

RAPORT DE EVALUARE A TEHNOLOGIILOR MEDICALE

DCI: NIRSEVIMABUM

INDICAȚIE: 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

23.10.2025

Numărul dosarului

74545

NEINCLUDERE ÎN LISTĂ

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, concentrație, calea de administrare, mărimea ambalajului:

Forma farmaceutică	soluție injectabilă în seringă preumplută	
Concentrație	100 mg/ml	
Calea de administrare	intramusculară	
Mărimea ambalajului	1 seringă preumplută care conține nirsevimab 100 mg în 1 ml (100 mg/ml) (2 ani)	1 seringă preumplută care conține nirsevimab 50 mg în 0,5 ml (100 mg/ml) (2 ani)
	1 seringă preumplută ambalată cu două ace separate care conține nirsevimab 100 mg în 1 ml (100 mg/ml) (2 ani)	1 seringă preumplută ambalată cu două ace separate care conține nirsevimab 50 mg în 0,5 ml (100 mg/ml) (2 ani)

1.8. Preț conform Ordinului Ministrului Sănătății nr. 5.994/2024 actualizat, publicat în M.Of. nr. 1.224/31.12.2025:

Mărimea ambalajului	1 seringă preumplută care conține nirsevimab 100 mg în 1 ml (100 mg/ml) (2 ani)	1 seringă preumplută care conține nirsevimab 50 mg în 0,5 ml (100 mg/ml) (2 ani)
	1 seringă preumplută ambalată cu două ace separate care conține nirsevimab 100 mg în 1 ml (100 mg/ml) (2 ani)	1 seringă preumplută ambalată cu două ace separate care conține nirsevimab 50 mg în 0,5 ml (100 mg/ml) (2 ani)
Concentrație	100 mg/ml	
Prețul cu amănuntul pe ambalaj (lei)	2.044,16	
Prețul cu amănuntul pe unitatea terapeutică (lei)	2.044,16	

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.

La data prezentă, indicația actualizată a medicamentului Beyfortus (aprobată în baza Deciziei CE nr. 5581/04.08.2025) 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 și mod de administrare

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 ≥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 (vârstă 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.

Mecanism de acțiune

Grupa farmacoterapeutică a substanței active este următoarea: imunoseruri și imunoglobuline, anticorpi monoclonali antivirali.

Nirsevimab este un anticorp monoclonal uman recombinant neutralizant de tip IgG1k, 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 $\emptyset$ de pe proteina pre-fuziune cu constante de disociere $K_D = 0,12$ nM și $K_D = 1,22$ 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.

Precizare SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

Reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Sanofi Romania SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu DCI *NIRSEVIMABUM* și cu DC: *Beyfortus 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută și Beyfortus 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 7, respectiv „*Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi pentru tratamentul bolilor rare sau pentru stadii evolutive ale unor patologii pentru care este DCI singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă*”.

Virusul sincițial respirator (VSR)- caracteristicile bolii, epidemiologie, management și tratament

Caracteristicile bolii

Virusul sincițial respirator (VSR) este un virus ARN monocatenar, cu polaritate negativă, încapsulat și nesegmentat, aparținând familiei *Paramyxoviridae*. Denumirea sa provine de la formarea sincițiilor – celule multinucleate de dimensiuni mari – rezultate prin fuziunea celulelor infectate. Replicarea virală are loc inițial la nivelul celulelor epiteliale ale nazofaringelui, de unde infecția se poate extinde către tractul respirator inferior. VSR prezintă un caracter sezonier și este clasificat în două serotipuri principale, VSR A și VSR B, care pot circula concomitent sau alternativ în cadrul aceluiași sezon epidemic.

VSR reprezintă principalul agent etiologic al infecțiilor tractului respirator inferior (ITRI) la sugari și copii mici. Toți sugarii, inclusiv cei sănătoși născuți la termen, sunt susceptibili la infecția primară cu VSR, aceasta fiind frecvent asociată cu forme clinice severe. ITRI determinate de VSR constituie cea mai frecventă cauză de spitalizare la sugarii cu vârsta sub un an.

Infecțiile tractului respirator inferior sunt afecțiuni potențial severe, cu risc vital, caracterizate prin inflamația și infectarea alveolelor și bronhiolilor. Procesul patologic este asociat cu necroza și descuamarea epitelului căilor respiratorii mici, edem al mucoasei și hipersecreție de mucus. Aceste modificări pot determina obstrucția căilor respiratorii, conducând la manifestări clinice tipice, precum hiperinflația pulmonară, atelectazia și respirația șuierătoare.

Severitatea maximă a bolii este observată în primul an de viață, fiind corelată cu diametrul redus al căilor respiratorii la sugari. Factorii de risc cunoscuți pentru spitalizarea asociată infecției cu VSR includ sexul masculin, vârsta sub șase luni, prezența fraților mai mari și expunerea în colectivități, precum creșele. De asemenea, sugarii cu afecțiuni medicale subiacente prezintă un risc semnificativ crescut de evoluție severă, incluzând prematuritatea, bolile pulmonare cronice, cardiopatiile congenitale, fibroza chistică, afecțiunile neuromusculare, sindromul Down și stările de imunodepresie. Imaturitatea pulmonară, disfuncția vasculară sau respiratorie, capacitatea redusă de eliminare a secrețiilor și statusul imun compromis pot amplifica fiziopatologia infecției cu VSR, contribuind la creșterea severității clinice.

Epidemiologie

Pe baza estimărilor globale din anul 2015, la copiii cu vârsta sub 5 ani s-au înregistrat aproximativ 33 de milioane de episoade de infecții ale tractului respirator inferior asociate virusului sincițial respirator (VSR), dintre care circa 3,2 milioane au necesitat spitalizare. Numărul de decese survenite în spital pentru această grupă de vârstă a fost estimat la aproximativ 59.600, majoritatea acestora (aproximativ 43.600) fiind raportate în țările cu venituri mici și medii-inferioare. Deși mortalitatea asociată infecției cu VSR este relativ scăzută în țările cu venituri ridicate, povara bolii în rândul pacienților spitalizați rămâne substanțială, afectând în special sugarii de vârstă mică.

Virusul sincițial respirator constituie principalul agent etiologic al infecțiilor tractului respirator inferior la sugari și copii mici, fiind responsabil de până la 90% din cazurile de bronșiolită infantilă și de aproximativ 40% din pneumoniile pediatrice. Povara bolii se concentrează predominant în primul an de viață. Într-un studiu realizat în șapte țări europene (Danemarca, Anglia, Finlanda, Italia, Olanda, Norvegia și Scoția), ratele medii anuale de spitalizare asociate infecției cu VSR la copiii cu vârsta sub un an au variat între 8,6 și 22,3 la 1.000 de copii, comparativ cu rate mult mai reduse, cuprinse între 0,2 și 2,24 la 1.000 de copii, în rândul celor cu vârsta între 1 și 4 ani. Internările au atins un vârf în cea de-a doua lună de viață, însă au rămas semnificative pe parcursul întregii copilării timpurii.

Rezultate comparabile au fost raportate de o analiză sistematică a studiilor epidemiologice din America de Nord și Europa. Aceasta a evidențiat rate anuale de spitalizare pentru infecții respiratorii acute asociate cu VSR în primul an de viață cuprinse între 3,2 și 42,7 la 1.000 de copii-an, cu o scădere progresivă odată cu înaintarea în vârstă, până la valori între 0,6 și 1,78 la 1.000 de copii-an în grupul de vârstă 1–4 ani. Este de remarcat variabilitatea

considerabilă a ratelor de spitalizare raportate între studii, precum și fluctuațiile sezoniere observate chiar în cadrul aceluiași populații studiate.

Deși povara spitalizării este concentrată în principal la sugarii mici, impactul infecției cu VSR în ambulatoriu este, de asemenea, semnificativ și se extinde pe parcursul întregului prim an de viață. Severitatea clinică a cazurilor gestionate în ambulatoriu este comparabilă cu cea a cazurilor spitalizate, dificultățile respiratorii fiind raportate la 73% dintre copiii care s-au prezentat la medicul de familie și la 85% dintre cei evaluați în serviciile de urgență.

Impactul socio-economic al infecțiilor pediatrie cu VSR este considerabil, afectând atât familiile, cât și productivitatea profesională a părinților. În studii realizate în Canada, Finlanda și Statele Unite ale Americii, în rândul părinților activi profesional ai sugarii cu vârsta sub un an spitalizați pentru infecție cu VSR, rata medie a absenteismului de la locul de muncă a variat între 49% și 73%, iar afectarea globală a productivității muncii a fost estimată între 78% și 81%.

Controlul infecțiilor respiratorii determinate de VSR la sugari poate genera beneficii suplimentare pe termen lung. Infecția cu VSR în copilăria timpurie a fost asociată cu o creștere a riscului de morbiditate respiratorie cronică, incluzând episoade recurente de respirație șuierătoare, dezvoltarea astmului și afectarea funcției pulmonare la vârsta adultă. Studiile prospective de cohortă care au urmărit copii de la naștere până în copilărie au evidențiat o asociere între antecedentele de bronșiolită cu VSR și o incidență crescută a episoadelor ulterioare de wheezing și/sau a astmului.

Virusul sincițial respirator determină epidemii anuale relativ previzibile la nivel global. În Europa, transmiterea VSR este activă, în general, în intervalul octombrie–mai (aproximativ săptămânile 40–20), cu un vârf al cazurilor concentrat de obicei în perioada decembrie–martie (aproximativ săptămânile 49–12). Debutul, durata și vârful activității epidemice pot varia între țări și între sezoane, de regulă cu 1–3 săptămâni. Aceste vârfuri sezoniere exercită o presiune semnificativă asupra sistemelor de sănătate, în special asupra capacității secțiilor de terapie intensivă pediatrică.

Management și tratament

Gestionarea infecției cu virus sincițial respirator (VSR) în regim ambulatoriu este preponderent suportivă și vizează, în principal, menținerea unei hidratare adecvate. În cazul sugarii spitalizați, tratamentul poate include oxigenoterapie, suport respirator non-invaziv prin presiune pozitivă continuă la nivel nazal (CPAP) sau canulă nazală cu flux crescut (high-flow nasal cannula – HFNC), precum și ventilație mecanică invazivă, în funcție de severitatea tabloului clinic (de exemplu, prezența hipoxemiei sau a insuficienței respiratorii). Bronhodilatatoarele și corticosteroizii nu au demonstrat beneficii clinice în tratamentul bronșiolitei asociate cu VSR și, în consecință, nu sunt recomandate în practica clinică curentă.

În prezent, ribavirina administrată prin inhalare reprezintă singura terapie antivirală autorizată pentru tratamentul formelor severe de infecție cu VSR, fiind aprobată în mai multe state membre ale Uniunii Europene, în

Regatul Unit și în Statele Unite ale Americii. Ribavirina este un analog nucleozidic sintetic al guanozinei, care inhibă replicarea virală și necesită inițiere precoce în evoluția bolii pentru a fi potențial eficientă. Cu toate acestea, utilizarea sa este limitată de mai mulți factori, inclusiv necesitatea administrării prelungite sub formă de aerosoli, riscul potențial de toxicitate pentru personalul medical expus și costurile ridicate ale terapiei. Mai important, eficacitatea clinică nu a fost demonstrată convingător, din cauza datelor limitate și inconsistente provenite din studiile clinice, motiv pentru care utilizarea sa de rutină nu este recomandată.

Prevenția infecțiilor cu VSR la sugari reprezintă o prioritate majoră de sănătate publică. Deși intervențiile non-farmaceutice pot reduce temporar transmiterea VSR, așa cum s-a observat în contextul pandemiei de COVID-19, acestea nu constituie o strategie preventivă sustenabilă pe termen lung.

Palivizumab (Synagis®) a fost primul agent aprobat pentru profilaxia infecțiilor cu VSR (autorizație SUA în 1998 și UE în 1999), fiind indicat exclusiv pentru sugarii cu risc crescut de boală severă, cum sunt sugarii prematuri născuți la ≤ 35 săptămâni de gestație, cu vârsta sub 6 luni la debutul sezonului VSR, precum și copiii cu vârsta sub 2 ani cu boală pulmonară cronică a prematurității sau cu cardiopatii congenitale semnificative din punct de vedere hemodinamic.

Palivizumab este un anticorp monoclonal umanizat care țintește proteina F a VSR. Având un timp de înjumătățire de aproximativ o lună, acesta necesită administrare intramusculară lunară pe întreaga durată a sezonului epidemic. Necesitatea vizitelor medicale repetate pe parcursul sezonului VSR poate afecta aderența la tratament și, implicit, eficacitatea profilactică. În plus, recomandările naționale de utilizare sunt, de regulă, restrictive, iar având în vedere că palivizumab este indicat doar pentru o populație relativ restrânsă de sugari cu risc crescut, impactul său asupra reducerii poverii globale a bolii asociate cu VSR este limitat.

În iunie 2023, în Uniunea Europeană a fost autorizat vaccinul Arexvy® (GSK), indicat pentru imunizarea activă în vederea prevenirii infecțiilor tractului respirator inferior cauzate de VSR la adulții cu vârsta de 60 de ani și peste. Ulterior, în august 2023, a fost aprobat vaccinul Abrysvo® (Pfizer), primul vaccin autorizat pentru prevenirea bolilor tractului respirator inferior cauzate de VSR la sugari, prin imunizare maternă în timpul sarcinii (administrare între săptămânile 32 și 36 de gestație), asigurând protecție pasivă sugarilor de la naștere până la vârsta de 6 luni. Același vaccin este autorizat și pentru imunizarea activă a persoanelor cu vârsta de 18 ani și peste.

Până în prezent, nu a fost dezvoltat niciun vaccin destinat imunizării active a sugarilor și copiilor mici împotriva infecțiilor tractului respirator inferior cauzate de VSR. O astfel de strategie este puțin probabil să ofere protecție eficientă în primele luni de viață, perioada de maximă vulnerabilitate, din cauza imaturității sistemului imunitar. În plus, dezvoltarea vaccinurilor pentru sugarii mai mari necesită evaluări riguroase de eficacitate și siguranță, inclusiv excluderea riscului de intensificare a bolii respiratorii asociate vaccinării. În consecință, protecția sugarilor împotriva VSR se bazează în prezent pe strategii de imunizare pasivă, fie prin vaccinarea maternă în timpul sarcinii, care asigură transfer transplacental de anticorpi, fie prin administrarea directă a anticorpilor monoclonali la sugar.

Datele disponibile sugerează că administrarea anticorpilor monoclonali cu acțiune prelungită, precum nirsevimab, oferă o protecție mai pronunțată împotriva formelor severe de boală decât împotriva infecției propriuzise. Astfel, sugarii imunizați pot dobândi o infecție naturală cu VSR și pot începe dezvoltarea unei imunități active. Această dinamică pare să confere protecție în sezoanele ulterioare, fără a se observa un exces de boală întârziată în rândul sugarii imunizați, așa cum a fost evidențiat în studiul MELODY. Un mecanism similar este probabil valabil și în cazul imunității pasive conferite prin vaccinarea maternă.

Eficacitate și siguranță clinică

Eficacitatea și siguranța nirsevimab au fost evaluate în două studii multicentrice randomizate, cu protocol dublu-orb, controlate cu placebo (D5290C00003 [fază IIb] și MELODY [fază III]) pentru prevenirea infecțiilor tractului respirator inferior determinate de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală la sugarii născuți la termen și la cei prematuri (vârsta gestațională ≥ 29 săptămâni) care intrau în primul sezon în care este prezentă infecția cu VSR. Siguranța și farmacocinetica nirsevimab au fost, de asemenea, evaluate într-un studiu multicentric randomizat, dublu-orb, controlat cu palivizumab (MEDLEY [fază II/III]) la sugari cu vârsta gestațională < 35 săptămâni cu risc mai mare de boală severă cauzată de VSR, inclusiv sugari născuți foarte prematur (vârsta gestațională < 29 săptămâni) și sugari cu boală pulmonară cronică din cauza prematurității sau cu boală cardiacă congenitală semnificativă din punct de vedere hemodinamic, care intrau în primul sezon în care este prezentă infecția cu VSR și copiii cu boală pulmonară cronică de prematuritate sau boală cardiacă congenitală semnificativă din punct de vedere hemodinamic care intră în al doilea sezon VSR. Siguranța și farmacocinetica nirsevimabului au fost, de asemenea, evaluate într-un studiu multicentric deschis, necontrolat, cu doză unică (MUSIC [fază II]) la sugari imunocompromiși și copii cu vârsta ≤ 24 luni.

Eficacitatea și siguranța nirsevimab au fost, de asemenea, evaluate într-un studiu clinic multicentric deschis, randomizat (studiul HARMONIE, fază IIb), comparativ cu grupul fără nicio intervenție, pentru prevenirea spitalizării determinate de infecțiile tractului respirator inferior (RSV LRTI), cauzate de VSR, la sugarii născuți la termen și la cei prematuri (VG ≥ 29 săptămâni) născuți în timpul sau la intrarea în primul sezon în care este prezentă infecția cu VSR (neeligibili pentru palivizumab). Criteriul final principal de evaluare a eficacității a fost proporția de pacienți cu îmbunătățire (reducere) a WI-RNS cu ≥ 4 . Criteriile finale secundare cheie de evaluare au inclus proporția de participanți cu IGA PN-S 0 sau 1 (echivalentul a 0-5 noduli).

Eficacitatea împotriva infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală, a spitalizării din cauza infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală și a infecției foarte severe a tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală, la sugari născuți la termen și la cei prematuri (D5290C00003 și MELODY)

În studiul D5290C00003 au fost randomizați în total 1 453 sugari născuți prematur, cu vârsta gestațională moderat scăzută și foarte scăzută (VG ≥ 29 până la < 35 săptămâni) care intrau în primul sezon în care este prezentă infecția cu VSR (2:1) pentru a li se administra intramuscular o doză unică de nirsevimab 50 mg sau placebo. La randomizare, 20,3% aveau vârsta gestațională ≥ 29 până la < 32 săptămâni; 79,7 % aveau vârsta gestațională ≥ 32 până la < 35 săptămâni; 52,4% erau de sex masculin; 72,2% erau caucazieni; 17,6% erau de origine africană; 1,0% erau asiatici; 59,5% aveau greutatea corporală < 5 kg (17,0% $< 2,5$ kg); 17,3% dintre sugari aveau vârsta $\leq 1,0$ lună, 35,9% aveau vârsta cuprinsă între $> 1,0$ și $\leq 3,0$ luni, 32,6% aveau vârsta cuprinsă între $> 3,0$ și $\leq 6,0$ luni și 14,2% aveau vârsta $> 6,0$ luni.

Studiul MELODY (cohortă primară) a randomizat în total 1 490 de sugari născuți la termen sau prematuri, dar aproape de termen (vârsta gestațională ≥ 35 săptămâni), care intrau în primul sezon în care este prezentă infecția cu VSR (2:1) pentru a li se administra intramuscular o doză unică de nirsevimab (50 mg dacă greutatea corporală era < 5 kg sau 100 mg dacă greutatea corporală era ≥ 5 kg la momentul administrării) sau placebo. La randomizare, 14,0% aveau vârsta gestațională ≥ 35 până la < 37 săptămâni; 86,0% aveau vârsta gestațională ≥ 37 săptămâni; 51,6% erau de sex masculin; 53,5% erau caucazieni; 28,4% erau de origine africană; 3,6% erau asiatici; 40,0% aveau greutatea corporală < 5 kg (2,5% $< 2,5$ kg); 24,5% dintre sugari aveau vârsta $\leq 1,0$ lună, 33,4% aveau vârsta cuprinsă între $> 1,0$ și $\leq 3,0$ luni, 32,1% aveau vârsta cuprinsă între $> 3,0$ și $\leq 6,0$ luni și 10,0% aveau vârsta $> 6,0$ luni.

Studiile au exclus sugarii cu antecedente de boală pulmonară cronică de prematuritate/displazie bronhopulmonară sau boală cardiacă congenitală semnificativă din punct de vedere hemodinamic (cu excepția sugarilor cu boală cardiacă congenitală fără complicații). În ambele studii, caracteristicile demografice și clinice inițiale au fost comparabile între grupul cu administrare de nirsevimab și grupul cu administrare de placebo.

Obiectivul primar în studiile D5290C00003 și MELODY (cohortă primară) a fost incidența infecției tractului respirator inferior pentru care s-a asigurat asistență medicală (inclusiv spitalizare) din cauza infecției cu VSR, confirmată prin test RT PCR (infecție a tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală), caracterizată predominant ca bronșiolită sau pneumonie, pe o perioadă de până la 150 de zile de la administrare. Semnele infecției tractului respirator inferior au fost definite prin prezența uneia dintre următoarele constatări la examenul fizic, sugestive pentru implicarea tractului respirator inferior (de exemplu, raluri ronflante, alte raluri pulmonare, raluri crepitante sau wheezing); și cel puțin un semn de severitate clinică (frecvență respiratorie crescută, hipoxemie, insuficiență hipoxică sau ventilatorie acută, apnee nou apărută, creștere a amplitudinii mișcărilor nărilor în timpul respirației, retracții costale, respirație zgomotoasă sau deshidratare din cauza detresei respiratorii). Obiectivul secundar a fost incidența spitalizării la sugarii cu infecție a tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală. Spitalizarea din cauza infecției cu VSR a fost definită ca spitalizare pentru infecție a tractului respirator inferior, cu un test pozitiv pentru infecția cu VSR sau agravare a statusului respirator și un test pozitiv pentru infecția cu VSR la un pacient deja spitalizat. A fost evaluată,

de asemenea, infecția foarte severă a tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală, definită ca infecție a tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală, cu spitalizare și necesitatea suplimentării cu oxigen sau administrare intravenoasă de lichide.

Eficacitatea nirsevimab la sugarii născuți la termen și la cei prematuri (vârsta gestațională ≥ 29 săptămâni) la începutul primului sezon în care este prezentă infecția cu VSR împotriva infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală, infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală cu spitalizare și infecției foarte severe a tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală este prezentată în Tabelul 1.

Tabelul 1: Eficacitatea la sugari născuți la termen și la cei prematuri împotriva infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală, infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală cu spitalizare și infecției tractului respirator inferior foarte severă determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală, până la 150 de zile după administrarea dozei, în studiile D5290C00003 și MELODY (cohortă primară)

Grup	Tratament	N	Incidență % (n)	Eficacitate ^a (ÎI 95%)
Eficacitatea la sugari împotriva infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală, până la 150 de zile după administrarea dozei				
Prematuri cu vârsta gestațională moderat redusă și foarte redusă, ≥29 până la <35 de săptămâni (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	2,6 (25)	70,1% (52,3, 81,2) ^c
	Placebo	484	9,5 (46)	
Sugari născuți la termen și cei prematuri dar foarte aproape de termen, cu vârsta gestațională ≥35 de săptămâni (MELODY cohortă primară)	Nirsevimab	994	1,2 (12)	74,5% (49,6, 87,1) ^c
	Placebo	496	5,0 (25)	
Eficacitatea la sugari împotriva infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală cu spitalizare, până la 150 de zile după administrarea dozei				
Prematuri cu vârsta gestațională moderat redusă și foarte redusă, ≥29 până la <35 de săptămâni (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0,8 (8)	78,4% (51,9, 90,3) ^c
	Placebo	484	4,1 (20)	
Sugari născuți la termen și prematuri, dar foarte aproape de termen, cu vârsta gestațională ≥35 de săptămâni (MELODY cohortă primară)	Nirsevimab	994	0,6 (6)	62,1% (-8,6, 86,8)
	Placebo	496	1,6 (8)	
Eficacitatea la sugari împotriva infecției tractului respirator inferior foarte severă determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală, până la 150 de zile după administrarea dozei				
Prematuri cu vârsta gestațională moderat redusă și foarte redusă, ≥29 până la <35 de săptămâni (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	994	0,5 (5)	87,5% (62,9, 95,8) ^d
Sugari născuți la termen și prematuri, dar foarte aproape de termen, cu vârsta gestațională ≥35 de săptămâni (MELODY cohortă primară)	Placebo	496	1,4 (7)	64,2% (-12,1, 88,6) ^d

a - Pe baza reducerii riscului relativ comparativ cu placebo.

b - La toți subiecții s-a administrat doza de 50 mg, indiferent de greutatea în momentul administrării.

c - Control de multiplicitate prespecificat; valoare $p \leq 0,001$.

d - Nu a fost controlat prin teste de multiplicitate.

Analizele de subgrup ale obiectivului primar de eficacitate în funcție de vârsta gestațională, sex, rasă și regiune au arătat că rezultatele au fost în concordanță cu cele din populația generală. A fost evaluată severitatea cazurilor de îmbolnăvire la pacienții spitalizați din cauza infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală. În grupul de tratament cu nirsevimab comparativ cu grupul cu administrare de placebo, procentul de subiecți la care a fost necesară administrarea suplimentară de oxigen a fost de 44,4% (4/9), comparativ cu 81,0% (17/21), procentul de subiecți la care a fost necesară utilizarea procedurii care implică presiune pozitivă respiratorie continuă [CPAP]/canulă nazală cu flux crescut [HFNC] a fost de 11,1% (1/9), comparativ cu 23,8% (5/21) și procentul de subiecți care au fost spitalizați în unitatea de terapie intensivă a fost de 0% (0/9), comparativ cu 28,6% (6/21).

MELODY a continuat înrolarea sugarii după analiza primară și, per ansamblu, 3 012 sugari au fost randomizați pentru a li se administra Beyfortus (n=2 009) sau placebo (n=1 003). Eficacitatea nirsevimab împotriva infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală, a spitalizării din cauza infecției tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală și a infecției foarte severe a tractului respirator inferior determinată de VSR pentru care s-a asigurat asistență medicală până la 150 de zile după administrarea dozei a fost o reducere a riscului relativ de 76,4% (ÎI 95% 62,3, 85,2), 76,8% (ÎI 95% 49,4, 89,4) și respectiv de 78,6% (ÎI 95% 48,8, 91,0).

Ratele evenimentelor de infecție a tractului respirator inferior determinată de VSR (MA RSV LRTI) în al doilea sezon (de la ziua 361 până la ziua 510 după administrarea dozei) au fost similare în ambele grupuri de tratament [19 (1,0%) subiecți cărora li s-a administrat nirsevimab și 10 (1,0%) subiecți cărora li s-a administrat placebo].

Eficacitatea împotriva spitalizării pentru infecția tractului respirator inferior determinată de VSR la sugarii născuți la termen și la cei prematuri (studiul HARMONIE)

În cadrul studiului HARMONIE, în total 8 058 sugari născuți la termen și sugari născuți prematur (VG $\geq$ 29 săptămâni), născuți în timpul sau care intră în primul sezon VSR, au fost randomizați în grupul cu administrare intramusculară a unei doze unice de nirsevimab (50 mg dacă greutatea $<$ 5 kg sau 100 mg dacă greutatea $\geq$ 5 kg la momentul administrării) sau în grupul cu nicio intervenție. La randomizare, vârsta mediană a fost de 4 luni (interval: 0 până la 12 luni). 48,6% dintre sugari aveau vârsta $\leq$ 3 luni; 23,7% aveau vârsta $>$ 3 până la $\leq$ 6 luni; și 27,7% aveau vârsta $>$ 6 luni. Dintre acești sugari, 52,1% au fost de sex masculin și 47,9% de sex feminin. Jumătate dintre sugari s-au născut în timpul sezonului VSR. Majoritatea participanților au fost sugari născuți la termen, cu o vârstă gestațională la naștere de $\geq$ 37 săptămâni (85,2%).

Obiectivul primar pentru studiul HARMONIE a fost incidența per ansamblu a spitalizării determinate de infecțiile tractului respirator inferior, cauzate de virusul sincițial respirator (VSR), pe parcursul sezonului VSR, la sugarii născuți la termen și la cei prematuri, infecția cu VSR fiind confirmată. Eficacitatea nirsevimab în prevenirea spitalizării determinate de infecțiile tractului respirator inferior (RSV LRTI) cauzate de VSR, comparativ cu grupul fără

nicio intervenție, a fost estimată luând în considerare perioada de urmărire, pentru a imita utilizarea în condițiile lumii reale. Perioada mediană de urmărire a participanților a fost de 2,3 luni (interval: 0 până la 7,0 luni) în grupul de tratament cu nirsevimab și de 2,0 luni (interval: 0 până la 6,8 luni) în grupul fără nicio intervenție.

Spitalizările pentru infecțiile tractului respirator inferior determinate de VSR au avut loc la 11 din 4 037 de sugari din grupul tratat cu nirsevimab (rata de incidență = 0,001) și la 60 din 4 021 de sugari din grupul fără nicio intervenție (rata de incidență = 0,006), corespunzând unei eficacități de 83,2% (Î 95%, 67,8 până la 92,0) în prevenirea spitalizărilor determinate de infecțiile tractului respirator inferior cauzate de VSR, pe parcursul sezonului VSR, iar eficacitatea s-a menținut timp de 180 de zile după administrare/randomizare (82,7%; Î 95%, 67,8 până la 91,5).

Durata protecției

Pe baza datelor clinice și farmacocinetice, durata protecției oferite de nirsevimab este de cel puțin 5 până la 6 luni.

Profilul de siguranță

Cea mai frecventă reacție adversă a fost erupția cutanată tranzitorie (0,7%), care a apărut în decurs de 14 zile după administrarea dozei. Majoritatea cazurilor au fost de intensitate ușoară până la moderată. În plus, au fost raportate febră și reacții la locul de injectare, cu o rată de 0,5% și, respectiv, 0,3% în decurs de 7 zile după administrarea dozei. Reacțiile la locul de injectare nu au fost grave.

Lista reacțiilor adverse sub formă de tabel

Tabelul 2 prezintă reacțiile adverse raportate la 2 966 sugari născuți la termen și la cei prematuri (VG ≥29 săptămâni) cărora li s-a administrat nirsevimab în studii clinice, precum și după punerea pe piață.

Reacțiile adverse raportate în studiile clinice controlate sunt prezentate conform sistemului MedDRA de clasificare pe aparate, sisteme și organe. În cadrul fiecărei clase, termenii preferați sunt enumerați în ordinea descrescătoare a frecvenței și apoi în ordinea descrescătoare a severității. Frecvența de apariție a reacțiilor adverse este definită astfel: foarte frecvente (≥1/10); frecvente (≥1/100 și <1/10); mai puțin frecvente (≥1/1.000 și <1/100); rare (≥1/10.000 și <1/1.000); foarte rare (<1/10.000) și cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată pe baza datelor disponibile).

Tabelul 2: Reacții adverse

Clasificare MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Termen preferat MedDRA	Frecvență
Tulburări ale sistemului imunitar	Hipersensibilitate ^a	Cu frecvență necunoscută
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat	Erupție cutanată tranzitorie ^b	Mai puțin frecvente
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Reacție la locul de injectare ^c	Mai puțin frecvente
	Febră	Mai puțin frecvente

a - Reacție adversă din raportarea spontană.

b - Erupția cutanată a fost definită prin următorii termeni preferați grupați: erupție cutanată tranzitorie, erupție cutanată maculo-papulară, erupție cutanată maculară.

c - Reacția la locul de injectare a fost definită prin următorii termeni preferați grupați: reacție la locul de injectare, durere la locul de injectare, indurație la locul de injectare, edem la locul de injectare, tumefiere la locul de injectare.

Sugari cu risc mai mare de boală severă cauzată de VSR în primul sezon

Siguranța a fost evaluată în cadrul studiului MEDLEY la 918 sugari cu risc mai mare de boală severă cauzată de VSR, inclusiv 196 sugari născuți foarte prematur (vârsta gestațională <29 săptămâni) și 306 sugari cu boală pulmonară cronică din cauza prematurității sau cu boală cardiacă congenitală semnificativă din punct de vedere hemodinamic care intrau în primul sezon în care este prezentă infecția cu VSR, cărora li s-a administrat nirsevimab (n=614) sau palivizumab (n=304). Profilul de siguranță al nirsevimab la sugarii cărora li s-a administrat nirsevimab în primul lor sezon VSR a fost comparabil cu cel al comparatorului palivizumab și în concordanță cu profilul de siguranță al nirsevimab la sugarii născuți la termen și la cei prematuri cu vârsta gestațională ≥29 săptămâni (D5290C00003 și MELODY).

Sugari născuți la termen și prematuri care intră în primul sezon VSR

Siguranța nirsevimab a fost evaluată, de asemenea, în cadrul studiului HARMONIE, un studiu clinic multicentric deschis, randomizat, efectuat la 8 034 de sugari născuți la termen și sugari prematuri (VG ≥29 săptămâni) care intrau în primul sezon VSR (neeligibili pentru palivizumab), cărora li s-a administrat nirsevimab (n=4 016) sau fără nicio intervenție (n=4 018) pentru prevenirea spitalizării determinate de infecțiile tractului respirator inferior (RSV LRTI), cauzate de VSR. Profilul de siguranță al nirsevimab, administrat în primul sezon în care este prezentă infecția cu VSR, a fost în concordanță cu profilul de siguranță al nirsevimab din studiile clinice controlate cu placebo (studiul D5290C00003 și studiul MELODY).

2. EVALUĂRI HTA INTERNAȚIONALE

HAS (Haute Autorité de Santé)

Comisia de Transparență, prin avizul adoptat la data de 23 octombrie 2024, acordă un **beneficiu terapeutic moderat** pentru medicamentul cu DCI **NIRSEVIMABUM** și cu 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*”, în populația **neeligibilă pentru palivizumab**.

Comisia de Transparență a luat această decizie ținând cont de următoarele elemente:

- Infecțiile tractului respirator inferior determinate de VSR reprezintă o cauză majoră de morbiditate la sugari, în special în primul sezon de expunere, cu un impact semnificativ asupra spitalizărilor.
- În această populație, **nu există o alternativă de profilaxie specifică aprobată**, palivizumab fiind rezervat exclusiv copiilor cu risc crescut.
- Beyfortus reprezintă o **opțiune de prevenție inovatoare**, administrată intramuscular în doză unică, adaptată utilizării la scară largă.

Locul în strategia terapeutică:

Beyfortus este un tratament de profilaxie de primă linie pentru prevenirea infecțiilor VSR la nou-născuți și sugari neeligibili pentru palivizumab, în timpul primului sezon de circulație virală.

Ținând cont de următoarele elemente:

- demonstrarea superiorității nirsevimabului față de placebo în două studii randomizate, dublu-orb, de fază IIb și III (D5290C00003 și MELODY),
- reducerea semnificativă a incidenței infecțiilor tractului respirator inferior confirmate medical în primele 150 de zile de la administrare,
- un efect favorabil asupra reducerii riscului de spitalizare asociată VSR, confirmat în studiul pragmatic de fază IIIb HARMONIE,
- lipsa datelor care să demonstreze un impact asupra mortalității sau duratei spitalizării,
- un profil de siguranță acceptabil, cu evenimente adverse în principal ușoare sau moderate (rinofaringite, febră, infecții respiratorii superioare, gastroenterite), fără semnale majore de siguranță identificate,

Comisia de Transparență consideră că medicamentul **Beyfortus (nirsevimab) asigură o îmbunătățire minoră a beneficiului real (ASMR IV)** în prevenirea infecțiilor tractului respirator inferior determinate de VSR la nou-născuți și sugari neeligibili pentru palivizumab, în timpul primului sezon de circulație a VSR.

Comisia de Transparență, prin avizul adoptat la data de 23 octombrie 2024, acordă un **beneficiu terapeutic moderat** pentru medicamentul cu DCI NIRSEVIMABUM și cu 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”, în populația **eligibilă pentru palivizumab**.

Comisia de Transparență a luat această decizie ținând cont de următoarele elemente:

- Palivizumab reprezintă standardul de îngrijire în profilaxia VSR la sugarii cu risc crescut de infecție severă.
- Compararea nirsevimabului cu palivizumab este relevantă din punct de vedere clinic, însă **nu există studii comparative directe de eficacitate** între cele două opțiuni.
- Datele clinice disponibile provin în principal din extrapolări farmacocinetice și din studiul MEDLEY, axat pe siguranță.

Locul în strategia terapeutică:

Beyfortus poate reprezenta o alternativă la palivizumab pentru sugarii cu risc crescut, însă poziționarea sa terapeutică este limitată de absența dovezilor comparative directe de eficacitate.

Ținând cont de următoarele elemente:

- absența demonstrării superiorității sau non-inferiorității față de palivizumab în prevenirea IVRI VSR severe,
- eficacitatea extrapolată din studiile realizate la populația cu risc scăzut, pe baza expunerii farmacocinetice,
- un profil de siguranță acceptabil și comparabil cu cel al palivizumabului, deși cu o frecvență ușor mai mare a evenimentelor adverse grave în unele brațe ale studiului MEDLEY,
- lipsa datelor privind reducerea duratei spitalizării, a internărilor în terapie intensivă sau a mortalității,

Comisia de Transparență consideră că medicamentul **Beyfortus (nirsevimab) asigură o îmbunătățire minoră a beneficiului real (ASMR IV)** în prevenirea infecțiilor tractului respirator inferior severe determinate de VSR la nou-născuți și sugari eligibili pentru palivizumab, în timpul primului sezon de circulație a VSR.

NICE (National Institute for Health and Care Excellence) SMC (Scottish Medical Consortium)

Pe site-urile oficiale ale autorităților de reglementare în domeniul tehnologiilor medicale din Marea Britanie nu există publicate rapoarte de evaluare ale medicamentului cu **DCI NIRSEVIMABUM** și cu **DC: Beyfortus 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută și Beyfortus 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*”.

În conformitate cu prevederile criteriului de evaluare 2.1 din Tabelul 7 al **OMS nr. 861/2014**, cu modificările și completările ulterioare, reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață a depus la dosar **Cartea Verde (Green Book) – ediția actualizată 2025**, document de referință care conține informații actualizate destinate profesioniștilor din domeniul sănătății privind vaccinurile și procedurile de imunizare pentru bolile infecțioase prevenibile prin vaccinare în Regatul Unit.

Capitolul 27a (secțiunea 5), actualizat la data de **14 iulie 2025**, prezintă ghidul național privind imunizarea împotriva virusului sincițial respirator (VSR), incluzând date privind epidemiologia infecției, opțiunile de imunizare disponibile, schemele de administrare și dozaj, raționamentul programelor de prevenție VSR, recomandările de utilizare, precum și contraindicațiile și informațiile referitoare la reacțiile adverse.

Conform acestui ghid, opțiunile disponibile pentru prevenirea infecțiilor cu VSR includ următoarele categorii de produse:

Vaccinuri împotriva VSR

- **Vaccinul pre-F împotriva VSR de la Pfizer (Abrysvo)** – vaccin bivalent care conține antigene recombinante ale proteinei F în conformație de prefuzie (pre-F) pentru subtipurile A și B ale VSR. Este autorizat pentru

prevenirea infecțiilor tractului respirator inferior cauzate de VSR la persoanele cu vârsta ≥ 60 de ani, precum și pentru protecția sugarilor prin imunizarea maternă (administrare între 28 și 36 de săptămâni de gestație).

- **Vaccinul pre-F adjuvat de la GSK (Arexvy)** – vaccin recombinant adjuvat, autorizat pentru utilizare la adulții cu vârsta ≥ 60 de ani și la adulții cu vârsta între 50–59 de ani cu factori de risc pentru boala VSR. Acesta conține proteina F de prefuzie asociată adjuvantului AS01E, care amplifică răspunsul imun, inclusiv răspunsul celulelor T CD4+.
- **Vaccinul ARNm împotriva VSR de la Moderna (mRNA-1345, mRESVIA)** – vaccin bazat pe tehnologia ARNm, autorizat în Regatul Unit în februarie 2025 pentru prevenirea infecțiilor cu VSR la persoanele cu vârsta ≥ 60 de ani.

Anticorpi monoclonali pentru imunizare pasivă

- **Nirsevimab (Beyfortus)** – anticorp monoclonal recombinant cu durată lungă de acțiune, produs în linie celulară de mamifere, destinat imunizării pasive a sugarilor. Este aprobat pentru prevenirea infecțiilor cu VSR la sugari cu risc scăzut sau crescut de boală severă.
- **Palivizumab (Synagis)** – anticorp monoclonal autorizat pentru prevenirea formelor severe de boală VSR care necesită spitalizare la copiii cu vârsta sub 2 ani cu risc crescut, inclusiv prematuri, copii cu boală pulmonară cronică de prematuritate sau cardiopatie congenitală semnificativă hemodinamic, conform rezumatului caracteristicilor produsului.
- **Clesrovimab (Enflonsia™)** – anticorp monoclonal injectabil cu acțiune prelungită, destinat imunizării sugarilor împotriva VSR, care a demonstrat siguranță și eficacitate într-un studiu clinic de fază III (NCT04938830) și a fost autorizat în Statele Unite în iunie 2025. La momentul actualizării ghidului, produsul nu era încă autorizat în Regatul Unit.

De asemenea, reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață a inclus în dosar recomandările formulate de **Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI)**, comitet științific consultativ care consiliază autoritățile din Regatul Unit în domeniul vaccinării și imunizării, conform raportului actualizat la data de **11 septembrie 2023**.

În cadrul reuniunii JCVI din **1 februarie 2023**, comitetul a recomandat înlocuirea palivizumabului cu nirsevimab pentru cohorta eligibilă, având în vedere timpul de înjumătățire prelungit al nirsevimabului, eficacitatea demonstrată și necesitatea administrării unei singure doze pe sezon, comparativ cu administrările lunare necesare pentru palivizumab.

Totodată, JCVI a concluzionat că implementarea unui program sezonier de imunizare pasivă (sau de recuperare) pentru nou-născuți, utilizând anticorpi monoclonali, ar putea fi cost-eficientă într-un interval de prețuri care integrează atât costul produsului, cât și costurile de administrare. De asemenea, comitetul a considerat că un

program de imunizare maternă activă, sezonier sau pe tot parcursul anului, ar putea reprezenta o alternativă cost-eficientă în condiții similare.

În concluzie, **JCVI recomandă atât nirsevimab, cât și palivizumab ca opțiuni adecvate pentru un program universal de protecție a nou-născuților și sugarilor împotriva VSR**, fără a exprima o preferință pentru un produs specific sau pentru tipul de program (imunizare maternă activă versus imunizare pasivă), sub rezerva autorizării vaccinului matern.

IQWIG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen)

Conform concluziilor raportului de evaluare IQWIG nr. A25-33/12.08.2025 (ultima actualizare), **beneficiul adițional al nirsevimabului (Beyfortus) față de terapia de comparație adecvată**, pentru indicația terapeutică: „Beyfortus este indicat pentru prevenirea infecțiilor tractului respirator inferior determinate de virusul sincițial respirator (VSR) la nou-născuți și sugari în timpul primului sezon de expunere la VSR”, este **indicat ca semnificativ pentru sugarii neeligibili pentru profilaxia cu palivizumab**.

Terapia de comparație adecvată este reprezentată de **așteptare vigilentă**, adică monitorizarea standard și măsurile generale de prevenție a infecțiilor respiratorii, în absența unei profilaxii specifice aprobate.

Evaluarea beneficiilor a fost realizată pe baza rezultatelor celor două studii randomizate, controlate: **HARMONIE** și **MELODY**. Studiul HARMONIE a inclus aproximativ 8.000 de sugari sănătoși cu vârsta sub un an, iar studiul MELODY aproximativ 3.000 de sugari. Participanții au fost înrolați înainte și în timpul primului sezon de VSR și nu au fost eligibili pentru tratamentul cu palivizumab, care este aprobat exclusiv pentru prevenirea infecțiilor severe cu VSR la copii cu risc crescut.

Rezultatele studiilor au arătat că infecțiile severe ale tractului respirator inferior asociate cu VSR au apărut semnificativ mai rar la sugarii care au primit nirsevimab comparativ cu grupul de control:

- La 151 de zile după administrare, **1,7%** (HARMONIE) și **2,0%** (MELODY) dintre sugarii din grupul de control au necesitat spitalizare, comparativ cu **0,3%** și **0,4%** în grupul nirsevimab.
- La 366 și, respectiv, 361 de zile, procentele au fost de **2,4%** (HARMONIE) și **2,2%** (MELODY) în grupul de control și **1,1%** și **0,5%** în grupul nirsevimab.

Aceste efecte pozitive ale imunizării nu au fost însoțite de evenimente adverse semnificative, profilul de siguranță fiind comparabil cu cel raportat în studiile clinice și în *Rezumatul Caracteristicilor Produsului*.

Pe baza acestor date, se consideră că **nirsevimab prezintă indiciul unui beneficiu adițional semnificativ pentru prevenirea infecțiilor severe ale tractului respirator inferior cu VSR la sugarii neeligibili pentru palivizumab**, cu un raport favorabil beneficiu/risc. În final, **G-BA decide asupra beneficiului adițional**.

G-BA (der Gemeinsame Bundesausschuss)

Decizia G-BA adoptată la data de **21 august 2025** referitoare la terapia cu **nirsevimab (Beyfortus)** pentru indicația terapeutică: „*Beyfortus este indicat pentru prevenirea infecțiilor tractului respirator inferior determinate de virusul sincițial respirator (VSR) la nou-născuți și sugari în timpul primului lor sezon de expunere la VSR, care nu sunt eligibili pentru tratamentul cu palivizumab*”, prevede un **indiciu de beneficiu adițional considerabil** față de terapia de comparație adecvată.

Terapia de comparație adecvată este reprezentată de **așteptarea vigilentă**, adică monitorizarea standard și măsurile generale de prevenție a infecțiilor respiratorii, în absența unei profilaxii specifice aprobate.

Comitetul Federal Comun (G-BA) a confirmat că această evaluare se aplică utilizării nirsevimab la sugarii sănătoși cu vârsta sub un an în timpul primului lor sezon de expunere la VSR. Datele clinice disponibile pentru această populație, colectate în studiile randomizate și controlate **HARMONIE** și **MELODY**, indică o reducere semnificativă a incidenței infecțiilor severe ale tractului respirator inferior asociate cu VSR comparativ cu grupul de control.

Începând cu **14 septembrie 2024**, toți copiii aflați în primul an de viață, indiferent de profilul individual de risc, pot beneficia de o **doză unică de nirsevimab** pentru profilaxia VSR, ca parte a asigurării obligatorii de sănătate. Având în vedere că nirsevimab reprezintă un anticorp monoclonal pentru imunizare pasivă și nu un vaccin, Comitetul Federal Comun (G-BA) nu a reglementat dreptul la acest beneficiu în cadrul ghidurilor de vaccinare standard.

Recomandările Comitetului permanent pentru vaccinare (**STIKO**, Institutul Robert Koch) precizează că sugarii născuți între aprilie și septembrie ar trebui să primească nirsevimab în toamnă, înainte de începerea primului sezon VSR (octombrie-martie), iar nou-născuții născuți în timpul sezonului VSR ar trebui să primească administrarea cât mai curând posibil după naștere.

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

Reprezentatul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață, Sanofi Romania SRL, a declarat pe proprie răspundere că medicamentul cu DCI **NIRSEVIMABUM** și cu DC: **Beyfortus 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută** și **Beyfortus 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*”, este **rambursat pentru indicația menționată în total în 14 state membre ale Uniunii Europene și Marea Britanie**, respectiv: Austria, Belgia, Cehia, Danemarca, Finlanda, Franța, Germania, Irlanda, Italia, Luxemburg, Polonia, Portugalia, Spania și Marea Britanie.

Precizări SETS (Serviciul Evaluare Tehnologii de Sănătate)

- Evaluarea tehnologiilor medicale în vederea includerii în *Lista* medicamentelor compensate se realizează în conformitate cu prevederile *OMS nr. 861/2014, cu modificările și completările ulterioare*, act normativ care stabilește cadrul metodologic, criteriile de evaluare și procedura aplicabilă DCI-urilor noi.
- În acest context, reprezentantul legal al deținătorului autorizației de punere pe piață în România, Sanofi România SRL, a solicitat evaluarea dosarului depus pentru medicamentul cu **DCI NIRSEVIMABUM** și cu **DC: Beyfortus 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută și Beyfortus 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*”. Evaluarea inițială a fost realizată conform *criteriilor corespunzătoare Tabelului 4 – „Criteriile de evaluare a DCI-urilor noi”*, prevăzut în *OMS nr. 861/2014, actualizat*, fiind obținut un **punctaj total de 62 de puncte**, care a stat la baza emiterii **Deciziei Președintelui ANMDMR nr. 1250/01.10.2025 de includere condiționată** în *Lista* medicamentelor compensate.
- Procesul de evaluare a fost realizat cu respectarea strictă a principiilor de transparență, consecvență metodologică și aplicare uniformă a criteriilor legale, astfel cum sunt acestea prevăzute în *OMS nr. 861/2014*, având ca obiectiv fundamentarea unei decizii conforme atât cu cadrul normativ în vigoare, cât și cu interesul de sănătate publică.
- Ulterior, deținătorul autorizației de punere pe piață a redepus cererea de evaluare, **solicitând aplicarea criteriilor aferente Tabelului 7, respectiv DCI-urilor destinate tratamentului bolilor rare sau stadiilor evolutive ale unor patologii pentru care medicamentul reprezintă singura alternativă terapeutică și pentru care nu există comparator relevant în Listă**. Evaluarea acestei solicitări se realizează exclusiv în baza prevederilor *OMS nr. 861/2014*, inclusiv a definiției legale a comparatorului și a criteriilor aferente DCI-urilor fără alternativă terapeutică, conform cărora **noțiunea de comparator este distinctă de cea de alternativă terapeutică existentă, cele două concepte având semnificații metodologice diferite în procesul de evaluare**.
- În acest sens, medicamentul **Synagis (palivizumab)**, indicat pentru profilaxia primară în primul sezon de infecție cu VSR a formelor severe de boală ale tractului respirator inferior care necesită spitalizare la sugarii cu risc crescut (prematuri, sugari cu displazie bronhopulmonară și cardiopatii congenitale semnificative), **este compensat în România și constituie o alternativă terapeutică existentă și relevantă clinic pentru o subpopulație clar definită din indicația depusă pentru Beyfortus**.

- Faptul că Synagis nu îndeplinește definiția de comparator conform OMS nr. 861/2014, din cauza neacoperirii întregului segment populațional aferent indicației Beyfortus, nu echivalează cu inexistența unei alternative terapeutice.
- În consecință, **existența unei alternative terapeutice compensate pentru o subpopulație relevantă exclude aplicarea criteriului potrivit căruia DCI ar reprezenta singura alternativă terapeutică.**
- De asemenea, **criteriile destinate DCI-urilor pentru boli rare sau stadii evolutive severe nu sunt îndeplinite**, având în vedere faptul **că infecțiile cu virus sincițial respirator nu sunt încadrate ca boli rare**, iar **severitatea formelor clinice este determinată de prezența comorbidităților și nu de raritatea patologiei**. Totodată, **Beyfortus este un medicament cu indicație profilactică și nu curativă și nu se adresează unui stadiu evolutiv terminal sau unei situații clinice caracterizate prin absența alternativelor terapeutice.**
- În concluzie, **existența medicamentului Synagis ca alternativă terapeutică compensată** pentru profilaxia primului sezon de infecție cu VSR la sugarii cu risc crescut **exclude aplicarea criteriilor aferente DCI-urilor fără alternativă terapeutică**, iar **solicitarea de evaluare a Beyfortus conform criteriilor destinate bolilor rare sau situațiilor fără alternativă terapeutică nu este justificată din punct de vedere legal și metodologic, includerea condiționată rămânând singura opțiune compatibilă cu prevederile OMS nr. 861/2014 actualizat.**

4. PUNCTAJ

Conform prevederilor OMS nr. 861/2014 actualizat, HG nr. 720/2008 actualizat și OMS/CNAS nr. 564/499/2021 actualizat pentru medicamentul cu DCI NIRSEVIMABUM *nu pot fi aplicate criteriile de evaluare ale tabelului nr. 7*. Prin urmare, **nu poate fi acordat punctajul de includere în Listă.**

5. CONCLUZIE

În concluzie, conform OMS nr. 861/2014 cu modificările și completările ulterioare, medicamentul cu DCI NIRSEVIMABUM și cu DC: Beyfortus 50 mg soluție injectabilă în seringă preumplută și Beyfortus 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”, **nu întrunește punctajul de includere 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**

Referințe bibliografice:

1. RCP Beyfortus (*Beyfortus*, INN-nirsevimab)
2. EPAR Beyfortus (*Beyfortus*, INN-nirsevimab)
3. Aviz HAS (*BEYFORTUS 50 et 100 mg*)
4. Raport IQWiG (https://www.iqwiq.de/download/a25-33_nirsevimab_extract-of-dossier-assessment_v1-1.pdf)
5. Raport G-BA (https://www.g-ba.de/downloads/39-1464-7398/2025-08-21_AM-RL-XII_Nirsevimab_D-1176_EN.pdf)
6. https://assets.publishing.service.gov.uk/media/686fbfcf2557debd867cbf9d/Green_Book_Chapter27a_RSV_14July2025.pdf
7. *Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme for infants and older adults: JCVI full statement, 11 September 2023 - GOV.UK*

Raport finalizat în data de: 26.01.2026

Director General DGIF
Dr. Farm. Pr. Felicia CIULU-COSTINESCU

Șef Serviciu SETS
Medic Sp. Mihaela-Lavinia Popescu