gestionarea multiplicității alfa (criterii de evaluare exploratorii) au fost:

- incidența infecțiilor tractului respirator inferior care au necesitat gestionare medicală (inclusiv spitalizări) cauzate de VSR cu confirmare RT-PCR, definite în principal ca bronșiolită sau pneumonie, în decurs de 150 de zile de la administrare pentru sezonul 1 și sezonul 2 (populația ITT);
- incidența spitalizării datorată infecției cu VSR la sugari în decurs de 150 de zile de la administrare pentru sezonul 1 și sezonul 2 (populația ITT).

Populația studiului: populația ITT - sezonul 1

La includerea în sezonul 1, 41,9% (388/925) dintre sugari s-au născut cu prematuritate moderată ($VG \geq 32$ până la < 35 săptămâni), 21,6% (200/925) cu prematuritate foarte ridicată ($VG < 29$ săptămâni), 21,5% (199/925) cu prematuritate ridicată ($VG \geq 29$ până la < 32 săptămâni) și 14,9% (138/925) cu prematuritate tardivă ($VG \geq 35$ săptămâni). Sugarii aveau o vârstă medie de 3,91 ($\pm 2,55$) luni, dintre care 45,2% (418/925) aveau $\leq 3,0$ luni, 53,5% (495/925) dintre subiecți erau de sex masculin, iar majoritatea aveau o greutate corporală < 5 kg (56,5%, [518/925]). Majoritatea sugarilor au fost incluși în emisfera nordică (92,1%, [852/925]), comparativ cu 7,9% (73/925) în emisfera sudică. În populația ITT, 23,5% (217/925) dintre sugari aveau boli pulmonare cronice (cohorta prematură: 0,0% [0/615] și cohorta CLD-CHD: 70,0% [217/310]), iar 11,2% (104/925) aveau cardiopatie congenitală (cohorta prematură: 0,0% [0/615] și cohorta CLD-CHD: 33,5% [104/310]). Caracteristicile demografice au fost comparabile între grupurile nirsevimab și palivizumab.

Populația studiului: populația ITT - sezonul 2

Întrucât indicația supusă evaluării pentru BEYFORTUS (nirsevimab) este limitată la nou-născuți și sugari în timpul primului lor sezon de expunere la VSR, următoarele rezultate sunt descrise doar în scop informativ.

La includerea în sezonul 2, 39,3% (103/262) dintre sugari s-au născut cu prematuritate foarte mare ($VG < 29$ săptămâni), 30,5% (80/262) cu prematuritate tardivă ($VG \geq 35$ săptămâni), 16,4% (43/262) cu prematuritate mare ($VG \geq 29$ până la < 32 săptămâni) și 13,7% (36/262) cu prematuritate moderată ($VG \geq 32$ până la < 35 săptămâni). Sugarii aveau o vârstă mediană de 4,62 (interval: 0,20-11,14) luni, 57,6% (151/262) erau de sex masculin, iar majoritatea aveau o greutate corporală < 10 kg (56,1%, [147/262]). Majoritatea sugarilor au fost incluși în emisfera nordică (98,5%, [258/262]), comparativ cu 1,5% (4/262) în emisfera sudică. În total, 72,1% (189/262) dintre sugari aveau boli pulmonare cronice (73,3% [132/180] în grupul NIRS/NIRS, 62,5% [25/40] în grupul PALI/NRS și 76,2% [32/42] în grupul PALI/PALI), iar 30,9% (81/262) aveau cardiopatii congenitale (31,1% [56/180] în grupul NIRS/NIRS, 35,0% [14/40] în grupul PALI/NRS și 26,2% [11/42] în grupul PALI/PALI). Caracteristicile demografice au fost comparabile între grupurile nirsevimab și palivizumab.

Rezultate: populația ITT - sezonul 1

Eficacitatea nirsevimab la sugarii cu risc crescut de infecție severă cu VSR este extrapolată din eficacitatea nirsevimab în studiile D5290C00003 și MELODY (cohorta primară) pe baza expunerii farmacocinetice.

Incidența ITRI cauzate de VSR în decurs de 150 de zile de la administrare la sugarii născuți prematur sau cu boli pulmonare cronice sau cardiopatii congenitale în timpul primului sezon de expunere la VSR (criteriu de evaluare exploratoriu) a fost scăzută și comparabilă între cele două grupuri: 0,6% (4/616) în grupul nirsevimab față de 1,0% (3/309) în grupul palivizumab.

Incidența spitalizărilor legate de ITRI cu VSR în decurs de 150 de zile de la administrare la sugarii născuți prematur sau cu boli pulmonare cronice sau cardiopatie congenitală în timpul primului lor sezon VSR (criteriu de evaluare exploratoriu) a fost scăzută și comparabilă între cele două grupuri: 0,3% (2/616) în grupul nirsevimab față de 0,6% (2/309) în grupul palivizumab.

Rezultate: populația ITT – sezonul 2

Întrucât indicația supusă evaluării pentru BEYFORTUS (nirsevimab) este limitată la nou-născuți și sugari în timpul primului lor sezon de expunere la VSR, următoarele rezultate sunt descrise doar în scop informativ.

Niciun sugar cu boală pulmonară cronică sau boală cardiacă congenitală în timpul celui de-al doilea sezon de expunere la VSR nu a raportat o ITRI cauzată de VSR în intervalul de 150 de zile de la primirea tratamentului de studiu, în fiecare dintre grupurile NIRS/NIRS, PALI/NIRS și PALI/PALI.

Incidența ITRI cauzate de VSR între zilele 150 și 361 după administrare la sugarii cu boli pulmonare cronice sau cardiopatie congenitală în timpul celui de-al doilea sezon de expunere la VSR a fost scăzută și comparabilă între grupuri: grupul NIRS/NIRS: 0,0% (0/176); grupul PALI/NIRS: 2,5% (1/40); grupul PALI/PALI: 2,5% (1/40).

Niciun sugar cu boală pulmonară cronică sau boală cardiacă congenitală în timpul celui de-al doilea sezon de expunere la VSR nu a raportat o spitalizare legată de ITRI cu VSR în decurs de 150 de zile de la administrarea tratamentului de studiu în fiecare dintre grupurile NIRS/NIRS, PALI/NIRS și PALI/PALI. Doar un subiect din grupul PALI/PALI a avut o spitalizare legată de ITRI între zilele 150 și 361 după administrare.

Anticorpii anti-medicament

În sezonul 1, anticorpii anti-medicament au fost detectați după includere la 5,8% (34/587) dintre subiecții care au primit nirsevimab (respectiv 6,2% [24/385] în cohorta de prematuri și 5,0% (10/202) în cohorta CLD-CHD). Anticorpii anti-medicament au fost detectați la 4,0% (7/174) dintre subiecții din grupul NIRS/NIRS în ziua 361 a sezonului 1. În sezonul 2, anticorpii anti-medicament au fost detectați la subiecții din grupul NIRS/NIRS la 1,1% (1/90) în ziua 31, 0,0% (0/168) în ziua 151 și 9,0% (13/144) în ziua 361, sugerând că nu a existat o amorsare imună la subiecții care primiseră anterior o doză de nirsevimab.

În timpul sezonului 1 sau 2, nu s-a detectat nicio diferență în apariția evenimentelor adverse în perioada de urmărire (361 de zile după administrare) pe baza prezenței sau absenței anticorpilor anti-medicament în grupul NIRS/NIRS.

Studiul clinic (HARMONIE, NCT05437510)

Studiu de fază IIIb, controlat versus fără intervenție, randomizat, deschis, multicentric (235 de centre din 3 țări: Franța, Germania, Regatul Unit), al cărui obiectiv principal a fost demonstrarea eficacității nirsevimab în prevenirea spitalizărilor legate de infecțiile cu VRS la 28.860 de sugari sănătoși, născuți la termen și prematuri (vârsta medie generală ≥ 29 de săptămâni și 0 zile) în timpul primului lor sezon de expunere la VRS (născuți în sezon sau în afara sezonului epidemic cu VRS) **și care nu sunt eligibili pentru palivizumab.**

De reținut că, conform ipotezelor protocolului studiului HARMONIE, au fost randomizați un număr de 28.860 de subiecți. A fost utilizată o abordare statistică conservatoare pentru a estima dimensiunea eșantionului, luând în considerare cele mai mici rate de incidență raportate (ratele de incidență ale spitalizărilor pentru infecții cauzate de VSR raportate în Franța, Germania și Regatul Unit). În plus, perioada de includere nu a putut fi extinsă dincolo de data limită pentru analiza datelor primare, deoarece circulația VSR a fost foarte scăzută după această dată. **Astfel, pentru sezonul VSR 2022-2023, au fost randomizați în studiu un număr de 8.058 de subiecți.**

Principalele criterii de includere au fost: sugari sănătoși, născuți la termen sau prematur ($VG \geq 29$ săptămâni 0 zile), cu vârsta de 1 an sau mai mică și care au fost expuși la primul lor sezon epidemic cu VSR.

Principalele criterii de neincluere au fost: imunodeficiență congenitală sau dobândită cunoscută sau suspectată; sau tratament imunosupresor (chimioterapie sau radioterapie în ultimele 6 luni sau terapie sistemică cu corticosteroizi pe termen lung); febră moderată sau severă sau boală acută în ziua 1 a studiului; ITRI activă cauzată de VSR la momentul randomizării; infecție activă cu VSR la momentul randomizării; spitalizare involuntară sau urgență care pune viața în pericol; sugari eligibili să primească palivizumab (conform ghidurilor locale) sau care au primit orice alt anticorp monoclonal anti-VSR experimental sau vaccin, inclusiv vaccinuri materne (adică un vaccin administrat mamei în timpul sarcinii); tratament anterior cu imunoglobuline, transfuzii de sânge sau produse derivate din sânge în ultimele 3 luni.

Durata fazei randomizate, deschise, a studiului a fost de 150 de zile, cu o perioadă de urmărire a siguranței în regim deschis de până la 366 de zile.

În studiu au fost înrolați un număr de 8057 de copii, care au fost urmăriți pe parcursul sezonului epidemic VSR 2022-2023 și randomizați într-un raport de 1:1 fie pentru tratament cu nirsevimab ($N = 4038$), fie pentru nicio intervenție ($N = 4019$). Randomizarea a fost stratificată în funcție de țară (Franța vs. Germania vs. Regatul Unit) și vârsta la randomizare (≤ 3 luni, > 3 până la ≤ 6 luni, > 6 luni).

Criteriul principal de evaluare al studiului a fost spitalizarea asociată cu VRS. Criteriile de evaluare secundare relevante pentru pacient au inclus morbiditatea și evenimentele adverse (inclusiv mortalitatea). Criteriile de evaluare a calității vieții legate de sănătate nu au fost evaluate.

Rezultatele studiului HARMONIE au fost colectate:

- la data de 28 februarie 2023 (analiză primară), planificată după cel puțin 61 de spitalizări legate de VRS; conform companiei, aceasta corespunde sfârșitului sezonului VRS; include analize ale criteriilor de evaluare în categoriile de morbiditate și evenimente adverse până la data cutoff.

- la data de 26 aprilie 2024 (analiza la 1 an): analiză realizată după ce toți copiii au finalizat monitorizarea de siguranță de 12 luni (ziua 366); pe lângă analizele criteriilor de evaluare în categoriile de morbiditate și evenimente adverse din ziua 366, aceasta include și analize ale criteriilor de evaluare în categoria morbiditate din ziua 151.

La includerea în studiu, majoritatea (85,2%, [6.868/8.058]) sugarii s-au născut la termen ($VG \geq 37$ săptămâni), comparativ cu 13,8% (1.108/8.058) sugari născuți prematur ($VG < 37$ săptămâni). Jumătate (50,0%, [4.026/8.058]) dintre sugarii s-au născut în timpul sezonului epidemic cu VSR. Sugarii aveau o vârstă medie de 4,51 ($\pm 3,32$) luni, dintre care 48,6% (3.916/8.058) aveau vârsta $\leq 3,0$ luni, 52,1% (4.195/8.058) erau de sex masculin, iar 38,0% (3.061/8.058) aveau o greutate corporală < 5 kg. Majoritatea sugarii au fost înscriși în Regatul Unit (50,8%, [4.092/8.058]), urmat de Franța (27,0%, [2.177/8.058]) și Germania (22,2%, [1.789/8.058]). Caracteristicile demografice au fost comparabile între grupul tratat cu nirsevimab și grupul fără intervenție.

Rezultate

În cadrul populației randomizate, incidența spitalizărilor legate de infecțiile cu VSR în timpul primului sezon de expunere la VSR (**criteriu principal de evaluare**) a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu nirsevimab comparativ cu grupul fără intervenție: 0,3% (11/4.037) față de 1,5% (60/4.021), sau o RRR de 83,2%, $Î\ 95\% = [67,8; 92,0]$, $p < 0,0001$.

Pentru populația randomizată, incidența infecțiilor cu VSR foarte severe în timpul primului sezon de expunere la VSR (**criteriu de evaluare secundar**) a fost semnificativ mai mică în grupul tratat cu nirsevimab comparativ cu grupul fără intervenție: 0,12% (5/4.037) față de 0,47% (19/4.021), adică o RRR de 75,7%, $Î\ 95\% = [32,8; 92,9]$, $p = 0,0036$.

La populația randomizată, incidența spitalizărilor datorate infecțiilor cu VSR în fiecare țară și în timpul primului sezon de expunere la VSR (criterii secundare) a fost:

– În Franța: 0,3% (3/1.090) în grupul tratat cu nirsevimab față de 2,3% (25/1.087) în grupul fără intervenție, adică o RRR de 89,6%, $Î\ 95\% = [58,7; 98,7]$, $p < 0,0001$;

– În Regatul Unit: 0,1% (3/2.052) în grupul tratat cu nirsevimab față de 0,8% (17/2.040) în grupul fără intervenție, adică o RRR de 83,4%, $Î\ 95\% = [34,3; 97,6]$, $p = 0,0033$;

– În Germania: 0,6% (5/895) în grupul tratat cu nirsevimab față de 2,0% (18/894) în grupul fără intervenție, adică o RRR de 74,2%, $Î\ 95\% = [27,9; 92,5]$, $p = 0,0063$.

Anticorpi antimedicament - în protocolul studiului HARMONIE nu a fost inclusă nicio verificare pentru anticorpi antimedicament.

Profil de siguranță – considerat acceptabil, marcat de reacții adverse (EA) predominant de gradul 1 (ușoare) sau 2 (moderate), cum ar fi infecțiile tractului respirator superior, nazofaringita, febra sau gastroenterita, și EA de interes deosebit, cum ar fi erupțiile cutanate raportate în studiile clinice și în concordanță cu declarațiile din RCP, precum și absența riscurilor semnificative identificate sau potențiale în cadrul RMP-ului (Risk Management Plan) european.

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS

Conform avizului adoptat la data de 19.07.2023, ca urmare a evaluării medicamentului Beyfortus pentru indicația autorizată inițial: „*Beyfortus este indicat pentru prevenirea bolilor tractului respirator inferior determinate de virusul sincițial respirator (VSR) la nou-născuți și sugari în timpul primului sezon de infecție cu VSR al acestora*”, HAS a acordat următoarele beneficii acestei terapii:

Pentru populația de pacienți eligibilă pentru SYNAGIS (palivizumab)

- **beneficiu scăzut**, ca și în cazul SYNAGIS (palivizumab), în prevenirea infecțiilor severe ale tractului respirator inferior cauzate de VSR care necesită spitalizare la nou-născuți și sugari cu risc crescut de infecție cu VSR și eligibili pentru palivizumab, în timpul primului lor sezon cu VSR:

- Copii născuți la vârsta gestațională de 35 de săptămâni sau mai puțin și cu vârsta mai mică de 6 luni la începutul epidemiei sezoniere cu VSR;
- Copii cu vârsta sub 2 ani care au necesitat tratament pentru displazie bronhopulmonară în ultimele 6 luni;
- Copii cu vârsta sub 2 ani cu cardiopatie congenitală cu impact hemodinamic.

Pentru populația de pacienți neeligibilă pentru SYNAGIS (palivizumab)

- **beneficiu moderat**, în prevenirea infecțiilor tractului respirator inferior cauzate de VSR la nou-născuți și sugari cu sau fără factori de risc, așa cum sunt definiți de ghidurile naționale, și care nu sunt eligibili pentru palivizumab, în timpul primului lor sezon de vaccinare cu VSR.

Locul în strategia terapeutică

Populația de pacienți eligibilă pentru SYNAGIS (palivizumab)

Comisia consideră că BEYFORTUS (nirsevimab) este o opțiune terapeutică de primă intenție, ca alternativă la SYNAGIS (palivizumab) în prevenirea infecțiilor severe ale tractului respirator inferior cauzate de VSR, care necesită spitalizare la nou-născuți și sugari cu risc crescut de infecție cu VSR și eligibili pentru palivizumab, în timpul primului lor sezon cu VSR:

- Copii născuți la 35 de săptămâni de gestație sau mai puțin și cu vârsta mai mică de 6 luni la începutul epidemiei sezoniere de VSR;

- Copii cu vârsta sub 2 ani care au necesitat tratament pentru displazie bronhopulmonară în ultimele 6 luni;
- Copii cu vârsta sub 2 ani cu cardiopatie congenitală cu repercusiuni hemodinamice.

Populația de pacienți neeligibilă pentru SYNAGIS (palivizumab)

Comisia consideră că BEYFORTUS (nirsevimab) este o opțiune terapeutică de primă intenție în prevenirea infecțiilor tractului respirator inferior cauzate de VSR la nou-născuți și sugari cu sau fără factori de risc și care nu sunt eligibili pentru palivizumab, în timpul primului lor sezon VSR. Factorii asociați cu un risc mai mare de spitalizare includ criteriile de vulnerabilitate și de mediu, astfel cum sunt definite de ghidurile naționale.

Criteriile de vulnerabilitate sunt (Gradul B):

- Prematuritate < 36 de săptămâni de gestație;
- Vârsta < 2 luni, ținând cont de vârsta corectată (risc de apnee);
- Comorbidități: displazie bronhopulmonară, ventilație neonatală prelungită, cardiopatie congenitală cu șunt neoperat (impact hemodinamic), imunodeficiență, afecțiuni cu risc crescut de tuse inefficientă și oboseală musculară (boli neuromusculare, dizabilități multiple, sindrom Down etc.), copii cu indicație de tratament cu palivizumab (SYNAGIS).

Criteriile de mediu sunt:

- Contexte sociale sau economice defavorabile, dificultăți de accesare a îngrijirilor care nu permit revenirea la domiciliu (Gradul C);
- Pentru sugarii prematuri ≤ 35 de săptămâni (Gradul B): fumatul în timpul sarcinii (Gradul A), fumatul pasiv (Gradul A), nașterea în timpul epidemiei de VSR (Gradul B, frații și surorile (Gradul C), creșa (Gradul A), lipsa alăptării (Gradul A);
- Fumatul pasiv (crește riscul de a solicita îngrijiri (Gradul A) sau de spitalizare în terapie intensivă (Gradul C).

Ca urmare a avizului adoptat la data de 23 octombrie 2024, HAS a acordat un beneficiu moderat terapiei cu nirsevimab, atât în cazul populației de pacienți eligibili pentru SYNAGIS (palivizumab), cât și în cazul populației de pacienți neeligibili, pentru indicația actualizată a lui Beyfortus, respectiv:

„Beyfortus este indicat pentru prevenirea bolilor tractului respirator inferior determinate de virusul sincițial respirator (VSR) la:

i. Nou-născuți și sugari în timpul primului sezon de infecție cu VSR al acestora.

ii. Copii cu vârsta de până la 24 de luni care rămân vulnerabili la boala severă determinată de VSR în timpul celui de-al doilea sezon cu VSR”.

Având în vedere că această indicație nu face obiectul cererii de evaluare depusă de Sanofi la dosar, beneficiul acordat de HAS pentru indicația actualizată a medicamentului Beyfortus de mai sus, a fost prezentat în scop informativ.

NICE/SMC

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Marea Britanie nu există publicate rapoarte de evaluare ale medicamentului Beyfortus pentru indicația ce face obiectul prezentei evaluări.

Ca urmare, în acord cu prevederile criteriului de evaluare 2.1 al Tabelului 4 din ordin, Sanofi a depus la dosar Cartea Verde, actualizată 2025, care conține cele mai recente informații pentru profesioniștii din domeniul sănătății despre vaccinuri și proceduri de vaccinare pentru bolile infecțioase care pot fi prevenite prin vaccinare în Regatul Unit. Capitolul 27a (5) prezintă ghidul actualizat la data de 14 iulie 2025 cu informații despre imunizarea împotriva virusului sincițial respirator (VSR), respectiv: epidemiologia virusului, imunizările disponibile împotriva VSR, dozajul și schema de administrare a produselor, raționamentul din spatele programelor VSR, recomandări pentru utilizarea imunizărilor împotriva VSR și contraindicații și sfaturi privind reacțiile adverse.

Ghidul menționează următoarele produse utilizate pentru imunizarea împotriva VSR:

Vaccinuri VSR

- Vaccinul pre-F împotriva VSR de la Pfizer (Abrysvo) – vaccin bivalent, ce conține antigene proteice F de prefuzie a VSR recombinant (pre-F), dezvoltate din fiecare dintre subtipurile A și B. Abrysvo este autorizat pentru prevenirea ITRI cauzate de VSR la persoanele cu vârsta de peste 60 de ani și pentru protejarea sugarilor împotriva acestora prin vaccinarea femeilor însărcinate (între 28 și 36 de săptămâni de gestație).
- Vaccinul pre-F împotriva VSR cu adjuvant de la GSK (Arexvy) - vaccin recombinant cu adjuvant împotriva VSR, autorizat pentru administrare la adulții cu vârsta de 60 de ani și peste și la adulții cu vârsta cuprinsă între 50 și 59 de ani cu factori de risc pentru boala VSR. Acesta conține o proteină F de pre-fuziune cu un adjuvant (AS01E, o combinație brevetată de saponină și monofosforil lipidă A), despre care s-a constatat că îmbunătățește imunogenitatea, inclusiv răspunsurile celulelor T CD4+, față de formulările neadjuvante.
- Vaccinul Moderna mRNA-1345 RSV (mRESVIA) - este un vaccin VSR ARNm, autorizat în Regatul Unit în februarie 2025 pentru prevenirea infecțiilor cu virusul respirator sincițial (VRS) la persoanele cu vârsta de 60 de ani și peste.

Anticorpi monoclonali VSR pentru imunizare pasivă

- Nirsevimab (Beyfortus): este un anticorp monoclonal recombinant produs într-o linie celulară de mamifere. Acesta oferă imunitate pasivă și a fost aprobat pentru prevenirea infecțiilor cu virusul respirator sincițial (VRS) la sugarii cu risc scăzut și crescut de boală cu VSR.
- Palivizumab (Synagis): soluția injectabilă Synagis este singura formă autorizată de palivizumab disponibilă în Regatul Unit. Indicația autorizată este prevenirea bolilor grave ale tractului respirator inferior cauzate de VSR, care necesită spitalizare la copiii cu vârsta sub doi ani care prezintă un risc crescut de boală cu VSR, din cauza prematurității (inclusiv a bolii pulmonare cronice de prematuritate) sau a cardiopatiei congenitale semnificative hemodinamic, așa cum este detaliat în rezumatul caracteristicilor produsului.

- Clesrovimab (Enflonsia™): este un anticorp monoclonal injectabil cu acțiune prelungită ce asigură imunizare împotriva VSR la sugari. A demonstrat siguranță și eficacitate într-un studiu clinic de fază 3 (NCT04938830) și a fost aprobat în SUA în iunie 2025. La momentul actualizării acestui ghid, nu era încă autorizat în Regatul Unit.

De asemenea, Sanofi aduce în atenție și recomandările din raportul actualizat la data de 11 septembrie 2023 al Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI), un comitet consultativ științific de experți care consiliază guvernul Regatului Unit cu privire la aspecte legate de vaccinare și imunizare.

- La reuniunea JCVI din 1 februarie 2023, comitetul a recomandat ca palivizumab să fie înlocuit cu nirsevimab pentru cohorta eligibilă în prezent, datorită timpului de înjumătățire prelungit și eficacității ridicate, fiind necesară o singură doză pe parcursul sezonului, comparativ cu dozele lunare de palivizumab.

- Comitetul argumentează că un program sezonier de imunizare pasivă sau sezonier cu imunizare de recuperare sau de imunizare pasivă pe tot parcursul anului pentru nou-născuți (cu anticorpi monoclonali) ar putea fi rentabil într-un interval de prețuri potențiale care combină costul produsului și cel al administrării acestuia.

- Comitetul consideră că un program sezonier de imunizare maternă activă sau pe tot parcursul anului ar putea fi rentabil într-un interval de prețuri potențiale care combină costul produsului și administrarea acestuia.

- JCVI recomandă ambele produse (nirsevimab și palivizumab) ca fiind potrivite pentru un program universal de protejare a nou-născuților și sugarilor împotriva VSR.

- JCVI nu are o preferință pentru niciunul dintre produse și nici dacă programul ales pentru protejarea nou-născuților și sugarilor ar trebui să fie un program de vaccinare maternă sau un program de imunizare pasivă. Prin urmare, sub rezerva autorizării vaccinului matern, ambele opțiuni ar trebui luate în considerare pentru un program universal.

IQWiG/G-BA

Concluziile raportului de evaluare IQWiG A25-33/12.08.2025 (ultima actualizare) referitoare la probabilitatea și amploarea beneficiului adițional pentru nirsevimab ca *tratament de prevenție a infecțiilor tractului respirator inferior cauzate de virusul sincițial respirator (VSR) la nou-născuți și sugari în timpul primului lor sezon de VSR*, comparativ cu terapia de comparație adecvată (ACT), sunt prezentate sumarizat în tabelul nr. 1 de mai jos.

Tabel nr. 1. Nirsevimab - probabilitatea și amploarea beneficiului adițional

Indicație	Terapia de comparație adecvată^a	Probabilitatea și amploarea beneficiului adițional
<i>Prevenirea infecțiilor tractului respirator inferior cu VSR la copii în timpul primului sezon cu VSR, care nu sunt abordați în recomandările privind terapia cu anticorpi anti-VSR^b</i>	<i>Așteptare vigilentă</i>	<i>Indiciul unui beneficiu adițional semnificativ</i>

^a Este prezentată terapia de comparație adecvată definită de G-BA.

^b Prezentă evaluare a beneficiilor nirsevimab acoperă exclusiv copiii fără indicație pentru profilaxia secundară a infecțiilor tractului respirator inferior, conform AM-RL Anexa IV - Instrucțiuni de tratament conform Secțiunii 92 Paragraful 2 Propoziția 7 din Codul Social German Cartea V [1]. Prin urmare, prezentă evaluare a beneficiilor nu include:

- Copiii care au necesitat măsuri terapeutice concomitente pentru displazie bronhopulmonară în ultimele 6 luni anterioare începerii sezonului VSR. Aceste măsuri au inclus: oxigen suplimentar, steroizi, bronhodilatatoare sau diuretice.
- Copiii cu defecte cardiace congenitale relevante hemodinamic (de exemplu, defecte de șunt semnificative stânga-dreapta și dreapta-stânga și pacienți cu hipertensiune pulmonară sau congestie venoasă pulmonară).
- Copiii cu trisomie 21.
- Copiii cu vârsta ≤ 6 luni la începutul sezonului VSR care s-au născut prematur până la 35 de săptămâni de gestație (34 [+ 6 zile]).

Evaluarea beneficiilor acordate de IQWiG a avut la bază rezultatele celor două studii randomizate, controlate, HARMONIE și MELODY. Aproximativ 8.000 de copii sănătoși cu vârsta sub un an au participat în studiul HARMONIE și aproximativ 3.000 în studiul MELODY. **Sugarii au fost înrolați înainte și în timpul primului lor sezon de VSR și nu au fost eligibili pentru tratamentul cu palivizumab.** Palivizumab este un anticorp aprobat exclusiv pentru profilaxia VSR la copiii cu risc crescut de boală severă.

Cea mai importantă constatare a studiilor: infecțiile severe ale tractului respirator inferior asociate cu VSR au apărut semnificativ mai puțin frecvent la copiii care au primit nirsevimab decât în grupul de control. La 151 de zile după injectare, 1,7% (HARMONIE) și 2,0% (MELODY) dintre copiii din grupul de control au necesitat spitalizare, comparativ cu doar 0,3% și 0,4% în grupul nirsevimab. După 366 și 361 de zile, procentele au fost de 2,4% (HARMONIE) și 2,2% (MELODY) în grupul de control și 1,1% și, respectiv, 0,5% în grupul nirsevimab. Aceste efecte pozitive ale imunizării nu au fost însoțite de efecte secundare semnificative.

G-BA decide asupra beneficiului adițional.

Decizia G-BA din data de 21 august 2025 (publicată la data de 15.09.2025), cu referire la amploarea și probabilitatea beneficiului adițional al medicamentului Beyfortus comparativ cu ATC (așteptare vigilentă) pentru *indicația de prevenire a infecțiilor tractului respirator inferior cauzate de virusul sincițial respirator (VSR) la copii în timpul primului lor sezon de VSR, care nu sunt abordați în recomandările privind tratamentul cu anticorpi VSR (respectiv, care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu palivizumab): **indiciul unui beneficiu adițional considerabil.***

Recomandările STIKO (Comitetului permanent pentru vaccinare) referitoare la profilaxia cu Nirsevimab

Evaluarea AMNOG (21 august 2025): Beneficiu adițional considerabil al nirsevimab pentru profilaxia VSR la copiii sub 1 an (8)

Comitetul Federal Comun (G-BA) a confirmat la data de 21 august 2025 un indiciu de beneficiu adițional considerabil pentru nirsevimab pentru prevenirea infecțiilor tractului respirator inferior cauzate de virusul sincițial respirator (VSR). Această evaluare se aplică utilizării ingredientului activ la nou-născuți și sugari cu vârsta sub un an în timpul primului lor sezon VSR, care nu sunt abordați în recomandările privind tratamentul cu anticorpi VSR. Aceștia sunt în principal copii sănătoși, fără factori de risc pentru sănătate. Datele studiului pentru această indicație, care

este evaluată pentru prima dată, arată că nirsevimab reduce semnificativ numărul de infecții (severe) ale tractului respirator inferior cauzate de VSR la acești copii în timpul primului lor sezon VSR.

Începând cu data de 14 septembrie 2024, toți copiii aflați în primul an de viață, indiferent de profilul lor individual de risc, au dreptul la o doză unică de nirsevimab pentru profilaxia VSR, ca beneficiu al asigurării de sănătate obligatorii. Deoarece nirsevimab este un anticorp pentru profilaxia VSR și nu un vaccin, Comitetul Federal Comun (G-BA) nu a putut reglementa dreptul la acest beneficiu în ghidurile sale de vaccinare.

Recomandările STIKO privind momentul administrării nirsevimab

Conform recomandării Comitetului permanent pentru vaccinare (STIKO) de la Institutul Robert Koch, sugarii născuți între aprilie și septembrie ar trebui să primească nirsevimab toamna, adică înainte de începerea primului sezon VSR (octombrie-martie). Nou-născuții născuți în timpul sezonului VSR ar trebui să primească nirsevimab cât mai curând posibil după naștere.

Profilaxia VSR în al doilea sezon VSR doar în cazurile cu un profil de risc specific (nu face obiectul prezentei evaluări)

Pentru copiii cu vârsta de până la 2 ani, anticorpii monoclonali palivizumab (Synagis) și nirsevimab (Beyfortus) sunt indicați pentru profilaxia secundară în al doilea sezon VSR doar dacă este prezent un profil de risc specific. Sfaturile de tratament ale G-BA în ceea ce privește anticorpii anti - VSR trebuie luate în considerare în continuare și în acest caz. De exemplu, există un risc ridicat de boală severă cu VSR la sugarii prematuri și copiii cu boli pulmonare cronice, malformații cardiace congenitale severe sau trisomie 21 (sindromul Down).

Observație

De reținut faptul că, beneficiul adițional semnificativ acordat de IQWIG și G-BA pentru indicația nirsevimab de prevenire a infecțiilor tractului respirator inferior cauzate de virusul sincițial respirator (VSR) la nou-născuți și sugari în timpul primului lor sezon de VSR, a avut la bază datele de eficacitate ale studiilor clinice HARMONIE și MELODY, studii care au inclus sugari sănătoși, născuți la termen sau prematur ($VG \geq 29$ săptămâni 0 zile), cu vârsta de 1 an sau mai mică, care au fost expuși la primul lor sezon epidemic cu VSR și **care nu prezentau risc crescut de boală severă cu VSR.**

Astfel, aceste studii au exclus:

- Copiii care au necesitat măsuri terapeutice concomitente pentru displazie bronhopulmonară în ultimele 6 luni anterioare începerii sezonului VSR (cum ar fi: oxigen suplimentar, steroizi, bronhodilatatoare sau diuretice).
- Copiii cu defecte cardiace congenitale relevante hemodinamic (de exemplu, defecte de șunt semnificative stânga-dreapta și dreapta-stânga și pacienți cu hipertensiune pulmonară sau congestie venoasă pulmonară).
- Copiii cu trisomie 21.
- Copiii cu vârsta ≤ 6 luni la începutul sezonului VSR care s-au născut prematur până la 35 de săptămâni de gestație (34 [+ 6 zile]).

Cu toate acestea, având în vedere recomandările actualizate ale Comitetului permanent pentru vaccinare (STIKO), conform cărora toți copiii aflați în primul an de viață (nou-născuți și sugari), indiferent de profilul lor individual de risc, au dreptul la o doză unică compensată de nirsevimab pentru profilaxia VSR, **SETS va lua în**

considerare în acordarea beneficiului adițional, *populația de copii nou-născuți și sugari cu sau fără factori de risc, inclusiv cei cu risc crescut de boală severă cu VSR, în timpul primului lor sezon VSR.*

3. STATUTUL DE COMPENSARE AL DCI ÎN STATELE MEMBRE ALE UE ȘI MAREA BRITANIE

Sanofi a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI Nirsevimabum, pentru indicația de *prevenire a bolilor tractului respirator inferior determinate de virusul sincițial respirator (VSR) la nou-născuți și sugari în timpul primului sezon de infecție cu VSR al acestora*, este rambursat în total în **14 state membre ale Uniunii Europene** (Austria, Belgia, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Irlanda, Italia, Luxemburg, Polonia, Portugalia, Spania) și **Marea Britanie**.

4. COSTURILE TERAPIEI

La data prezentă, în România sunt disponibile 2 terapii de prevenție a bolilor tractului respirator inferior cauzate de VSR și anume:

- Synagis (palivizumab), primul anticorp monoclonal umanizat autorizat, indicat pentru imunizarea pasivă împotriva VSR, pentru prevenirea infecțiilor severe ale tractului respirator inferior care necesită spitalizare, determinate VSR la copii cu risc crescut de îmbolnăvire cu VSR, **compensat necondiționat** conform *Protocolului terapeutic corespunzător poziției nr. 284, cod (J06BB16): DCI PALIVIZUMABUM*, prezentat mai jos;
- Abrysvo (Pfizer), primul vaccin autorizat pentru imunizarea pasivă împotriva bolilor tractului respirator inferior cauzate de VSR la sugari de la naștere până la vârsta de 6 luni, după imunizarea maternă în timpul sarcinii, numai între săptămânile 32 și 36 de gestație și pentru imunizarea activă a persoanelor cu vârsta de 18 ani și peste – **neinclus în Listă**.

„Protocol terapeutic corespunzător poziției nr. 284, cod (J06BB16): DCI PALIVIZUMABUM”^{*)}

^{*)} Introdus prin O. Nr. 188/64/2022 de la data de 1 februarie 2022.

Infecțiile cu virus respirator sincițial (VRS) reprezintă o cauză importantă de morbiditate în copilărie, fiind principala cauză de spitalizare a copiilor cu vârsta sub 5 ani, categoria de copii cu risc major de infecții severe fiind a celor cu vârste între 2 și 6 luni. De asemenea, infecțiile cu VRS - bronșiolita, traheobronșita, pneumonia, otita, sinuzita, rinita și crupul - reprezintă o cauză importantă de morbiditate și prin complicațiile pe termen scurt (insuficiență cardiacă, respiratorie, apnee, SIDS) și lung (wheezing recurent, astm bronșic, anomalii ale funcției pulmonare, hiperreactivitate bronșică).

*Există câteva categorii de copii cu risc crescut de a prezenta forme severe ale infecțiilor cu VRS, cu incidență crescută a complicațiilor, frecvență și durată prelungită de spitalizare: foștii prematuri (datorită transferului matern redus de *anticorpi și dezvoltării bronhopulmonare insuficiente), copiii cu boală pulmonară cronică (BPC - displazie bronhopulmonară), fibroză chistică, cu anomalii congenitale ale tractului respirator, cei cu anomalii cardiace congenitale semnificative hemodinamice (cu impact asupra funcționalității miocardice și asupra circulației pulmonare) - și cei cu sindroame congenitale sau dobândite de*



imunodeficiență. Rata mortalității asociate infecțiilor cu VRS poate atinge 10% în cazul grupelor de copii cu risc. De asemenea, virusul respirator sincițial determină frecvent infecții nosocomiale virale în secțiile de neonatologie și pediatrie.

Palivizumab este un produs farmaceutic umanizat de origine murină, obținut prin tehnici de recombinare, care conține anticorpi monoclonali de tip imunoglobulină G1, indicat pentru imunizarea pasivă împotriva VRS pentru prevenirea infecțiilor severe ale tractului respirator inferior care necesită spitalizare, determinate VRS la copii cu risc crescut de îmbolnăvire cu VRS.

I. Indicații și criterii de includere

Infecția cu VRS este o infecție sezonieră, cu incidență maximă a îmbolnăvirilor în perioada octombrie-martie iar calendarul de imunizare trebuie să țină cont de această sezonalitate precum și de recomandarea de administrare a primei doze înaintea începerii sezonului VRS. Ca atare, administrarea palivizumab trebuie să se facă în perioada septembrie-martie (un număr maxim de 5 administrări la interval de 4 săptămâni/sezon) exceptând situațiile în care este raportată și comunicată de către Ministerul Sănătății, la nivel național, o schimbare de sezonalitate a infecțiilor cu VRS.

Categoriile de copii cu risc crescut pentru infecțiile cu VRS eligibili pentru administrarea de palivizumab:

1. prematuri născuți la 35 săptămâni de gestație sau mai puțin și cu vârstă mai mică de 6 luni la începutul sezonului de îmbolnăvire cu VRS

2. copii cu vârstă mai mică de 2 ani la debutul sezonului de infecții cu VRS și care au necesitat tratament pentru displazie bronhopulmonară în ultimele 6 luni

3. copii cu vârstă mai mică de 2 ani la debutul sezonului de infecții cu VRS cu MCC semnificative hemodinamice:

- boli cardiace congenitale cu flux sangvin pulmonar crescut care necesită terapie pentru controlul hipertensiunii pulmonare: intervenție chirurgicală, terapie intensivă sau terapie farmacologică

- boli cardiace congenitale cianogene

- boli cardiace congenitale cu congestie venoasă pulmonară (valvulopatii aortice sau mitrale, disfuncții ventriculare stângi, cord triatriatum, obstrucții ale venelor pulmonare)

- boli cardiace cu hipertensiune pulmonară

- boli cardiace congenitale asociate cu patologie pulmonară congenitală

- malformații cardiace complexe cu prognostic vital bun (cu soluție terapeutică farmacologică, chirurgicală sau/și intervențională).

4. copiii cu vârstă sub 1 an la debutul sezonului de infecții cu VRS cu:

- sindroame de imunodeficiență congenitală sau dobândită

- boli neuromusculare congenitale

- anomalii congenitale ale căilor respiratorii superioare și/sau inferioare

- fibroză chistică.

I. Contraindicații

- reacție anafilactică confirmată la o doză anterioară de palivizumab

- reacție anafilactică anterioară confirmată la orice componentă a palivizumab: histidină, glicină, manitol (E412), apă pentru preparate injectabile

- reacție anafilactică anterioară confirmată la alt tip de anticorpi monoclonali umanizați.

II. Precauții

- Palivizumab se va administra cu prudență pacienților cu trombocitopenie sau cu tulburări de coagulare.

- Afecțiunile febrile ușoare precum infecțiile de tract respirator superior nu sunt, de obicei, motiv de amânare a imunizării cu palivizumab.

- Se recomandă amânarea administrării de palivizumab la copiii cu infecții acute moderate sau severe sau afecțiuni febrile în afara situațiilor în care, după opinia medicului, întreruperea imunizării cu palivizumab presupune un risc mai mare

- Palivizumab poate interfera cu testele imune de diagnostic ale infecției cu VRS precum unele din testele antigenice

III. Administrarea palivizumab

- administrarea de palivizumab se face după informarea corectă a părinților privind rolul acestei imunizări, schema de imunizare, posibilele reacții adverse dar și măsurile de precauție care trebuie respectate în continuare pentru prevenirea infecțiilor cu VRS

- înainte de administrarea palivizumab medicul trebuie să verifice respectarea regulilor privind stocarea și transportul medicamentului (la 2 - 8° C, fără congelare)

- doza recomandată este de 15 mg/kgc, doza în mg și respectiv ml se calculează astfel:

• Doza de administrat în mg = Greutatea în kg X 15 mg

• Doza de administrat în ml = Greutatea în kg X 0,15 (concentrația flacoanelor fiind de 100 mg/ml)

- se administrează maxim 5 astfel de doze la interval de 4 săptămâni (25 - 30 de zile) pe durata sezonului VRS

- prima doză ar trebui administrată înainte începerii sezonului VRS

- administrarea se face strict intramuscular
- dacă doza totală de administrat depășește 1 ml aceasta trebuie divizată și administrată în 2 injecții
- administrarea palivizumab trebuie efectuată în siguranță, în cabinete medicale unde există posibilitatea tratării de urgență a reacțiilor anafilactice

- în cazul prematurilor eligibili, administrarea se face astfel:

- **Pentru prematurii născuți în timpul sezonului de infecții VRS (lunile octombrie - martie)** se recomandă administrarea primei doze de palivizumab cu 3 - 5 zile înainte de externare și în funcție de disponibilitatea medicamentului în spital aceasta permițând obținerea unui titru de anticorpi eficace pentru protecția împotriva infecției cu VRS; În absența administrării primei doze în spital, acesta se va prescrie în ambulator, imediat după externare, în baza scrisorii medicale emise la externarea pacientului din spital și se va administra cât mai rapid posibil;

- **Pentru prematurii născuți în afara sezonului de infecții VRS (lunile aprilie - septembrie)** tratamentul se va prescrie în ambulator, în baza scrisorii medicale emise la externarea pacientului din spital, iar prima doză, în funcție de luna nașterii copilului, se va administra fie înaintea începerii sezonului VRS (luna septembrie) fie la debutul sezonului VRS (luna octombrie)

- pentru a reduce riscul de re-internare în cazul copiilor eligibili pentru imunizarea cu palivizumab și care sunt spitalizați pentru infecții cu VRS se recomandă continuarea administrării la interval de 4 săptămâni a dozelor de palivizumab pe durata sezonului VRS, dar fără a depăși numărul maxim de 5 administrări/sezon în cazul copiilor cu malformații cardiace care suferă intervenții chirurgicale cardio-vasculare sau bypass cardiac se recomandă ca o doză de palivizumab de 15 mg/kg să fie administrată post operator, imediat după ce copiii sunt stabiliți, pentru a asigura concentrații plasmatice adecvate de palivizumab; pe parcursul perioadei rămase din sezonul VRS dozele ulterioare trebuie administrate la interval de 4 săptămâni copiilor care continuă să aibă un risc crescut de infecții cu VSR conform punctului 3 din cap. I, dar fără a depăși numărul maxim de 5 administrări/sezon.(...)"

Menționăm că Sanofi a ales ca și comparator pentru calculul costurilor terapiei, medicamentul Synagis (Palivizumabum), singura terapie inclusă în Listă și compensată necondiționat pentru prevenirea **bolilor severe ale tractului respirator inferior care necesită spitalizare, determinate de virusul sincițial respirator (VSR), la copiii cu risc crescut de îmbolnăvire cu VSR, respectiv:**

1. prematuri născuți la 35 săptămâni de gestație sau mai puțin și cu vârstă mai mică de 6 luni la începutul sezonului de îmbolnăvire cu VRS
2. copii cu vârstă mai mică de 2 ani la debutul sezonului de infecții cu VRS și care au necesitat tratament pentru displazie bronhopulmonară în ultimele 6 luni
3. copii cu vârstă mai mică de 2 ani la debutul sezonului de infecții cu VRS cu MCC semnificative hemodinamic (prezentate detaliat în protocolul terapeutic de mai sus)
4. copii cu vârstă sub 1 an la debutul sezonului de infecții cu VRS cu:
 - sindroame de imunodeficiență congenitală sau dobândită
 - boli neuromusculare congenitale
 - anomalii congenitale ale căilor respiratorii superioare și/sau inferioare
 - fibroză chistică.

Făcând referire la definiția comparatorului, conform OMS nr.861/2014 actualizat, Anexa nr.1, Art.1, lit.c):

„c) **comparator** - un medicament aferent unei **DCI care se află în Lista** cuprinzând denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, precum și denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor care se acordă în cadrul programelor naționale de sănătate, aprobată prin Hotărârea Guvernului nr. 720/2008, republicată, care are **aceeași indicație aprobată și se adresează aceluiași segment populațional sau aceluiași subgrup populațional cu medicamentul evaluat**, după caz. Poate fi considerat comparator un produs deja compensat pe baza contractelor cost-volum sau cost-volum-rezultat exclusiv prin compararea prețurilor disponibile în CANAMED în momentul depunerii dosarului de evaluare. În cazul în care comparatorul este un produs compensat pe baza unui contract cost-volum sau cost-volum- rezultat, medicamentul

supus evaluării va putea beneficia cel mult de compensare condiționată, chiar dacă punctajul final obținut ca urmare a procesului de evaluare ar permite includerea necondiționată”

și luând în considerare indicația Beyfortus (nirsevimabum) depusă de companie în cererea de evaluare, respectiv:

„Beyfortus este indicat pentru prevenirea bolilor tractului respirator inferior determinate de virusul sincițial respirator (VSR) la nou-născuți și sugari în timpul primului sezon de infecție cu VSR al acestora”,

SETS subliniază că domeniul de aplicare al indicației Beyfortus (nirsevimab) cuprinde o populație pediatrică mai largă comparativ cu Synagis (palivizumab).

Astfel, Synagis (palivizumab) se adresează profilaxiei primare din primul sezon VSR și profilaxiei secundare din al doilea sezon VSR a **bolilor severe** ale tractului respirator inferior care necesită spitalizare la copiii **cu risc crescut** de îmbolnăvire cu VRS (sugarii prematuri și copiii cu boli pulmonare cronice, malformații cardiace congenitale severe), în timp ce domeniul de aplicare al indicației Beyfortus (nirsevimab) supusă evaluării se adresează profilaxiei primare din primul sezon VSR a bolilor tractului respirator inferior determinate de VSR la copiii cu vârsta mai mică de 1 an, **cu sau fără factori de risc, respectiv cu risc scăzut de infecție severă cu VSR, inclusiv profilaxiei sugarilor cu risc crescut de îmbolnăvire cu VRS.**

Observație: Conform indicației actualizate a medicamentului Beyfortus prezentată la punctul 1.9, atât Beyfortus, cât și Synagis se adresează profilaxiei secundare din al doilea sezon VSR la copii cu vârsta de până la 2 ani, doar dacă este prezent un profil de risc specific, însă în cazul prezentei evaluări, având în vedere domeniul de aplicare al indicației nirsevimab doar pentru profilaxia din primul sezon VSR, nu prezintă interes adresabilitatea celor 2 medicamente pentru profilaxia secundară din al doilea sezon VSR la populația pediatrică cu profil de risc specific.

Cu alte cuvinte, conform indicației supusă evaluării, Beyfortus se adresează atât profilaxiei din primul sezon VSR a bolilor severe ale tractului respirator inferior care necesită spitalizare la copiii cu risc crescut de îmbolnăvire cu VRS cu vârsta sub 1 an (sugarii prematuri și copiii cu boli pulmonare cronice, malformații cardiace congenitale severe), respectiv populația eligibilă pentru Synagis, cât și profilaxiei din primul sezon VSR a infecțiilor tractului respirator inferior cauzate de VSR la nou-născuți și sugari cu sau fără factori de risc (cu risc scăzut de infecție severă cu VSR) și care nu sunt eligibili pentru Synagis.

Prin urmare, SETS consideră că **Synagis nu corespunde definiției comparatorului** (prezentată mai sus), fiind autorizat și implicit compensat pentru profilaxia primară din primul sezon VSR a bolilor severe ale tractului respirator inferior care necesită spitalizare la **populația relativ mică de nou-născuți și sugari cu risc crescut de îmbolnăvire cu VRS** (profilaxia secundară nu prezintă interes pentru evaluarea prezentă).

Astfel, putem afirma că Synagis reprezintă o alternativă la Beyfortus în prevenirea infecțiilor severe ale tractului respirator inferior cauzate de VSR, care necesită spitalizare la nou-născuți și sugari cu risc crescut de infecție cu VSR, în timpul primului lor sezon VSR și, de asemenea, Beyfortus reprezintă o alternativă la Synagis în prevenirea

infecțiilor severe ale tractului respirator inferior cauzate de VSR, care necesită spitalizare la nou-născuți și sugari cu risc crescut de infecție cu VSR, în timpul primului lor sezon VSR și eligibili pentru Synagis.

În concluzie, având în vedere că SETS nu a validat comparatorul Synagis, calculul costurilor terapiei nu va fi punctat și va fi prezentat doar în scop informativ.

Tabel nr. 2: Calculul costurilor terapiei (PAM conform OMS nr.5994/2024 actualizat la data de 29.08.2025)

DCI	DC	Ambalaj	PAM/amb (lei)	Administrare conform RCP	Cost terapie primul sezon VSR (lei)
Nirsevimabum	Beyfortus 50 mg sol.inj. în ser. preumplută	Cutie x 1 ser.preump. de 0,5 ml (50mg/0,5 ml)	2044,16	Copii cu G<5 kg: 1 doză unică de 50 mg	2044,16
Nirsevimabum	Beyfortus 100 mg sol.inj. în ser. preumplută	Cutie x 1 ser.preump. de 1 ml (100mg/ml)	2044,16	Copii cu G>5 kg: 1 doză unică de 100 mg	2044,16
Palivizumabum	Synagis 50 mg/0,5 ml soluție injectabilă	Cutie x 1 fl de 0,5 ml (50mg)	1997,45	15 mg/kg corp/lună timp de 5 luni/sezon VSR	29.961,75*

PAM – preț cu amănuntul maximal cu TVA; G – greutate corporală

*S-a considerat o greutate medie maximă pentru un sugar de 10 kg (3 fl x 1997,45 lei x 5 luni)

5. PUNCTAJUL OBȚINUT

Tabelul nr. 4 - Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi

Criterii de evaluare	Punctaj
1. ETM bazată pe estimarea beneficiului terapeutic (SMR)	
1.2. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit clasificarea BT 2 - moderat/scăzut (dar care justifică rambursarea) din partea HAS	7
2. ETM bazată pe cost-eficacitate	
2.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, care au primit avizul pozitiv, fără restricții comparativ cu RCP, din partea autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Marea Britanie (NICE/SMC) sau pentru care DAPP/reprezentantul DAPP depune o declarație pe propria răspundere că beneficiază de compensare în Marea Britanie fără restricții comparativ cu RCP, inclusiv ca urmare a unei evaluări de clasă de către NICE sau a altor tipuri de rapoarte/evaluări efectuate de către NHS și documentația aferentă	15
2.4. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care raportul de evaluare a autorităților de evaluare a tehnologiilor medicale din Germania (IQWiG/G-BA) demonstrează un beneficiu terapeutic adițional față de comparator (indiferent de mărimea acestuia), fără restricții comparativ cu RCP sau care sunt incluse în ghidurile terapeutice GBA și nu au fost evaluate de IQWiG, deoarece autoritatea nu a considerat necesară evaluarea, fără restricții comparativ cu RCP	15

3. Statutul de compensare al DCI în statele membre ale UE și Marea Britanie/Raport de evaluare pozitiv emis de Agenția Națională a Medicamentului și a Dispozitivelor Medicale din România	
3.1. DCI-uri noi, DCI compensată cu extindere de indicație, pentru care se solicită includerea noii indicații terapeutice în Listă compensate în minimum 14 din statele membre ale UE și Marea Britanie	25
4. Costurile terapiei	-
TOTAL	62

6. CONCLUZII

- Beyfortus este un anticorp monoclonal uman recombinant ce oferă imunitate pasivă împotriva virusului sincițial respirator (VSR) prin administrarea directă de anticorpi „prefabricați” la sugar, oferind protecție imediată pentru o durată de timp de aproximativ cinci luni (pe baza datelor clinice și farmacocinetice), suficientă pentru a acoperi sezonul VSR. Funcționează ca un tratament preventiv cu anticorpi, nu ca un vaccin, prin legarea de proteina F a virusului și împiedicarea pătrunderii acestuia în celule, protejând astfel împotriva bolilor tractului respirator inferior cauzate de VSR.
- Beyfortus (nirsevimab) (administrare în doză unică) reprezintă o alternativă terapeutică de primă intenție mai rentabilă comparativ cu Synagis (palivizumab) (administrare lunară pe parcursul perioadei de 5 luni de circulație VSR) pentru prevenirea infecțiilor severe ale tractului respirator inferior cauzate de VSR care necesită spitalizare la nou-născuți și sugari cu risc crescut de infecție cu VSR și **eligibili pentru palivizumab**, în timpul primului lor sezon VSR, având în vedere simplitatea utilizării sale prin administrare în seringă preumplută, intramuscular, în doză unică (timpul de înjumătățire lung al nirsevimabului). De reținut că eficacitatea nirsevimab la sugarii cu risc crescut de infecție severă cu VSR este extrapolată din eficacitatea nirsevimab în studiile D5290C00003 și MELODY (cohorta primară) pe baza expunerii farmacocinetice.
- Beyfortus (nirsevimab) a demonstrat o eficacitate superioară comparativ cu placebo în prevenirea infecțiilor tractului respirator inferior cauzate de VSR la nou-născuți și sugari cu risc scăzut de infecție severă cu VSR și care **nu sunt eligibili pentru palivizumab**, în timpul primului lor sezon VSR (studiile D5290C00003, MELODY și HARMONIE: absența comorbidităților, cum ar fi deficiențele imune și ineligibilitatea pentru palivizumab, criterii de neincluere în studiile clinice).
- Utilizarea în monoterapie și timpul de înjumătățire lung al Beyfortus (nirsevimab) pot ridica îngrijorări cu privire la selecția de tulpini virale rezistente (secțiunea 5.1 din RCP).
- Având în vedere că Synagis (palivizumab) este indicat doar pentru utilizare la populația relativ mică de sugari cu risc crescut de boală severă, efectul său asupra reducerii poverii totale a bolii cauzate de infecția cu VSR este limitat. Prin

urmare, considerăm că prevenția infecțiilor cu VSR la toți sugarii, indiferent de profilul lor individual de risc, reprezintă o prioritate de sănătate publică.

În concluzie, în acord cu prevederile legislative ale O.M.S. nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI Nirsevimabum și DC Beyfortus 50 mg și 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută pentru indicația terapeutică „Beyfortus este indicat pentru prevenirea bolilor tractului respirator inferior determinate de virusul sincițial respirator (VSR) la nou-născuți și sugari în timpul primului sezon de infecție cu VSR al acestora”, întrunește punctajul de **includere condiționată** în Lista care cuprinde denumirile comune internaționale corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază asigurații, cu sau fără contribuție personală, pe bază de prescripție medicală, în sistemul de asigurări sociale de sănătate, SUBLISTA C, SECȚIUNEA C3 DCI-uri corespunzătoare medicamentelor de care beneficiază copiii până la 18 ani, tinerii de la 18 la 26 de ani dacă sunt elevi, ucenici sau studenți, dacă nu realizează venituri, precum și gravide și lehuze, în tratamentul ambulatoriu în regim de compensare 100% din prețul de referință.

7. RECOMANDĂRI

Recomandăm elaborarea protocolului terapeutic pentru medicamentul cu DCI Nirsevimabum și DC Beyfortus 50 mg și 100 mg soluție injectabilă în seringă preumplută pentru indicația terapeutică „Beyfortus este indicat pentru prevenirea bolilor tractului respirator inferior determinate de virusul sincițial respirator (VSR) la nou-născuți și sugari în timpul primului sezon de infecție cu VSR al acestora”.

Referințe bibliografice:

1. RCP BEYFORTUS: Beyfortus, INN-nirsevimab
2. EPAR BEYFORTUS: Beyfortus, INN-nirsevimab
3. Avis HAS 19.07.2023: BEYFORTUS 50 et 100 mg,
4. Avis HAS 23.10.2024: BEYFORTUS 50 et 100 mg,
5. Immunisation against infectious disease, Respiratory syncytial virus, Green Book, Chapter 27a: https://assets.publishing.service.gov.uk/media/686fbfcf2557debd867cbf9d/Green_Book_Chapter27a_RSV_14July2025.pdf
6. Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme for infants and older adults: JCVI full statement, updated 11 September 2023: <https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-for-infants-and-older-adults-jcvi-full-statement-11-september-2023>



MINISTERUL SĂNĂTĂȚII
AGENȚIA NAȚIONALĂ A MEDICAMENTULUI
ȘI A DISPOZITIVELOR MEDICALE DIN ROMÂNIA
Str. Av. Sănătescu nr. 48, Sector 1, 011478 București
Tel: +4021-317.11.00
Fax: +4021-316.34.97
www.anm.ro

7. Raport IQWiG: A25-33 - Nirsevimab - Nutzenbewertung gemäß § 35a SGB V - Version 1.1
8. Decizie G-BA: Beschluss; Tragende Gründe; AMNOG-Bewertung: Betrachtlicher Zusatznutzen von Nirsevimab zur RSV-Prophylaxe bei unter 1-jährigen Kindern - Gemeinsamer Bundesausschuss
9. N Engl J Med 2020, Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants:
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1913556>
10. N Engl J Med 2022, Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants:
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2110275>
11. N Engl J Med 2022, Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity:
<https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2112186>

Raport finalizat in data de: 25.09.2025

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia Ciulu-Costinescu

Șef Serviciu SETS
Dr. Mihaela Lavinia Popescu