

Programa d'immunització contra el virus respiratori sincicial (VRS) en infants a Catalunya

Barcelona, agost de 2023

Direcció

Subdirecció General de Promoció de la Salut. Secretaria de Salut Pública

Aquest document ha estat elaborat conjuntament amb la Societat Catalana de Pediatria.

Grup de treball

- Luca Basile, Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública, Secretaria de Salut Pública
- Laia Benito Faiges, Subdirecció General de Promoció de la Salut, Servei de Medicina, Secretaria de Salut Pública
- Laura Castells Vilella, coordinadora del Grup d'Estudis Neonatals de la Societat Catalana de Pediatria; Cap de Servei de Pediatria, Hospital Quirónsalud del Vallès
- Glòria Cereza, Centre de Farmacovigilància de Catalunya. Servei d'Ordenació i Qualitat Farmacèutiques. Direcció General d'Ordenació i Regulació Sanitària
- Maria del Pilar Ciruela Navas, Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública, Secretaria de Salut Pública
- Miguel Gargo González, Unitat d'Al·lèrgia i Pneumologia Pediàtrica. Hospital Universitari Parc Taulí
- Montse Martínez Marcos, Subdirecció General de Promoció de la Salut, Secretaria de Salut Pública
- Ana Martínez Mateo, Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública, Secretaria de Salut Pública
- Jacobo Mendioroz Peña, Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública, Secretaria de Salut Pública
- Valentí Pineda Solas, coordinador de la Unitat de Pediatria General i PGNUP, Hospital Universitari Parc Taulí
- Almudena Sánchez Vázquez, CAP Les Hortes. Barcelona
- Pepe Serrano Marchuet, Coordinador del Grup de vacunes de la Societat Catalana de Pediatria

Alguns drets reservats

© 2023, Generalitat de Catalunya. Departament de Salut.



Els continguts d'aquesta obra estan subjectes a una llicència de Reconeixement-NoComercial-SenseObresDerivades 4.0 Internacional.

La llicència es pot consultar a la pàgina [web de Creative Commons](#).

Coordinació

Programa de Vacunacions i Immunitzacions de Catalunya

Subdirecció General de Promoció de la Salut

Secretària de Salut Pública

Primera edició

Barcelona, juliol de 2023

Assessorament editorial

Gabinet del Conseller. Serveis Editorials

Assessorament lingüístic

Servei de Planificació Lingüística del Departament de Salut

Disseny de plantilla accessible 1.06.

Oficina de Comunicació. Identitat Corporativa.

Sumari

1.	Introducció	6
2.	Malaltia	7
2.1.	Etiologia.....	7
2.2.	Cadena epidemiològica.....	7
2.3.	Patogènesi, manifestacions clíniques i complicacions [6]	8
2.4.	Diagnòstic.....	9
2.5.	Tractament	10
2.6.	Tractament farmacològic.....	10
3.	Epidemiologia de la malaltia a escala mundial, Espanya i Catalunya	11
4.	Prevenició de la malaltia. Mesures de control.....	15
4.1.	Indicacions del nirsevimab	16
4.2.	Activitat antiviral del nirsevimab	17
4.3.	Eficàcia clínica del nirsevimab	17
4.4.	Seguretat del nirsevimab.....	19
4.5.	Coadministració amb fàrmacs i vacunes sistemàtiques [23] [24] [25] [26] [27]	19
4.6.	Contraindicacions i precaucions [2]	20
4.7.	Pauta i dosi del nirsevimab	20
4.8.	Presentació i conservació del nirsevimab	20
5.	Impacte de la utilització de nirsevimab a Catalunya	21
6.	Recomanacions d'immunització a Catalunya amb nirsevimab	22
7.	Operativa per a la implementació de la immunització.....	23
8.	Registre	24
9.	Sol·licitud de dosis.....	25
10.	Notificació de sospites de reaccions adverses.....	26
11.	Punts clau del Programa d'immunització contra el VRS a Catalunya	27
	Bibliografia.....	30

Annex 1	34
Preguntes freqüents sobre nirsevimab i la seva utilització	34
Annex 2.	39
Infografia per a famílies.....	39

1. Introducció

La infecció pel virus respiratori sincicial (VRS) és una de les infeccions més freqüents i una de les principals causes d'hospitalització en infants més petits de 5 anys. Per aquest motiu, el Comitè Assessor de Desenvolupament de Productes per a Vacunes (PDVAC) de l'Organització Mundial de la Salut (OMS) indica que la immunoprofilaxi del VRS amb vacunes i anticossos monoclonals (mAb) és una intervenció prioritària.

En els infants més petits d'un any, i especialment els prematurs, pot presentar quadres greus de vies respiratòries inferiors, i s'estima que és el responsable d'un 60-70% [1] de quadres de bronquiolitis i d'un 25% de les pneumònies en aquest grup d'edat.

Habitualment, la seva incidència cursa amb un patró estacional d'octubre a febrer-març i és tan freqüent que la majoria dels infants se n'infecten abans dels 2 anys.

Clínicament pot tenir diverses manifestacions, depenent de l'edat del pacient i del seu estat immunitari; pot generar des de quadres de vies respiratòries altes banals o inaparents fins a episodis de bronquiolitis o pneumònies en lactants, que solen ser més greus durant els primers mesos de vida i poden ser especialment importants en infants prematurs.

El 31 d'octubre de 2022, l'Agència Europea del Medicament (EMA) va aprovar nirsevimab (Beyfortus® [2] d'AstraZeneca AB i comercialitzat per Sanofi-Aventis, SA) per a la prevenció de la infecció pel VRS en infants durant la seva primera temporada del VRS. Beyfortus® és un anticòs monoclonal que presenta un bon perfil de seguretat i dades d'immunogenicitat de fins a cinc mesos i una eficàcia del 75-80% en la prevenció de les infeccions de vies respiratòries inferiors (IVRI) pel VRS.

Tenint en compte la disponibilitat de nirsevimab per a la prevenció de les infeccions pel VRS en lactants i nadons i de les seves complicacions, i després de la recomanació del Consell Assessor de Vacunacions del Departament de Salut i la inclusió de l'administració en les recomanacions del Programa de vacunacions i immunitzacions de Catalunya, a partir del mes d'octubre de 2023, s'iniciarà la immunització amb nirsevimab per a tots els infants durant la seva primera temporada del VRS per tal de protegir-los contra la infecció i possibles complicacions, així com per als infants menors de dos anys d'alt risc.

2. Malaltia

2.1. Etiologia

El virus respiratori sincicial (VRS) és un mixovirus RNA del gènere Pneumovirus que pertany a la família dels Paramyxoviridae [3]. És relativament gran (150-300 nm) i té un embolcall de doble capa relativament fràgil. El seu nom es deu a la lesió anatomopatològica que produeix en destruir les membranes cel·lulars generant cúmuls de protoplasma anomenats "sincicis".

Té dues proteïnes de superfície anomenades F i G [4] que són d'especial interès per ser les responsables de les seves característiques antigèniques. La proteïna F, de fusió, és la responsable de la penetració a les cèl·lules hoste i de la formació dels sincicis. La proteïna G és una glicoproteïna responsable de l'adhesió del virus a la cèl·lula que infecta.

A partir de les seves diferències antigèniques hi ha dos grups principals de VRS: A i B, que es diferencien, bàsicament, en la glicoproteïna G [5]. La seva seqüenciació dona lloc a sis subgrups en el grup A i a tres en el B. Els subgrups circulants poden variar i això també explica les reinfeccions.

És relativament fràgil i les variacions de la temperatura o del pH i la congelació el destrueixen ràpidament.

Els paramixovirus que produeixen infeccions no disseminades (Parainfluenza i VRS) són dels que més precoçment afecten els nadons. Gran part de la immunitat contra aquests virus depèn de l'existència d'IgA a la mucosa respiratòria, que, en general, és de curta durada. Això contribueix també al fet que les reinfeccions siguin freqüents i que el disseny de vacunes sigui difícil.

2.2. Cadena epidemiològica

El VRS és un virus altament contagiós que es dissemina amb les secrecions nasofaríniques de les persones infectades o mitjançant les gotes de saliva. La porta d'entrada són la conjuntiva ocular i les mucoses nasal i oral. La transmissió sol ser per contacte directe, però també pot ser a través de les mans o per les superfícies d'objectes contaminats, en les quals pot sobreviure fins a 7 hores. L'única font de contagi és el pacient infectat, atès que no s'ha demostrat la seva presència en animals. Per aquest motiu, és molt important extremar les mesures higièniques.

El virus s'elimina durant un període de temps perllongat, habitualment durant 5-8 dies, però en els lactants petits pot arribar fins a les 4 setmanes. Aquest fet,

juntament amb la seva elevada contagiositat, el fa responsable de ser un problema de salut comunitària.

És un patogen capaç de causar grans epidèmies que afecten a totes les edats. Aquestes epidèmies són especialment greus en nadons, lactants i infants petits, així com en els adults amb factors de risc o majors de 65 anys. Característicament segueix un patró estacional, amb un clar predomini a la temporada de tardor-hivern.

2.3. Patogènesi, manifestacions clíniques i complicacions [6]

Quan la multiplicació del VRS queda limitada a la mucosa nasal o faríngia, el quadre clínic resultant és similar a qualsevol altre refredat de vies altes. Tot i això, en els infants més petits d'un any, sol provocar infeccions greus de vies respiratòries inferiors (s'estima que és el responsable de fins al 60-70% dels quadres de bronquiolitis i d'un 25% de les pneumònies en aquest grup d'edat).

Tenint en compte la seva alta contagiositat i característiques, els infants malalts poden transmetre la malaltia amb facilitat a la resta de la família.

Depenent de l'edat i estat immunitari, els infants poden tenir diverses manifestacions clíniques, des de quadres de vies respiratòries altes banals o inaparents fins a episodis de bronquiolitis o pneumònies en lactants (més greus com més petits són i especialment importants en prematurs) [7]. En tots els casos, la febre, en cas d'aparèixer, no és especialment elevada. Cal tenir en compte, però, que en alguns casos pot produir quadres de *sepsis-like* o d'episodis d'apnea que poden ser greus, especialment en els infants de menor edat.

En el cas de la bronquiolitis, sol debutar amb un procés catarral de vies altes, que, a les 24-48 hores, pot evolucionar i complicar-se amb símptomes que inclouen:

- Tos.
- Dificultat respiratòria amb signes més o menys evidents com poden ser les retraccions intercostals o supraclaviculars i la respiració abdominal.
- Cianosi.
- Taquipnea.
- Sibilants audibles.
- Afectació de l'estat general.
- Dificultats per alimentar-se.
- Sovint s'acompanya d'otitis.

La simptomatologia pot evolucionar i empitjorar fins al punt que la hipòxia que genera pot requerir l'ingrés de l'infant i la necessitat de suport respiratori. Aquest quadre pot perllongar-se en el temps més que qualsevol altre quadre respiratori.

En aquests moments no existeix cap tractament terapèutic eficaç contra la malaltia i el tractament consisteix en mesures de suport basades a millorar la postura,

fraccionar l'alimentació i administrar oxigen o la ventilació mecànica quan siguin necessaris [8].

Tot i que la relació entre infeccions de vies respiratòries inferiors causades pel VRS i posteriors quadres d'hiperreactivitat bronquial i/o asma encara no està completament establerta, pot existir una relació entre una infecció pel VRS i el desenvolupament a llarg termini d'episodis de sibilàncies recurrents o asma [9].

2.4. Diagnòstic

Davant d'un infant que se sospita que té una infecció pel VRS, el diagnòstic de confirmació es realitza mitjançant proves de laboratori. Cal tenir en compte que la clínica és inespecífica i que pot existir solapament amb la d'altres virus respiratoris, motiu pel qual cal realitzar diagnòstic diferencial.

D'altra banda, s'ha de realitzar confirmació diagnòstica i sospitar en infants hospitalitzats amb clínica respiratòria de via aèria inferior (per exemple: pneumònia, bronquitis, exacerbació asmàtica, etc.).

Confirmació per laboratori

És important la confirmació diagnòstica en el cas d'infants amb afectació greu que requereixen ingrés hospitalari o en infants amb immunodepressió o immunocompetents amb infeccions respiratòries de repetició. D'altra banda, en el cas d'infants sense factors de risc i amb clínica lleu, conèixer l'agent etiològic no canviarà l'actitud terapèutica, tot i que pot ajudar els professionals sanitaris a advertir els pares i a establir un pronòstic inicial quant a la possible durada i gravetat de la malaltia.

Per a la confirmació diagnòstica al laboratori, es realitza una anàlisi de les secrecions de vies altes a través de l'aspirat nasofaringi. Una vegada obtinguda la mostra, l'assaig per PCR és el mètode d'elecció per la seva major sensibilitat i especificitat. Els tests d'antigen ràpid (TAR) també són una alternativa, de menor sensibilitat, en cas de no poder realitzar una PCR. La sensibilitat del TAR és del 80% i l'especificitat del 97%.

El diagnòstic serològic per a la confirmació diagnòstica no és d'utilitat durant els primers mesos de vida dels infants, per la presència dels anticossos materns. En el cas d'infants més grans, tampoc és d'utilitat per la presència d'anticossos d'infeccions prèvies en infants més grans.

Diagnòstic diferencial

El diagnòstic diferencial de la infecció pel VRS inclou altres patògens que causen síndromes clíniques similars. Per aquest motiu les proves microbiològiques són necessàries per diferenciar el VRS d'altres patògens respiratoris.

Els patògens a tenir en compte en el diagnòstic diferencial segons la clínica present són:

- Bronquiolitis: virus Parainfluenza, metapneumovirus, virus de la grip, rinovirus, coronavirus, bocavirus humà i adenovirus. En casos greus de bronquiolitis pel VRS, s'ha de considerar la possibilitat de coinfecció amb altres virus (per exemple, adenovirus, grip), micoplasmes o bacteris, inclosa *Bordetella pertussis*.
- Pneumònia: bacteris típics i atípics i virus.
- Hiperreactivitat bronquial: altres virus, però principalment rinovirus.

2.5. Tractament

El tractament pel VRS és principalment de suport.

En casos necessaris, consisteix en suport amb oxigen suplementari, i en alguns casos refractaris pot ser necessari l'ús de ventilació no invasiva. En casos més greus pot ésser necessari l'ús de ventilació mecànica invasiva, que arriba a ser necessària fins en un 5% dels casos hospitalitzats.

Suport nutricional: aquest pot variar des de fraccionar l'alimentació fins a alimentació a dèbit continu via sonda nasogàstrica.

2.6. Tractament farmacològic

Per al tractament d'algunes infeccions pel VRS:

- La ribavirina no ha demostrat la seva eficàcia en bronquiolitis pel VRS. Únicament se'n recomana l'ús en malalts amb immunodepressió amb malaltia greu pel VRS.
- El palivizumab com a tractament de la malaltia aguda no ha demostrat tenir un efecte beneficiós.
- La corticoteràpia i els broncodilatadors no estan recomanats en lactants. Pot estar indicat en infants més grans amb antecedents d'asma.

3. Epidemiologia de la malaltia a escala mundial, Espanya i Catalunya

La importància del VRS a l'edat pediàtrica rau en el fet de ser el causant de la majoria de les bronquiolitis i pneumònies dels infants per sota dels dos anys de vida. Es calcula que un 11-19% dels lactants patirà bronquiolitis el primer any de vida. Aquesta bronquiolitis ocasiona l'hospitalització aproximadament en l'1% dels casos. La mortalitat és inferior a l'1%, encara que en grups de risc pot arribar al 3% [10].

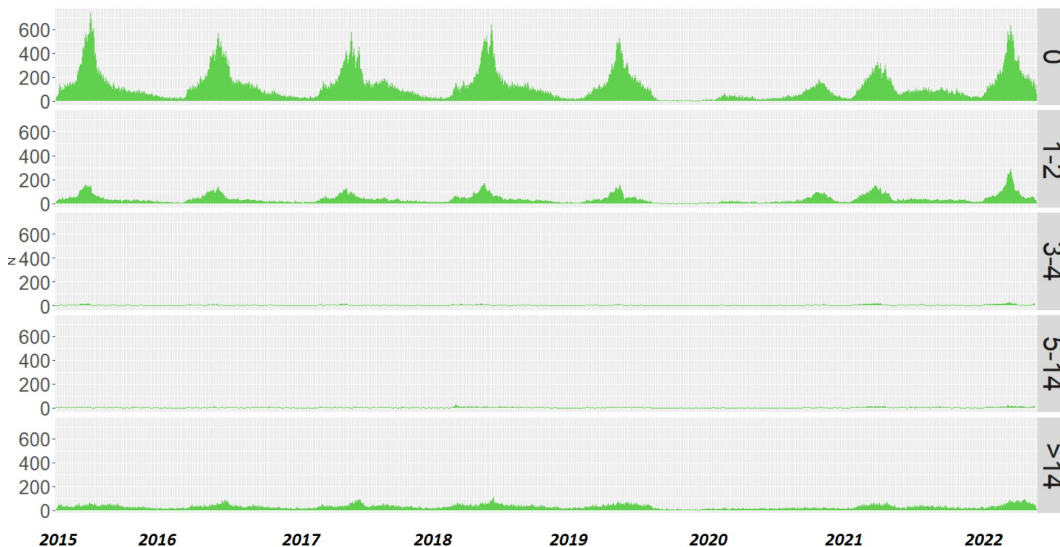
A escala mundial, s'estima que el VRS causa prop de 34 milions d'episodis d'infeccions de vies respiratòries inferiors (IVRI) agudes en infants de menys de 5 anys, la qual cosa representa al voltant de 3,4 milions d'hospitalitzacions per any [11]. Segons els Centres per al Control i Prevenció de Malalties (CDC) dels USA, la pneumònia pel VRS es considera una infecció greu de vies respiratòries i és responsable d'una mitjana de 2.700 morts anuals en tots els grups d'edat [12].

A Espanya, s'estima que les infeccions pel VRS originen anualment entre 15.000 i 20.000 visites pediàtriques d'urgència i de 7.000 a 14.000 hospitalitzacions. El nombre de defuncions en infants per infeccions pel VRS es xifra entre 70 i 250 a l'any. En els infants grans i en els adults, la infecció pot ser asimptomàtica o manifestar-se simplement com un refredat comú. No obstant això, en els pacients immunocompromesos de qualsevol edat la infecció pot revestir molta gravetat [13].

A Catalunya, la vigilància epidemiològica del VRS procedeix de diverses fonts: el Sistema d'informació per a la vigilància d'infeccions a Catalunya (SIVIC) i el Sistema de notificació microbiològica de Catalunya (SNMC), que es coordinen des de la Subdirecció General de Vigilància i Resposta a Emergències de Salut Pública. Altres fonts, com ara les dades proporcionades pel Conjunt mínim bàsic de dades (CMBD), permeten disposar d'informació de gran rellevància relativa a determinats aspectes de la malaltia, com són els indicadors de gravetat.

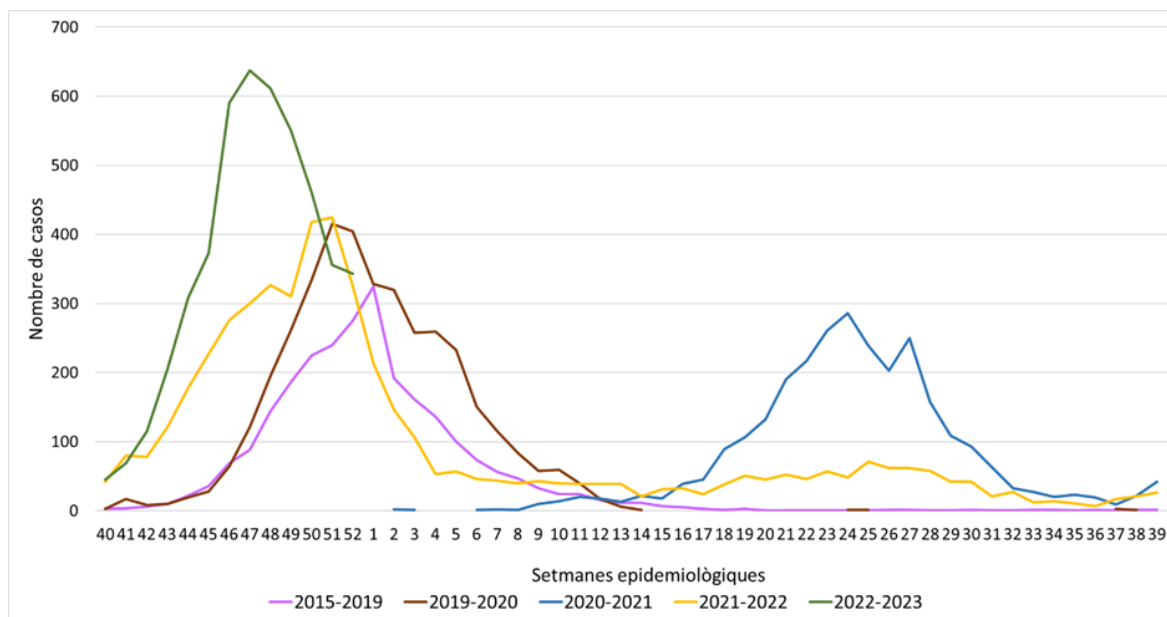
Una de les modalitats de vigilància utilitzades en el marc del SIVIC és la vigilància sindròmica o universal a partir dels diagnòstics clínics d'infeccions respiratòries agudes a l'atenció primària, que inclou tots els diagnòstics realitzats a Catalunya i registrats a la història clínica electrònica (ECAP). Les dades analitzades des de la temporada 2015-2016 fins a la temporada 2022-2023 mostren una major incidència de bronquiolitis en infants de menys de 2 anys, molt més elevada en els de menys d'1 (figura 2).

Figura 2. Nombre de casos setmanals de bronquiolitis diagnosticats a l'atenció primària, per grups d'edat. Catalunya 2015-2022



Tots els laboratoris de Catalunya, en l'àmbit hospitalari i d'atenció primària, tenen l'obligatorietat de notificar els casos confirmats de VRS a l'SNMC. Segons les dades analitzades, s'observa una clara estacionalitat, amb una incidència més elevada durant els mesos més freds de l'any, excepte en la temporada 2020-2021, coincidint amb la pandèmia COVID-19, en la qual la màxima incidència del VRS és va detectar durant els mesos de primavera i estiu (figura 3).

Figura 3. Nombre de casos setmanals confirmats de virus respiratori sincicial. Catalunya, 2015-2023.



Font: Sistema de notificació microbiològica de Catalunya (SNMC)

Els infants de menys d'1 any han presentat les taxes d'incidència més elevades en totes les temporades analitzades, i han oscil·lat entre 1.589,9 i 2.764,6 per cada 100.000 habitants, seguides amb molta diferència pels grups d'1-2 anys i de 3-4 anys. Durant la temporada 2020-2021 s'observa una disminució en les taxes d'incidència en tots els grups d'edat, excepte en el grup d'1 a 13 anys i, posteriorment, la incidència s'incrementa fins a xifres semblants o superiors a les prepanèmiques (taula 1).

Taula 1. Incidència de casos confirmats de virus respiratori sincicial segons grups d'edat a Catalunya, 2015-2023.

Grup d'edat	2015-2019 X	2015-2019 TI	2019-2020 N	2019-2020 TI	2020-2021 N	2020-2021 TI	2021-2022* N	2021-2022* TI	2022-2023* N	2022-2023* TI
0	1294	1900,4	1730	2764,6	958	1589,9	1444	2607,4	1434	2589,4
1-2	303	208,9	573	413,3	690	516,0	798	633,4	556	441,4
3-4	186	120,0	459	310,8	855	582,8	931	658,3	621	439,1
5-13	51	6,9	96	12,9	114	15,4	377	51,5	211	28,9
14-64	196	3,9	244	4,7	126	2,4	795	15,2	634	12,1
>=65	518	37,3	713	49,4	56	3,8	606	41,0	1206	81,6

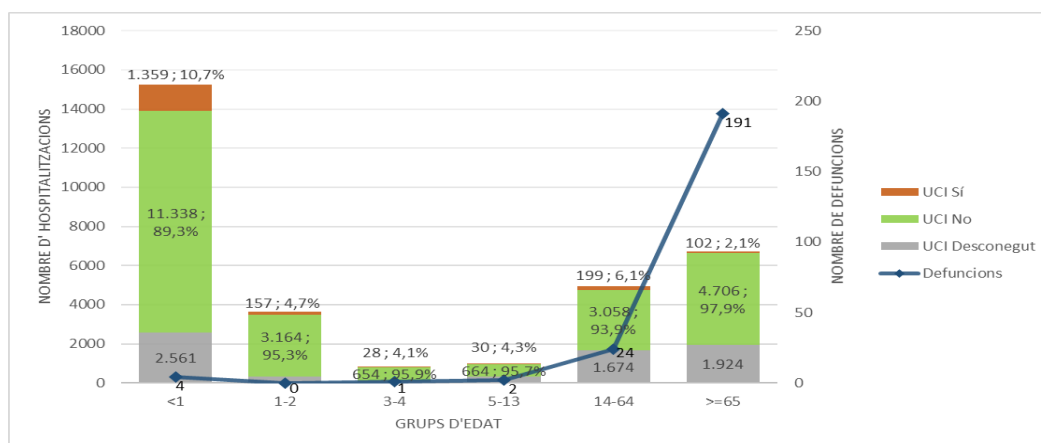
TI: Taxes d'incidència / 100.000 h

* Dades provisionals

Font: Sistema de notificació microbiològica de Catalunya. ASPCAT

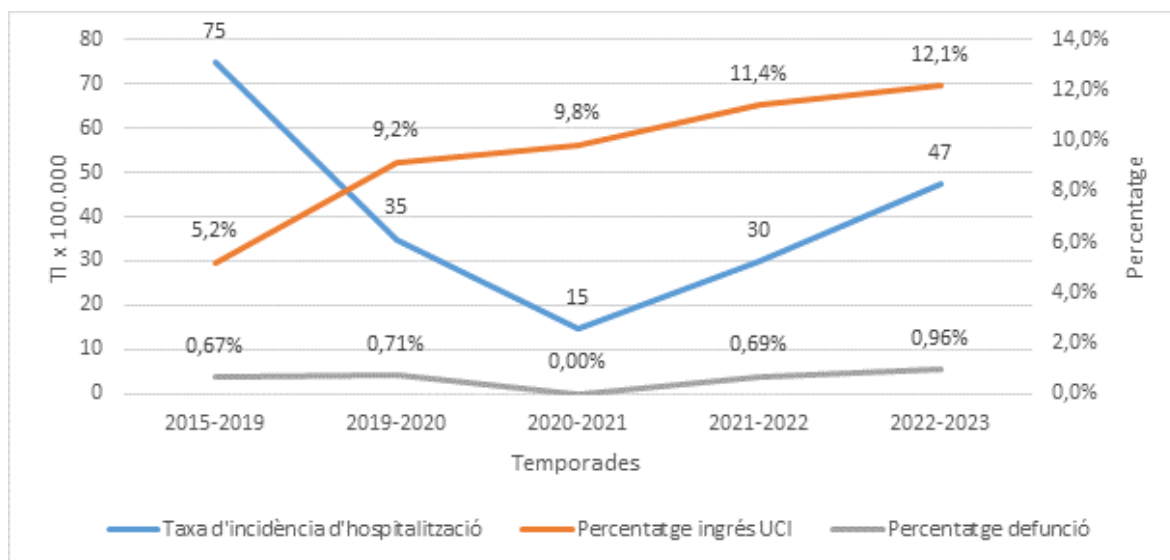
Els indicadors de gravetat analitzats a partir de les dades hospitalàries recollides al CMBD (Conjunt mínim bàsic de dades) mostren un patró similar d'afectació per edats, i són els infants de menys d'1 any el grup d'edat amb un nombre d'hospitalitzacions més elevat, seguit del grup de 65 anys o més. El nombre més elevat de casos que han estat ingressats a l'UCI continuen sent els infants de menys d'1 any (10,7%). Les defuncions són molt poc freqüents en infants molt petits i augmenten a partir dels 14 anys; el nombre més elevat de defuncions es produeix en les persones de 65 anys o més (figura 4).

Figura 4. Nombre d'hospitalitzacions, ingressos a l'UCI i defuncions pel virus respiratori sincicial segons grups d'edat. Catalunya, 2015-2023



Les temporades 2019-2020 i 2020-2021 mostren una disminució notable de la taxa d'hospitalització, que, posteriorment, torna a incrementar-se de forma progressiva. El percentatge d'ingrés a l'UCI ha anat augmentant lleugerament de forma progressiva durant els darrers anys, mentre que el percentatge de defuncions s'ha mantingut més o menys estable (figura 5).

Figura 5. Evolució de la incidència d'hospitalització i percentatge d'ingrés a l'UCI i defunció pel virus respiratori sincicial. Catalunya, 2015-2023.



A Catalunya el VRS ocasiona una elevada morbiditat, especialment, en infants de menys d'1 any, amb un nombre elevat de casos hospitalitzats i, fins i tot, amb una xifra important d'ingressos a l'UCI. Tot i això, l'evolució dels casos en els infants petits és majoritàriament favorable; destaca el nombre de defuncions en el grup d'edat de 65 anys o més.

4. Prevenció de la malaltia. Mesures de control

En aquests moments no es disposa d'una vacuna autoritzada per a la prevenció de la infecció pel VRS en infants. En el cas de persones adultes, s'ha autoritzat recentment una vacuna per a persones a partir dels 60 anys.

Les opcions de profilaxi disponibles fins ara eren limitades i estaven dirigides a alguns subgrups d'edat pediàtrica d'alt risc, es deixava fora, però, la recomanació a d'altres grups de risc o, fins i tot, la possibilitat d'una recomanació poblacional.

L'única profilaxi aprovada fins fa poc per al VRS era palivizumab (Synagis [14]® d'AstraZeneca AB, autoritzada als EUA l'any 1998, i a la UE el 1999), autoritzada només per a nadons amb alt risc de patir malaltia greu pel VRS (és a dir, nadons <6 mesos nascuts prematurs amb ≤ 35 setmanes de gestació, <2 anys que hagin necessitat tractament per a la displàsia broncopulmonar en els darrers 6 mesos i <2 anys amb cardiopatia congènita hemodinàmicament significativa).

Palivizumab és un anticòs monoclonal humanitzat de tipus IgG1k dirigit contra l'epítop de l'espai antigènic II de la proteïna F del VRS produït per tecnologia d'ADN en cèl·lules hoste de mielomes de ratolí. S'uneix tant a la proteïna F en conformació de prefusió com de postfusió. Presenta activitat inhibidora de la fusió i un efecte neutralitzant contra soques d'ambdós subtipus, A i B, del VRS. La seva posologia és d'una dosi mensual (15 mg/kg de pes) al llarg del període en risc, i fins a 5 dosis durant l'època de circulació del VRS. La primera dosi cal administrar-la abans de l'inici d'aquesta època. El fet d'ésser una dosi mensual dificulta el compliment de la immunització, fet que en redueix l'efectivitat.

Les contraindicacions d'aquest fàrmac són la hipersensibilitat al principi actiu o a algun dels components inclosos en la formulació, així com en d'altres anticòs monoclonals humanitzats. Com en d'altres fàrmacs, pel tipus de via d'administració, cal tenir precaució en l'administració d'aquest fàrmac en nadons amb trombocitopènia o qualsevol alteració de la coagulació.

Recentment, s'ha aprovat nirsevimab (Beyfortus® d'AstraZeneca AB), que és un anticòs monoclonal humà d'immunoglobulina G1 kappa (IgG1k) produït en cèl·lules d'ovari de hámster xinès mitjançant tecnologia d'ADN recombinant. Aquest va estar aprovat [15], mitjançant revisió accelerada per l'EMA amb seguiment addicional, el 31 d'octubre de 2022; amb la indicació per a la prevenció de la malaltia de les vies respiratòries inferiors produïda pel VRS en nounats i lactants durant la seva primera temporada del VRS.

Nirsevimab s'uneix al punt Ø de la proteïna F en estat de prefusió, neutralitza el VRS tant de la soca subtipus A com B i inhibeix l'entrada del virus a les cèl·lules hoste.

Taula 2. Descripció de les característiques dels fàrmacs autoritzats.

Producte	Composició	Dosi	Via d'administració	Indicacions
Palivizumab (Synagis®)	Histidina, glicina i aigua per a preparacions injectables	15 mg/kg de pes/mes (durant temporada epidèmica)	Intramuscular (IM)	<p>a) Nadons <6 mesos nascuts prematurs amb ≤35 setmanes de gestació</p> <p>b) Infants <2 anys que hagin necessitat tractament per a la displàsia broncopulmonar en els darrers 6 mesos</p> <p>c) Infants <2 anys amb cardiopatia congènita hemodinàmicament significativa</p>
Nirsevimab (Beyfortus®)	L-histidina, hidroclo­rur d'L-histidina, hidroclo­rur d'L-arginina, sacarosa, polisorbat 80 i aigua per a preparacions injectables	Una dosi de 50 mg en nadons de <5 Kg de pes i de 100 mg en nadons de ≥5 Kg	Intramuscular (IM)	Preven­ció de la malaltia de les vies respi­ratòries inferiors produïda pel VRS en nounats i lactants durant la seva primera temporada del VRS

La disponibilitat de nirsevimab ha produït un canvi en les indicacions globals dels anticossos disponibles per a la preven­ció de la infecció pel VRS donada la seva major capacitat de produir anticossos, la durada d'aquests, la factibilitat i l'eficiència de la mesura.

4.1. Indicacions del nirsevimab

Segons la fitxa tècnica del producte, nirsevimab està indicat per a la preven­ció de la malaltia de les vies respi­ratòries inferiors produïda pel VRS en nounats i lactants durant la seva primera temporada del VRS.

Adicionalment, també se'n recomana l'administració als infants d'alt risc que tinguin entre 12 i 24 mesos; recomanacions recollides al document elaborat per la Ponència de Programa i Registre de Vacunacions i aprovat per la Comissió de Salut Pública el 12 de juliol de 2023 *Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincicial* (vegeu l'apartat 6).

4.2. Activitat antiviral del nirsevimab

L'activitat de neutralització en cultiu cel·lular de nirsevimab contra el VRS es va mesurar en un model dosi-resposta utilitzant un cultiu de cèl·lules Hep-2. Nirsevimab va neutralitzar aïllats del VRS A i VRS B amb valors mitjans EC50 de 3,2 ng/ml (rang de 0,48 a 15 ng/ml) i 2,9 ng/ml (rang de 0,3 a 59,7 ng/ml), respectivament. Es van recollir aïllats clínics del VRS (70 VRS A i 49 VRS B) entre 2003 i 2017 dels Estats Units, Austràlia, Països Baixos, Itàlia, la Xina i Israel i es van codificar els polimorfismes de seqüències VRS F més comuns trobats entre les soques circulants.

Nirsevimab va demostrar la unió *in vitro* a FcγRs humans immobilitzats (FcγRI, FcγRIIA, FcγRIIB, i FcγRIII) i una activitat neutralitzant equivalent en comparació amb els anticossos monoclonals parentals, IG7 i IG7-TM (regió Fc modificada per reduir la unió a FcR i la funció efectora). En un model de rata de cotó amb infecció pel VRS, les IG7 i IG7-TM van mostrar una reducció comparable dependent de la dosi en la replicació del VRS en els pulmons i cornets nasals, la qual cosa suggereix fermament que la protecció contra la infecció pel VRS depèn de l'activitat de neutralització de nirsevimab en lloc de la funció efectora Fc mediada.

4.3. Eficàcia clínica del nirsevimab

Per determinar l'eficàcia clínica, inicialment es va realitzar un assaig clínic de fase I controlat amb placebo en 136 adults sans aleatoritzats per a l'administració d'una única dosi de nirsevimab o placebo, amb un seguiment de 360 dies. Els resultats van mostrar alts nivells d'anticossos neutralitzants davant del VRS que es van mantenir més enllà de 150 dies i un perfil de seguretat similar als dos grups.

Posteriorment, es va dur a terme un estudi fase IIa/IIb d'augment esglaonat de dosis en una cohort de 89 lactants prematurs sans amb una edat gestacional de 32-35 setmanes per a l'administració d'una única dosi intramuscular (IM) de nirsevimab, en tres dosis de 10, 25 o 50 mg o placebo. Després d'un seguiment de 360 dies, nirsevimab va mostrar un perfil de seguretat favorable i una bona protecció davant del virus durant una temporada típica de cinc mesos després d'un única dosi intramuscular de 50 mg.

Posteriorment, la seguretat i eficàcia de Beyfortus han estat recolzades per tres assajos clínics (assajos 03, 04 i 05). La mesura clau de l'eficàcia va ser la incidència d'infecció de les vies respiratòries inferiors (IVRI) pel VRS atesa mèdicament, avaluada durant els 150 dies posteriors a l'administració de Beyfortus que va incloure totes les visites al proveïdor d'atenció mèdica (consultori mèdic, atenció d'urgència, visites a la sala d'emergències i hospitalització) per malaltia del tracte respiratori inferior amb empitjorament de la gravetat clínica i una prova del VRS positiva. Els assajos 03 i 04 van ser assajos clínics multicèntrics, aleatoritzats, doble cec, controlats amb placebo.

L'assaig 03 va incloure 1.453 nadons prematurs (nascuts amb 29 o més setmanes d'edat gestacional fins a menys de 35 setmanes de gestació), que van néixer durant la primera temporada del VRS o que hi estaven entrant. Dels 1.453 nadons prematurs de l'assaig, 969 van rebre una dosi única de Beyfortus i 484 van rebre un placebo. Entre els lactants que van ser tractats amb Beyfortus, 25 (2,6%) van experimentar IVRI pel VRS en comparació amb 46 (9,5%) dels lactants que van rebre placebo. Beyfortus va reduir el risc del VRS-IVRI en aproximadament un 70% en relació amb el placebo.

Per a l'assaig 04, el grup d'anàlisi primària dins de l'assaig va incloure 1.490 nadons nascuts a terme i prematurs tardans (nascuts amb 35 setmanes o més d'edat gestacional), 994 dels quals van rebre una dosi única de Beyfortus i 496 dels quals van rebre placebo. Entre els nadons que van ser tractats amb Beyfortus, 12 (1,2%) van experimentar IVRI pel VRS en comparació amb 25 (5,0%) dels nadons que van rebre placebo. Beyfortus va reduir el risc del VRS-IVRI en aproximadament un 75% en relació amb el placebo.

L'assaig 05, un assaig multicèntric, aleatoritzat, doble cec, controlat amb actiu (palivizumab), va recolzar l'ús de Beyfortus en infants molt prematurs (<29 SG) de fins a 24 mesos d'edat que continuen sent vulnerables a la malaltia greu pel VRS durant la seva segona temporada del VRS. L'assaig va inscriure 925 nadons prematurs i nadons amb malaltia pulmonar crònica de la prematuritat o cardiopatia congènita. Les dades de seguretat i farmacocinètiques de l'assaig 05 van proporcionar evidència de l'ús de Beyfortus per prevenir les IVRI per malaltia causada pel VRS en aquesta població.

Per tant, el perfil de seguretat ha estat favorable i consistent amb les dades dels estudis pivot ja publicats [16] [17] [18].

Finalment, segons dades presentades de l'estudi HARMONIE [19], que representa una experiència en la vida real de l'ús de nirsevimab en lactants de menys de 12 mesos nascuts amb més de 29 setmanes de gestació en una mostra de 8.000 lactants de diversos països europeus [20], es va observar una eficàcia als 180 dies del 83,21% (interval de confiança del 95% [IC 95]: 67,77 a 92,04) per prevenir

hospitalitzacions pel VRS; del 75,71% (IC 95: 32,75 a 92,91) enfront d'hospitalitzacions de casos greus pel VRS i del 58,04% (IC 95: 39,69 a 71,19) per a hospitalitzacions per IVRI de qualsevol causa.

4.4. Seguretat del nirsevimab

Els diferents resultats dels assajos clínics publicats [21] mostren un perfil similar entre el grup tractat (nirsevimab) i el grup control (solució salina). Els esdeveniments adversos notificats, majoritàriament, van ser d'intensitat lleu o moderada (grau 1 o 2). Només en un 8% dels casos en els tractats i en un 12,5% en el control els esdeveniments adversos van ser de grau 3. La reacció adversa més freqüent va ser erupció (0,7%), que es va produir en els catorze dies posteriors a la recepció del fàrmac. També es van notificar pirèxia (0,6%) i reaccions en el lloc de punció (0,4%) en els set dies posteriors a la dosi; aquestes darreres reaccions no van ser greus.

S'ha evidenciat la formació d'anticossos antifàrmac en un 6% dels pacients que reben nirsevimab, però la seva presència no modifica la farmacocinètica del fàrmac durant els cinc primers mesos després de la seva administració [22]. D'altra banda, es van descriure efectes adversos d'especial interès, que inclouen la hipersensibilitat immediata, la trombocitopènia i malaltia per immunocomplexos en un 0,1% de la població estudiada.

4.5. Coadministració amb fàrmacs i vacunes sistemàtiques [23] [24] [25] [26] [27]

Tot i que no es disposa d'estudis específics amb nirsevimab, hi ha evidència sobre el mecanisme d'acció del palivizumab, coadministrat amb les vacunes sistemàtiques seguint les recomanacions de múltiples societats científiques (Advisory Committee on Immunization Practices, Joint Committee on Vaccination and Immunization, National Advisory Committee on Immunization, Centers for Disease Control and Prevention, American Academy of Pediatrics, The Association of the Scientific Medical Societies in Germany) sense que s'hagin detectat problemes de seguretat ni d'eficàcia en més de vint anys. Segons el mecanisme d'acció del nirsevimab, altament específic, és poc probable que pugui interferir amb la resposta immunitària amb les vacunes, per la qual cosa, a partir de la informació disponible amb altres anticossos monoclonals antivirals, nirsevimab podria administrar-se simultàniament o amb qualsevol interval de temps amb les vacunes sistemàtiques, incloses les vacunes vives atenuades (a diferència de les gammaglobulines hiperimmunes, polivalents, anti D i antibotulínica humana, que poden interferir amb les vacunes vives atenuades).

La coadministració s'ha de fer en xeringues i llocs anatòmics diferents.

D'altra banda, actualment tampoc es disposa d'estudis d'interaccions amb altres fàrmacs, però, donat que els anticossos monoclonals no afecten directament els enzims del citocrom P450 i tampoc són substrat de transportadors hepàtics ni renals, no tenen un potencial d'interacció significatiu. Els efectes indirectes sobre el citocrom P450 també són poc probables, ja que la diana del fàrmac és un virus extern.

4.6. Contraindicacions i precaucions [2]

Està contraindicada l'administració de nirsevimab en individus amb hipersensibilitat coneguda al principi actiu o a algun dels excipients que inclou el preparat (L-histidina, hidroclohidrat de L-histidina, hidroclohidrat de L-arginina, sacarosa i polisorbat 80).

S'han notificat reaccions greus d'hipersensibilitat, fins i tot d'anafilaxi, amb anticossos monoclonals. En cas de signes o símptomes d'hipersensibilitat, cal suspendre'n de forma immediata l'administració i iniciar el tractament i les mesures de suport indicades.

D'altra banda, igual que amb qualsevol fàrmac d'administració intramuscular, nirsevimab s'ha d'administrar amb precaució en lactants amb trombocitopènia o trastorns de coagulació.

4.7. Pauta i dosi del nirsevimab

La pauta d'administració de nirsevimab consta d'una única dosi del fàrmac, administrada per via intramuscular, als nadons, abans de la seva primera temporada epidèmica del VRS (nascuts entre abril i setembre) o durant la temporada (nascuts entre octubre i març).

La dosi recomanada varia segons el pes dels nadons:

- Nadons amb pes <5 kg: dosi de 50 mg equivalent a 0,5 ml
- Nadons amb pes ≥5 kg: dosi de 100 mg equivalent a 1 ml

Adicionalment, també es pot administrar una dosi en infants de risc abans de l'inici de la seva segona temporada del VRS fins als 2 anys (vegeu apartat 6).

4.8. Presentació i conservació del nirsevimab

El nom comercial del producte comercialitzat a Espanya és Beyfortus®.

El producte s'ha de conservar a temperatura entre 2 °C i 8 °C i cal evitar l'exposició a fonts de calor i a la llum. No es pot agitar. Es pot mantenir a temperatura ambient

(20 °C – 25 °C) durant un màxim de vuit hores (si no s'ha utilitzat després d'aquest període cal rebutjar-lo).

Beyfortus® disposa de dues presentacions de 50 mg i de 100 mg, ambdues en xeringa precarregada i que es diferencien en el color de la caixa i de la xeringa.

- a. Presentació de 50 mg: caixa i xeringa de color morat.
- b. Presentació de 100 mg: caixa i xeringa de color blau clar.

Tenint en compte les presentacions i les seves similituds, és important identificar correctament els productes a les neveres i revisar-los abans d'administrar-los.

5. Impacte de la utilització de nirsevimab a Catalunya

Actualment, amb la disponibilitat al mercat de vacunes i altres productes immunitzants, com és el cas d'anticossos monoclonals, s'amplien les possibilitats de protecció de la població contra algunes malalties que tenen un impacte important en la seva salut i també en el sistema sanitari.

D'altra banda, la introducció de qualsevol vacuna o producte immunitzant de manera sistemàtica o de manera no sistemàtica en persones en situacions de risc, té un impacte positiu tant individualment com en l'àmbit comunitari. Aquest impacte és especialment superior en el cas de les vacunes sistemàtiques quan s'aconsegueixen altes cobertures de vacunació [28].

L'ús de nirsevimab té un potencial benefici directe en la reducció de la càrrega de malaltia en els primers mesos de vida, per la qual cosa es redueixen les complicacions derivades. Tot i això, cal tenir en compte que la seva introducció s'hauria de realitzar abans de l'inici de la temporada epidèmica, durant el mes d'octubre, prioritàriament. Aquest fet implica augmentar la càrrega assistencial dedicada a l'administració de vacunes i nirsevimab durant el mes d'octubre per la coincidència amb la campanya de vacunació antigripal, i contra la COVID-19 i també amb la planificació del calendari de vacunació en centres educatius durant el primer trimestre escolar (darrer trimestre anual).

A més, cal tenir en compte que, per a la propera temporada, s'inclourà també la vacunació contra la grip en els infants entre 6 mesos i 59 mesos. Així, doncs, durant el darrer trimestre de l'any, coincidiran les vacunacions següents:

- Vacunació contra la grip i contra la COVID-19 de persones de 60 o més anys, infants entre 6 mesos i 59 mesos (només antigripal) i persones de menys de 60 anys amb factors de risc.

- Vacunació en centres educatius (a sisè d'educació primària i a segon curs de l'ESO).

Tenint en compte això, és important prioritzar els recursos assistencials necessaris, especialment en els centres d'atenció primària, per garantir la vacunació durant el darrer trimestre de l'any.

D'altra banda, és molt important la formació per als professionals i la informació a la ciutadania per tal de garantir la màxima cobertura de la mesura i la seva realització de forma òptima. Per aquest motiu, es realitzaran seminaris web formatius i estarà disponible material addicional a aquesta Guia a:

https://salutpublica.gencat.cat/ca/ambits/promocio_salut/vacunacions/

Davant l'ús simultani de diferents preparats immunitzants (vacunes i anticossos), així com de la diversitat de presentacions i indicacions, augmenta la possibilitat d'errors en l'administració i en el registre.

Per tots aquests motius, és molt important garantir els recursos logístics i humans necessaris per a la realització d'aquestes campanyes.

6. Recomanacions d'immunització a Catalunya amb nirsevimab

Davant de l'impacte que suposen les infeccions pel VRS a Catalunya i la disponibilitat d'un producte que ha demostrat la seva eficàcia i seguretat, el mes d'octubre de 2023 s'implementarà la immunització als infants següents:

- a. Infants nascuts entre els mesos d'abril i setembre; abans de l'inici de la temporada epidèmica del VRS.
- b. Infants que neixen durant els mesos d'octubre a març; durant la temporada epidèmica del VRS.

Adicionalment, també se'n recomana l'administració als infants entre 12 mesos i 24 mesos d'alt risc; recomanació recollida al document elaborat per la Ponència de Programa i Registre de Vacunacions i aprovat per la Comissió de Salut Pública el 12 de juliol de 2023 "Recomendaciones de utilización de nirsevimab frente a virus respiratorio sincicial para la temporada 2023-2024":

- Prematurs de menys de 35 setmanes (incloent-hi els d'edat gestacional de menys de 29 setmanes).

Recomanació: una única dosi abans de complir els 12 mesos d'edat.

- Infants amb malalties cròniques o d'alt risc:

- Infants amb cardiopaties congènites amb afectació hemodinàmica significativa que produeix o no cianosi.
- Infants amb displàsia broncopulmonar.
- Infants amb altres patologies de base o situacions que suposen un risc de patir bronquiolitis greu pel VRS: immunodepressió greu (malalties oncohematològiques, immunodeficiències primàries —especialment les combinades— i agammaglobulinèmia congènita, tractament amb immunosupressors de manera continuada), errors congènits del metabolisme, malalties neuromusculars, pulmonars greus, síndromes congènites del metabolisme, malalties neuromusculars, pulmonars greus, síndromes genètiques amb problemes respiratoris rellevants, síndrome de Down, fibrosi quística i aquells infants en cures pal·liatives.

Recomanació: administració de nirsevimab abans de cada temporada del VRS abans de complir els 24 mesos d'edat en el moment de rebre el fàrmac.

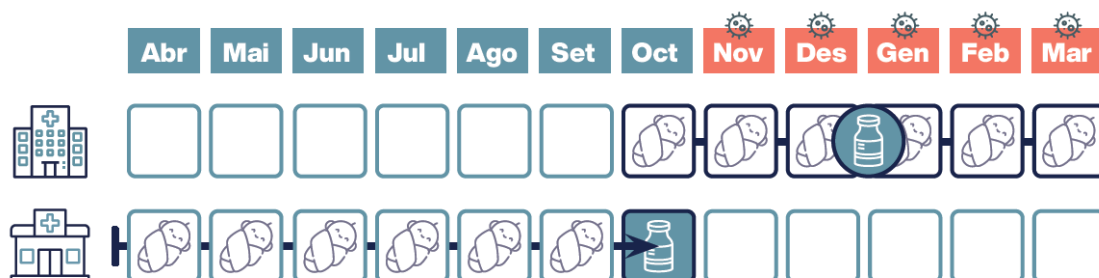
7. Operativa per a la implementació de la immunització

D'acord amb les dades epidemiològiques de l'estacionalitat del VRS, les dades disponibles sobre la immunogenicitat, eficàcia i seguretat de nirsevimab, i amb l'objectiu de protegir tota la població de risc de malaltia greu, a Catalunya, s'implementarà la immunització per a tots els nadons de la manera següent:

- Lactants i nadons nascuts entre abril i setembre abans de la seva primera temporada epidemiològica del VRS.
 - L'administració de nirsevimab es realitzarà al centre d'atenció primària de referència al mes d'octubre preferentment. Si no és possible, es realitzarà al més aviat possible en els mesos entre octubre i març.
- Lactants nascuts durant la seva primera temporada epidemiològica del VRS, nascuts entre els mesos d'octubre a març.
 - L'administració es realitzarà, preferiblement, abans de l'alta en els centres hospitalaris. En cas de no haver-se administrat, es realitzarà al més aviat possible al seu centre d'atenció primària de referència.

➤ Lactants i nadons d'alt risc.

- L'administració es realitzarà al centre d'atenció primària o al centre hospitalari de referència.



8. Registre

L'1 de desembre de 2020 es va aprovar [Decret Llei 48/2020](#), d'1 de desembre, de mesures de caràcter organitzatiu en l'àmbit sanitari, social i de salut pública per fer front a la crisi sanitària provocada per la COVID-19 i de modificació del Decret Llei 30/2020, de 4 d'agost, i del Decret Llei 41/2020, de 10 de novembre. En aquest Decret Llei, en l'article 3, es va incorporar la creació del Registre de vacunació. En aquest article s'assenyala que els centres i serveis sanitaris del sistema sanitari integral d'utilització pública de Catalunya (SISCAT), així com d'altres entitats que presten serveis de salut per compte del Servei Català de la Salut, i altres centres i serveis sanitaris hauran d'incorporar les dades en el Registre de vacunació de Catalunya a la història clínica compartida de Catalunya.

Per aquest motiu, serà obligatori el registre de totes les dosis administrades als infants a Catalunya de nirsevimab de la manera següent:

- Centres SISCAT: el registre es podrà realitzar amb els sistemes de registre d'història clínica disponibles a cada centre, sempre que tinguin capacitat d'enviament de les dades a la història clínica compartida, segons els criteris establerts de manera estructurada (ECAP, ARGOS, etc.).
-
- Centres no SISCAT i centres sense capacitat d'enviament de dades a la història clínica compartida: des de la Secretaria de Salut Pública es va desplegar a finals de 2021 el Registre de vacunació de Catalunya per donar resposta a l'article 3 del Decret Llei corresponent per tal de garantir el registre de les immunitzacions administrades a aquells centres als quals se'ls

faciliten des del Departament de Salut / Secretaria de Salut Pública i que no tenen possibilitat d'accés a la història clínica compartida. El sistema que es farà servir serà el Registre de vacunació de la Secretaria de Salut Pública (REVAP).

No es facilitarà nirsevimab ni cap vacuna a cap centre que no en garanteixi el registre a la història clínica compartida dels usuaris per tal de garantir-ne la seva traçabilitat.

Adicionalment, per garantir el registre correcte de les dades i també el dret dels infants i de les famílies a disposar de la informació relativa a la immunització, **s'ha habilitat un sistema per donar d'alta els lactants de manera accelerada al Registre central d'assegurats (RCA) per als hospitals privats a Catalunya.** Aquest procediment serà d'obligatori compliment per als centres que vulguin disposar del fàrmac.

9. Sol·licitud de dosis

Les dosis es podran sol·licitar pel mateix canal que les vacunes a Catalunya mitjançant els referents territorials de vacunació de la Secretaria de Salut Pública.

Per garantir l'accessibilitat a tots els infants que neixen a Catalunya, igual que les vacunes sistemàtiques que es recomanen a la infància, es facilitarà nirsevimab a **tots els centres hospitalaris de Catalunya amb un nombre de naixements anual superior a 50 que estiguin donats d'alta com a centre de vacunacions i que compleixin els requisits de registre de les vacunes que administren.** A la taula 48 de l'[Informe d'indicadors de salut perinatal a Catalunya \(any 2021\)](#) hi ha la llista de centres amb el nombre de naixements a Catalunya.

No es facilitarà nirsevimab ni cap altra vacuna a cap centre que no en garanteixi el registre per tal de garantir-ne la seva traçabilitat.

Els centres hauran de garantir el correcte emmagatzematge del producte i la seva correcta gestió. Es pot obtenir més informació a la [Guia per a la gestió de vacunes als centres sanitaris](#).

10. Notificació de sospites de reaccions adverses

Com qualsevol nou medicament que surt al mercat, i ateses les incerteses degudes a la seva limitada experiència d'ús, ▼Beyfortus® (nirsevimab) estarà sotmès a una vigilància especialment intensiva de la seva seguretat per tal d'identificar reaccions adverses no conegudes, avaluar possibles nous riscos i poder pervenir-los o minimitzar-los.

La vigilància i gestió dels riscos associats als medicaments es du a terme de forma coordinada mitjançant el Sistema espanyol de farmacovigilància de medicaments d'ús humà (SEFV-H), integrat per l'Agència Espanyola de Medicaments i Productes Sanitaris (AEMPS) —en coordinació amb la resta d'agències europees—, els centres autonòmics de farmacovigilància, els professionals sanitaris i la ciutadania.

Com que es tracta d'un nou medicament amb una experiència d'ús limitada, que s'administrarà a nounats i lactants, i que la identificació de qualsevol risc potencialment greu tindrà previsiblement un elevat impacte mediàtic, el Sistema Espanyol de Farmacovigilància posarà en marxa un pla d'accions coordinades en la vigilància de nirsevimab, basat en el Programa de notificació de sospites de reaccions adverses a medicaments (RAM).

Tal com estableix el Reial decret 577/2013, de 26 de juliol, pel qual es regula la farmacovigilància de medicaments d'ús humà, **cal notificar les sospites de RAM al Centre de Farmacovigilància de Catalunya (CFVCAT)**. Es donarà prioritat a la notificació de les reaccions adverses **desconegudes o inesperades** que no estiguin descrites a la fitxa tècnica, **als casos mortals o greus** (que requereixen ingrés o allarguen l'estada hospitalària, que tenen efectes irreversibles o generen discapacitat) i als **errors de medicació amb dany per al pacient**.

La notificació de sospites de RAM (targeta groga) es farà mitjançant el formulari electrònic disponible a www.targetagroga.salut.gencat.cat. A més, els centres sanitaris que utilitzen ECAP podran notificar mitjançant el mòdul corresponent d'immunitzacions les RAM detectades.

L'ús a escala poblacional per a la prevenció primària de la malaltia pel VRS ha motivat que, tot i ser un anticòs monoclonal, l'administració de nirsevimab s'estigui gestionant com una vacuna. En el cas que els professionals comuniquin efectes adversos a nirsevimab utilitzant el full de declaració de reaccions adverses seguides a vacunes del Servei de Medicina Preventiva de la Secretaria de Salut Pública, els casos es faran arribar al CFVCAT seguint els procediments interns de comunicació i intercanvi d'informació establerts entre ambdues unitats.

El pare, mare, tutor o tutora també poden notificar els efectes adversos que sospitin que poden haver estat causats pel medicament mitjançant el formulari electrònic disponible a www.notificaram.es

Es pot ampliar la informació a [Canal Medicaments i Farmàcia](#).

11. Punts clau del Programa d'immunització contra el VRS a Catalunya

1. El virus respiratori sincicial (VRS) és un virus altament contagiós que es dissemina principalment amb les secrecions nasofaríniques de les persones infectades o mitjançant les gotes de saliva. Constitueix una de les principals causes d'hospitalització en infants de menys de 5 anys, tot i que pot afectar persones de qualsevol edat.
2. La infecció pel VRS pot tenir diverses manifestacions, des de quadres de vies respiratòries altes banals o inaparents, tipus refredat comú, fins a episodis de bronquiolitis o pneumònies en lactants que solen ser més greus durant els primers mesos de vida i poden ser especialment importants en prematurs.
3. S'estima que el VRS és el responsable de fins al 60-70% dels quadres de bronquiolitis i d'un 25% de les pneumònies en els menors d'un any. El quadre típic de bronquiolitis debuta habitualment amb un procés catarral de vies altes que a les 24-48 hores pot evolucionar i complicar-se.
4. No es disposa de tractament específic contra la infecció pel VRS i habitualment es realitza tractament de suport, i, en casos més greus, pot ser necessari el suport respiratori amb oxigen suplementari.
5. Es calcula que un 11-19% dels lactants patirà bronquiolitis el primer any de vida. Aquesta bronquiolitis ocasiona l'hospitalització d'aproximadament l'1% dels casos. La mortalitat és inferior a l'1%, encara que en grups de risc pot arribar al 3%.
6. La infecció pel VRS és tan freqüent que, la majoria dels infants ja s'ha infectat amb el virus aproximadament als 2 anys.
7. Fins a la data, no es disposa de cap vacuna comercialitzada per immunitzar els infants.
8. El 31 d'octubre de 2022, l'Agència Europea de Medicaments (EMA) va aprovar l'ús de nirsevimab (Beyfortus® d'AstraZeneca AB i comercialitzat per Sanofi-Aventis, SA) per a la prevenció de la infecció pel VRS en infants durant la

seva primera temporada del VRS. És un anticòs monoclonal humà d'immunoglobulina G1 kappa (IgG1κ) produït en cèl·lules d'ovari de hàmsster xinès mitjançant tecnologia d'ADN recombinant.

9. Segons les dades disponibles, nirsevimab té un bon perfil de seguretat i una eficàcia d'entre el 75-80% per a la prevenció d'infeccions de vies respiratòries inferiors (IVRI) pel VRS amb una durada de la protecció d'almenys 5 mesos.
10. Nirsevimab s'administra per via intramuscular mitjançant una única dosi (excepte en infants fins a 24 mesos d'alt risc).
11. Les indicacions d'utilització a Catalunya de nirsevimab inclouen:
 - a. Lactants i nadons nascuts entre abril i setembre abans de la seva primera temporada epidemiològica del VRS.

L'administració de nirsevimab es realitzarà en el centre d'atenció primària de referència al mes d'octubre o al més aviat possible a partir d'aquesta data i fins al mes de març.

- b. Lactants nascuts durant la seva primera temporada epidemiològica del VRS, nascuts entre els mesos d'octubre a març.

L'administració es realitzarà, preferiblement, abans de l'alta en els centres hospitalaris. En el cas de no haver-se administrat, es realitzarà al més aviat possible en el seu centre d'atenció primària de referència.

- c. Lactants i nadons d'alt risc (fins als 24 mesos, excepte en prematurs, que és fins als 12 mesos).

L'administració es realitzarà en el centre d'atenció primària o el centre hospitalari de referència.

12. La dosi recomanada varia segons el pes dels nadons:
 - Nadons amb pes <5 kg: dosi de 50 mg equivalent a 0,5 ml.
 - Nadons amb pes ≥5 kg: dosi de 100 mg equivalent a 1 ml.
13. Nirsevimab (Beyfortus®) s'ha de conservar entre 2 °C i 8 °C i no es pot agitar ni exposar a fonts de calor directes. S'ha de protegir de la llum.
14. Beyfortus® disposa de dues presentacions de 50 mg i de 100 mg, ambdues en xeringa precarregada:
 - a. Per a nadons amb <5 kg → Presentació de 50 mg: xeringa de color morat.
 - b. Per a nadons amb pes ≥5 kg → Presentació de 100 mg: xeringa de color blau clar.

15. És obligatori el registre de totes les dosis administrades a Catalunya de nirsevimab, i es distribuirà a tots els centres d'atenció primària del SISCAT i hospitals públics i privats amb més de 50 naixements anuals. No es facilitarà als centres que no en garanteixin la seva correcta gestió i registre.
16. Tenint en compte les diferents presentacions del fàrmac i les indicacions, és imprescindible identificar correctament els productes a les neveres per evitar errors.
17. Com amb tots els fàrmacs, i per tal d'identificar potencials nous riscos i conèixer millor la seguretat de ▼Beyfortus® (nirsevimab), és obligatori notificar al Centre de Farmacovigilància de Catalunya totes les sospites de reaccions adverses que se'n produeixin mitjançant els canals habilitats.

Bibliografia

- [1] Calvo C, Pozo F, García-García ML, et al. **Detection of new respiratory viruses in hospitalized infants with bronchiolitis: a three-year prospective study.** *Acta Paediatr.* 2010;99(6):883-7.
- [2] Astra Zeneca, AB, «Ficha técnica o resumen de las características del producto: Beyfortus,» European Medicines Agency, 2022. [En línia].
- [3] Afonso, C.L.; Amarasinghe, G.K.; Banyai, K.; Bao, Y.; Basler, C.F.; Bavari, S.; Bejerman, N.; Blasdell, K.R.; Briand, F.X.; Briese, T.; et al., «Taxonomy of the order Mononegavirales,» vol. 161, núm. 2351–2360, 2016.
- [4] Gilman, M.S.A.; Furmanova-Hollenstein, P.; Pascual, G.; van't Wout, A.B.; Langedijk, J.P.M.; McLellan, J.S. , «Transient opening of trimeric prefusion RSV F proteins.,» vol. 10, núm. 2105, 2019.
- [5] Mufson, M.A.; Orvell, C.; Rafnar, B.; Norrby, E. Two distinct subtypes of human respiratory syncytial virus. *J. Gen. Virol.* 1985, 66, 2111–2124.
- [6] Hemming VG. Respiratory syncytial virus: A brief history. In *Contemporary Diagnosis and Management of Respiratory Syncytial Virus*, eds Weisman LE and Groothuis JR. *Handbooks in Health Care*, Newton, PA 2000, 7-23..
- [7] Domachowske JB, Rosenberg HF. Respiratory syncytial virus infection: Immune response, immunopathogenesis, and treatment. *Clin Microbiol Rev* 1999;12:298-309..
- [8] American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, American Academy of Pediatrics Bronchiolitis Guidelines Committee. , «Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection,» vol. 134 (2), núm. 415-20, 2014.
- [9] Perez-Yarza EG, Moreno A, Lazaro P, Mejias A, Ramilo O. The association between respiratory syncytial virus infection and the development of childhood asthma: a systematic review of the literature. *Pediatr Infect Dis J.* 2007 Aug. 26(8):733-9..
- [10] 1. Ortiz Movilla, R.; Álvarez Fernández, B.; Martínez Bernat, L.; González-Nicolás, E. Iglesias; Muro Brussi, M. Epidemiología y prevención del virus respiratorio sincicial. *Rev Pediatr Aten Primaria.* 2006;8:627-40. <https://www.redalyc.org/pdf/3666/36663>.
- [11] Nair H, Nokes DJ, Gessner BD, Dherani M, Madhi SA, Singleton RJ, O'Brien KL, Roca A, Wright PF, Bruce N, Chandran A, Theodoratou E,

- Sutanto A, Sedyaningsih ER, Ngama M, Munywoki PK, Kartasasmita C, Simões EA, Rudan I, Weber MW, Campbell H. Global burden o.
- [12] Lozano R et al. Global and regional mortality from 235 causes of death for 20 age groups in 1990 and 2010: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2010. *Lancet*. 2012 Dec 15;380(9859):2095-128. doi: 10.1016/S0140-6736(12)61728-0. Err.
- [13] Carbonell-Estrany, J Figueras-Aloy. Prevención de la infección por virus respiratorio sincicial (VRS). *Protocolos Diagnóstico-Terapéuticos de la AEP: Neonatología. Asociación Española de Pediatría*. 2008. .
- [14] AstraZeneca AB, «Ficha técnica o resumen de las características del producto: Synagis,» European Medicines Agency, 2009. [En línia].
- [15] European Medicines Agency (EMA), «Beyfortus,» 2022. [En línia]. Available: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>.
- [16] Hammit LI, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022;386:837-46..
- [17] Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2023;388(16):1533-4..
- [18] Griffin MP, Yuan Y, Takas T, Domachowske JB, Madhi SA, Manzoni P, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020; 383(5):415-25..
- [19] A Phase IIIb Randomized Open-label Study of Nirsevimab (Versus no Intervention) in Preventing Hospitalizations Due to Respiratory Syncytial Virus in Infants (HARMONIE). En: *ClinicalTrials.gov*. Identifier (NCT number): NCT05437510 [en línia] [consultado e.
- [20] Drysdale SB. Efficacy of nirsevimab against RSV lower respiratory tract infection hospitalization in infants: preliminary data from the HARMONIE phase 3b trial. Presented on the 41st Annual Meeting of the European Society For Paediatric Infectious Disease.
- [21] Y. Y. T. T. D. J. M. S. M. P. S. E. E. M. K. A. D. F. V. T. D. J. Griffin MP i N. S. Group, «Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants,» Vol. %1 de %2Jul 30;383(5):415-425, núm. doi: 10.1056/NEJMoa1913556, 2020.
- [22] Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, Muller WJ, Zar HJ, Brooks D, Grenham A, Wählby Hamrén U, Mankad VS, Ren P, Takas T, Abram ME, Leach A, Griffin MP, Villafana T; MELODY

- Study Group., «Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants,» vol. 386 (9), núm. 837-846, 2022.
- [23] Ehreth J. The Global Value of Vaccination. *Vaccine* (2003) 21(7-8):596–600. 10.1016/S0264-410X(02)00623-0.
- [24] World Health Organization . Immunization Coverage. Available at: <https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/immunization-coverage> (Accessed December 2020).
- [25] Advisory Committee on Immunization Practices . General Best Practice Guidelines for Immunization. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/hcp/acip-recs/general-recs/downloads/genera...> (Accessed December 2020)..
- [26] Public Health England . Green Book. Chapter 1: Immunity and How Vaccines Work. Available at: <https://assets.publishing.service.gov.uk/government/uploads/system/uploa...> (Accessed December 2020).
- [27] World Health Organization . Vaccination Greatly Reduces Disease, Disability, Death and Inequity Worldwide. Available at: <https://www.who.int/bulletin/volumes/86/2/07-040089/en/> (Accessed December 2020).
- [28] Amela Heras, C, «Sobre el estudio del impacto de introducir una vacuna en el calendario de vacunación,» vol. 76 (3), 2022.
- [29] AstraZeneca AB, «Ficha técnica o Resumen de las características del producto,» European Medicines Agency (EMA), 2022. [En línia]. Available: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_es.pdf.
- [30] Arrazola Martínez MP, de Juanes Pardo JR, García de Codes Ilario A. , «Calendarios de vacunación sistemática del niño y del adulto en España. Impacto de los programas de vacunación.,» vol. 33(1), núm. 58-65, 2015.
- [31] C. Afonso, G. Amarasinghe, K. Banyai, Y. Bao, C. Basler, S. Bavari, N. Bejerman, K. Blasdel, F. Briand i T. Briese, «Taxonomy of the order Mononegavirales,» *Arch. Virol.*, pp. 161, 2351-2360, 2016.
- [32] 3. Zhu Q, McLellan JS, Kallewaard NL, Ulbrandt ND, Palaszynski S, Zhang J, et al. A highly potent extended half-life antibody as a potential RSV vaccine surrogate for all infants. *Sci Transl Med.* 2017;9(388):eaaj1928..

Annex 1

Preguntes freqüents sobre nirsevimab i la seva utilització

Per què immunitzar (protegir) tots els lactants en la seva primera temporada del VRS?

El VRS és la principal causa **d'infeccions de vies respiratòries inferiors (IVRI)** en els lactants; ocasiona el 80% de bronquiolitis i pneumònies, a més de comportar complicacions a curt i llarg termini. La majoria de les hospitalitzacions s'esdevenen en lactants sans. El VRS produeix una hospitalització de cada 56 lactants sans en el seu primer any de vida.

La malaltia pel VRS en lactants presenta una sèrie de particularitats:

- La malaltia pel VRS és imprevisible. A Espanya, el 98% dels lactants hospitalitzats pel VRS són prèviament sans.
- El VRS circula especialment entre els mesos d'octubre i març, és el que anomenem la **temporada del VRS**.
- Tots els lactants estan en risc de patir una malaltia greu pel VRS, independentment del mes en què neixin. A Espanya més de la meitat dels lactants hospitalitzats pel VRS són nascuts fora de la temporada del VRS.
- Els lactants tenen un sistema immunitari immadur, incapaç de produir una resposta immunitària robusta davant un virus com el VRS o de proporcionar protecció gràcies a l'acció d'una vacuna.
- Una infecció natural proporciona una limitada immunitat en el temps, i és possible que es produeixin reinfeccions i recidives.
- Els lactants tenen les vies respiratòries petites, que poden obstruir-se fàcilment, i un nombre limitat d'alvèols, cosa que els fa més vulnerables a les bronquiolitis i pneumònies.

El fet d'immunitzar els lactants i nadons pot ajudar a evitar la càrrega clínica sanitària i disminuir l'impacte en els infants i les seves famílies.

Què és nirsevimab (Beyfortus®)?

Nirsevimab és un anticòs monoclonal, que s'administra com una vacuna, i que amb una dosi única confereix protecció passiva durant almenys 5 mesos. En administrar-se directament l'anticòs monoclonal al lactant per prevenir la infecció de vies respiratòries inferiors pel VRS, no es depèn del sistema immunitari del noutat o de la mare per generar la protecció, ja que és immediata després de l'administració.

El lactant immunitzat deixa de fabricar les seves pròpies defenses?

No, a banda d'estar protegit de manera passiva amb l'anticòs el seu sistema immunitari segueix generant les seves pròpies defenses en entrar amb contacte amb el virus circulant.

Hi ha experiència amb aquest tipus de medicaments?

Fins ara, i des de fa més de 10 anys, s'ha estat emprant un medicament similar (palivizumab, Synagis®) per prevenir les bronquiolitis en els nadons prematurs i els de més alt risc. El fet, entre d'altres, que se n'haguessin d'administrar diverses dosis durant la temporada del VRS no l'ha fet aconsellable com a immunització universal.

Quines mesures rutinàries es poden prendre per prevenir que els lactants es contagiïn?

Per intentar evitar la transmissió del VRS, és important recordar les mesures següents: rentar-se les mans regularment; desinfectar les joguines, peces, estris i roba de llit amb freqüència, i evitar el contacte estret amb qualsevol persona que no es trobi bé o constitueixi un possible contagi. Tot i així, tots els lactants estan en risc de desenvolupar una infecció greu pel VRS, per la qual cosa és important immunitzar tots els lactants contra el VRS.

Quin és el seu mecanisme d'acció?

Nirsevimab és un anticòs monoclonal de vida mitjana prolongada i alta potència que s'uneix al virus respiratori sincicial i evita que es pugui unir a l'epiteli respiratori. Inhibeix el pas essencial de fusió entre el virus i la cèl·lula de l'epiteli respiratori.

Quina és la seva indicació?

Està indicat per a la prevenció de la malaltia de les vies respiratòries inferiors produïda pel VRS en nounats i lactants durant la seva primera temporada del VRS i en infants de risc de menys de 24 mesos.

Quins són els infants de risc?

S'ha establert la classificació següent dels infants de risc:

- a) Prematurs amb una edat gestacional <35 setmanes.
- b) Pacients amb cardiopaties congènites amb afectació hemodinàmica significativa.
- c) Pacients amb displàsia broncopulmonar.
- d) Pacients amb altres patologies de base que suposen un gran risc de patir bronquiolitis greu pel VRS. En els pacients en situacions de risc

s'administrarà nirsevimab abans de cada temporada del VRS abans de complir els 24 mesos d'edat en el moment de rebre la immunització.

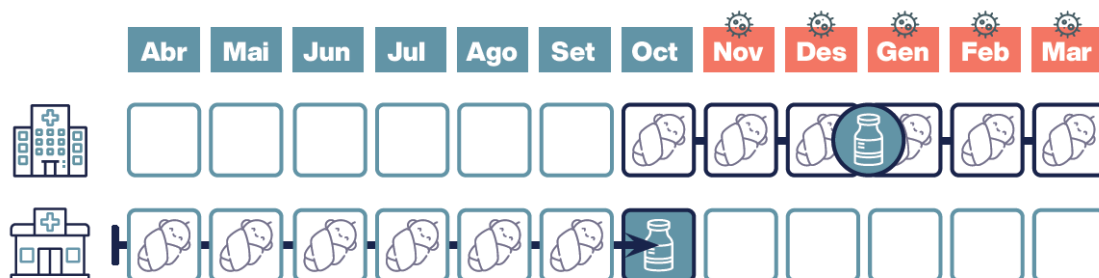
Cal repetir la dosi?

Als infants de risc dels grups b, c i d de la pregunta anterior se'ls administrarà una dosi de nirsevimab abans de l'inici de la segona temporada del VRS.

Quan s'ha d'administrar?

S'ha d'administrar abans del començament de la temporada del VRS, o des del naixement en el cas dels lactants nascuts durant la temporada del VRS. Aquesta temporada s'ha establert l'administració de la manera següent:

- Previsió d'inici a l'octubre del 2023.
- Infants nascuts entre l'abril i el setembre de 2023: immunització a l'atenció primària al mes d'octubre.
- Infants nascuts entre l'octubre del 2023 i el març del 2024: immunització en els hospitals abans de l'alta.



Quina és la seva posologia?

La dosi recomanada és una dosi única de 50 mg administrats via intramuscular per a lactants amb pes corporal de menys de 5 kg i una dosi única de 100 mg administrats via intramuscular per a lactants amb pes corporal igual o superior als 5 kg.

- Nirsevimab **50 mg**: xeringa precarregada amb vareta d'èmbol morat.
- Nirsevimab **100 mg**: xeringa precarregada amb vareta d'èmbol blau clar.

Com s'administra nirsevimab?

Nirsevimab s'administra mitjançant injecció intramuscular seguint les mateixes indicacions i tècnica que amb qualsevol vacuna d'administració intramuscular. La zona anatòmica preferent per administrar-la és la cara anterolateral de la cuixa.

Quina és la durada de la protecció de nirsevimab?

La immunització previndrà les IVRI greus pel VRS durant almenys 150 dies (la durada d'una temporada típica del VRS als països temperats).

Es pot administrar concomitantment amb les vacunes?

Sí, és possible, atès que nirsevimab és un anticòs monoclonal i no s'espera que una immunització passiva específica del VRS interfereixi en la resposta immunitària activa de les vacunes administrades simultàniament.

Quan s'administra concomitantment amb vacunes injectables, s'ha de fer amb xeringues separades i en diferents llocs d'injecció.

Quins són els principals resultats d'eficàcia de nirsevimab?

Ha demostrat una eficàcia consistent al llarg de les diferents poblacions de lactants, tant prematurs com a terme amb eficàcies contra les IVRI causades pel VRS ateses en qualsevol àmbit, hospitalitzacions i hospitalitzacions greus superior al 70% en tots els casos.

Un estudi europeu en vida real de l'administració de nirsevimab en més de 8.000 **lactants sans de més de 29 setmanes d'EG** ha mostrat:

- Un 83,21% d'eficàcia en la reducció d'hospitalitzacions per IVRI pel VRS.
- Un 58,04% d'eficàcia en la reducció d'IVRI per qualsevol causa en comparació amb el grup de no intervenció.

IVRI: infecció de les vies respiratòries inferiors; EG: edat gestacional

Quines són les dades de seguretat?

Nirsevimab ha demostrat un perfil de seguretat favorable al llarg del seu desenvolupament clínic en les diferents poblacions de lactants.

La reacció adversa més freqüent va ser erupció cutània transitòria i autolimitada que es va produir en els 14 dies posteriors a la dosi. La majoria dels casos van ser d'intensitat lleu a moderada.

Es pot administrar nirsevimab repetidament?

No es disposa de dades de seguretat i eficàcia sobre la repetició de la dosi de nirsevimab.

La immunització amb nirsevimab en el primer any de vida pot canviar l'edat de la primera infecció al segon any de vida?

Nirsevimab proporciona una immunitat passiva no esterilitzant, és a dir, els lactants poden continuar entrant en contacte amb el virus durant la seva primera temporada del VRS, però sense desenvolupar una IVRI greu i podent crear immunitat pròpia davant el VRS. D'altra banda, si apareix una malaltia causada pel VRS en la seva segona temporada, aquesta sol ser més lleu.

Es pot administrar nirsevimab a un lactant que ja ha tingut el VRS?

Sí, pot ser administrat. A més, hi ha dos subtipus de VRS que normalment poden circular alhora i la immunitat a aquest virus no és persistent, el lactant pot beneficiar-se d'una dosi de l'anticòs i evitar infeccions successives.

Annex 2.

Infografia per a famílies