



05/07/2023

נייר עמדה: מתן חיסון פסיבי Nirsevimab כנגד נגיף RSV

נטל המחלה

RSV (Respiratory syncytial virus) הוא הגורם המוביל למחלות דרכי הנשימה בילדים ברחבי העולם והוא גם הגורם העיקרי לאשפוז בגין זיהומים נגיפיים בדרכי הנשימה וגורם עיקרי לתמותה כוללת בתינוקות וילדים, במיוחד פגים (1,2), עם אומדן של 2.1 מיליון ילדים מתחת לגיל 5 שנים הזקוקים לטיפול אשפוז או אשפוז בזיהום RSV מדי שנה (3,4).

נטל התמותה הכולל של מחלת RSV ברחבי העולם הוא 1 מכל 28 מקרי מוות בקרב תינוקות בגילאי 28 ימים עד 6 חודשים, בעיקר במדינות מתפתחות (5), כיוון שרוב מקרי המוות מ-RSV מתרחשים בקהילה, ולכן אינן נכללים במחקרי עוקבה המבוצעים בבתי חולים, סביר שהמספרים גבוהים אף יותר (6,7).

נתונים על נטל המחלה בישראל

במחקר עדכני (8), שבחן את השכיחות וגורמי הסיכון לאשפוזים של ברונכיוליטיס כתוצאה מ-RSV בשנים 2008-18, ואת חומרת המחלה בקרב תינוקות, הודגם כי שיעור ההיארעות הממוצע של אשפוזי ברונכיוליטיס כתוצאה מ-RSV היה 7.8 לכל 1,000 ילדים בשנה.

הסיכון הגבוה ביותר נמצא בבני 0 עד 5 חודשים, (OR 7.66; 95% CI 5.61-10.45), ובני 6-11 חודשים, (OR 12.88, 95% CI 8.48-19.55), בהשוואה לבני 12-23 חודשים.

במחקר שערך המרכז הלאומי לבקרת מחלות (9) הוערך נטל האשפוז עבור קבוצות גיל שונות: עומס האשפוז בשל אבחנות הקשורות ל-RSV היה הגבוה ביותר בתינוקות מתחת לגיל שנה (שיעור שנתי ממוצע של 1,218.4 לכל 100,000 תינוקות), ובהמשך ירידה מהירה עם העלייה בגיל. בקרב תינוקות מתחת לגיל שנה שיעור האשפוזים הגבוה ביותר נצפה במהלך החודש השני לחייהם, כאשר משך שהייה השכיח ביותר בבית החולים היה 2-3 ימים, בחציון של 4 ימים. במחקר נוסף (10), משך האשפוז עקב ברונכיוליטיס היה 4.8 ± 7 ימים ו- 3.9 ± 4.9 בפגים ובפגים "מאחרים", בהתאמה.

עלויות הבריאות המשוערות הקשורות לאשפוז הקשור ל-RSV בישראל הן משמעותיות ונובעות בעיקר מאשפוז של תינוקות וילדים קטנים. המחקר שבדק את נטל התחלואה (9), התייחס לעלויות אשפוז ולא כלל הוצאות ישירות נוספות של שירותי בריאות אמבולטוריים, או תוצאות בריאותיות ארוכות טווח, וכן לא הוצאות עקיפות של אובדן ימי עבודה, ולפיכך, העלויות הכוללות הקשורות לתחלואה הקשורה ל-RSV הן בפועל גבוהות יותר.

מחקר רטרוספקטיבי עדכני, שניתח נתונים דמוגרפיים וקליניים של חולים מתחת לגיל שנתיים שאושפזו עם ברונכיוליטיס במהלך ארבע עונות RSV רצופות, הראה כי 67% מהחולים המאושפזים עם ברונכיוליטיס היו חיוביים ל-RSV ובקרב אוכלוסיית RSV חיובית, 78.3% היו ילדים ללא פגות או מחלות רקע (11).

במחקר שבחן אשפוזים בטיפול נמרץ, הודגם כי רוב התינוקות שסבלו ממחלת ברונקיוליטיס חמורה כתוצאה מ RSV, נולדו במועד, ולא סבלו ממחלה ראתית כרונית. רובם לא היו מועמדים לקבלת טיפול מונע ל RSV באינדיקציות הקיימות (12).

לפיכך, נדרשות אסטרטגיות יעילות למניעת RSV כדי להפחית את הנטל על בריאות הציבור (13).
חיסון פאסיבי בחודשי החיים הראשונים עשוי להפחית באופן משמעותי את הנטל הנגרם ממחלת ה RSV (5,14).

Palivizumab

palivizumab הוא נוגדן חד שבטי המשמש למניעת זיהום בנגיף ה-RSV בתינוקות בסיכון גבוה וילדים צעירים. Palivizumab משמש במשך יותר מ-20 שנה כאמצעי למניעת זיהום ב-RSV בפגים, כמו גם בתינוקות בסיכון גבוה עקב מחלות רקע, והנפוץ ביותר בשימוש כטיפול מונע למניעת מחלת RSV בתינוקות.

Palivizumab ניתן כזריקה בשריר פעם בחודש במהלך עונת RSV (בדרך כלל מנובמבר עד מרץ). הנוגדן פועל על ידי קשירה לחלבון F של נגיף ה-RSV חלבון הממלא תפקיד חשוב בחיבור הנגיף לתאי האפיתל הנשימתיים של החולה והנוגדן מונע מהנגיף להידבק לתאי האפיתל בדרכי הנשימה.

שתי מטא-אנליזות של מחקרים קליניים מבוקרים הדגימו כי Palivizumab יכול להפחית באופן משמעותי, בשיעור של עד 55% בתינוקות בסיכון גבוה ותינוקות בחודשים הראשונים לחיים אשפוזים הקשורים ל-RSV (15,16).

קבוצות בסיכון גבוה כוללות: פגים, תינוקות עם מחלות לב כרוניות, מחלות ריאה כרוניות (כולל CF, מלציה משמעותית, טרכאוסטומיה), בעיות בפינוי הפרשות נשימתיות (בכלל זה היפוטוניה משמעותית) ודיכוי מערכת חיסון.

הטיפול בדרך כלל נסבל היטב, עם תופעות לוואי קלות כגון תגובות באתר ההזרקה וחום, שדווחו במקרים מסוימים. למרות יעילותו, Palivizumab הינו טיפול יקר, ולכן השימוש בו מוגבל בדרך כלל לקבוצות בסיכון גבוה ביותר. בנוסף, החיסון אינו מספק חסינות ארוכת טווח.

Nirsevimab

Nirsevimab הינו נוגדן חד שבטי, רקומביננטי, שאושר לאחרונה למניעת זיהום ב-RSV בתינוקות. פותח ומשווק במשותף על ידי החברות אסטר-זניקה וסאנופי.

החיסון מורכב מנוגדן חד-שבטי IgG1k אנושי שעבר שינוי עם החלפת חומצת אמינו משולשת באזור Fc כדי להאריך את מחצית החיים בסרום.

הארכת זמן מחצית החיים מאפשרת מתן מנה בודדת של Nirsevimab כדי לכסות את עונת ה-RSV, בניגוד ל Palivizumab אותו יש לתת מדי חודש במהלך עונת ה-RSV.

החיסון פועל על ידי קשירה לחלבון שנמצא בצורת pre-F של נגיף ה-RSV ומונע ממנו להדביק תאים בדרכי הנשימה.

ניסויים קליניים הראו תוצאות מבטיחות ע"י ה- Nirsevimab למניעת זיהום RSV בתינוקות (17,18).

Nirsevimab נמצא יעיל בהפחתת שכיחות זיהום בנגיף ה-RSV בשיעור של עד 70% בתינוקות בריאים ועד 80% בתינוקות בסיכון גבוה, בד בבד עם בטיחות מצינת.

תוצאות ראשוניות ממחקר פרגמטי בתנאי "חיים אמיתיים" שנערך בבריטניה, צרפת וגרמניה, שהוצג בכנס ESPID במאי 2023 (19), בו תינוקות (מגיל הריון ≤ 29 שבועות) עברו רנדומיזציה לקבלת מנת

Nirsevimab או ללא התערבות לפני או במהלך עומת ה RSV. בנייתו הראשוני, כפי שהוצג בכנס, נכללו 8,058 תינוקות, 4,037 בקבוצת ה-nirsevimab ו-4,021 בקבוצת ללא ההתערבות. היעילות נגד אשפוז RSV LRTI הייתה 83.21% (CI: 67.77%, 92.04% 95%) ו-75.71% (32.75%, 92.91%) נגד RSV LRTI חמור מאוד.

יתרונות Nirsevimab על פני Palivizumab

1. מנת Nirsevimab אחת נותנת הגנה לכלל עונת ה RSV, בעוד ש Palivizumab, ניתן אחת לחודש. מדובר בחיסכון בתשומות למערכת הבריאות, מניעת כאב עקב הפחתת זריקות לתינוקות, והפחתת אובדן ימי עבודה להורים.
2. ל- Nirsevimab יש ספקטרום רחב יותר של פעילות נגד זני RSV מאשר Palivizumab ולפיכך עשוי להיות יעיל יותר במניעת זיהום ב- RSV בתינוקות, במיוחד באזורים שבהם נפוצים זנים מרובים של RSV.
3. ל- Nirsevimab יש סיכון נמוך יותר לגרימת תגובה חיסונית כנגד הנוגדן לעומת Palivizumab, כיוון ש Nirsevimab הוא נוגדן חד שבטי אנושי לחלוטין, בעוד Palivizumab הוא נוגדן כימרי עכבר-אדם. השימוש בנוגדנים חד-שבטיים אנושיים לחלוטין מפחית את הסיכון לתופעות לוואי הקשורות לתגובות חיסוניות לחלבונים זרים.
4. היות ש Nirsevimab נועד לספק הגנה ארוכת טווח מפני זיהום, הוא עשוי להביא להפחתת עלויות הקשורות לאשפוזים ולהוצאות בריאות נוספות הקשורות לזיהומי RSV.

המלצות לשימוש Nirsevimab בארה"ב, ובמדינות שונות באירופה:

דיון מקדים של קבוצת מומחים ל- FDA המליץ על השימוש ב- Nirsevimab כאפשרות להגנה ראשונית כנגד נגיף ה- RSV לכל התינוקות: הומלץ כי Nirsevimab יהיה האפשרות הראשונה להגנה רחבה מפני זיהום בנגיף ה- RSV והחיסון מיועד לכלל התינוקות (20). במקביל אושר החיסון גם ע"י ה- EMA (21).

בפברואר 2023, התקיים דיון ACIP (הוועדה המייעצת האמריקנית לחיסונים), בה נדונה הטמעת Nirsevimab לכלל התינוקות בארה"ב (22).

לגבי האינדיקציה של מתן החיסון לכלל התינוקות בעונת ה RSV הראשונה לחייהם נדונו השאלות העיקריות הבאות:

השאלה שהוצגה בדיון	תוצאת הדיון
האם תחלואת RSV בקרב תינוקות בעונת ה RSV הראשונה לחיים מהווה נטל משמעותי מבחינת בריאות הציבור?	כן
עד כמה צפויה להיות השפעת ההתערבות מה הצפי לתופעות לוואי	בינונית-גבוהה מינימאלי - נמוך
• המאזן של ההשפעה הרצויה לבלתי רצויה	בעד מתן החיסון
האם ניתן לחסן את כלל התינוקות בעונת ה RSV הראשונה לחייהם	ככל הנראה כן
עלות תועלת -	
• עלות של 300 ד' לתינוק	ככל הנראה כן
• עלות של 500 ד' לתינוק	נע בין "ככל הנראה כן" ל"לא"

לאור מכלול הנתונים הללו החליט ה ACIP להמליץ על מתן Nirsevimab לכלל התינוקות בעונת ה RSV הראשונה לחייהם.

לגבי עונת ה RSV השנייה, הוחלט כי אין נתונים המצדיקים מתן גורף בשלב זה, ולכן ימשיכו בהמלצה לחסן תינוקות בסיכון יתר, להם הומלץ עד כה Palivizumab ע"י Nirsevimab.

האיגוד הספרדי לרפואת ילדים המליץ על מתן שגרתי של מנה אחת של Nirsevimab לכל היילודים והתינוקות בני פחות מ-6 חודשים ומנה שנתית אחת בילדים בסיכון בני פחות משנתיים (23).

נייר עמדה שכתבו במשותף מספר איגודים בצרפת הקשורים לרפואת ילדים* (24) המליץ על מתן Nirsevimab לכל התינוקות מתחת לגיל 6 חודשים במהלך עונת ה RSV, וילידים בסיכון גבוה לזיהום RSV חמור החיסון יינתן עד לגיל שנה.

לעומתם האגודה המדעית הצרפתית הלאומית לרופאי ריאות-ילדים, יצאה בהמלצה למניעה שגרית של RSV בכל התינוקות מתחת לגיל שנה עם Nirsevimab (25),

נייר עמדה דומה, שיצא בהמלצה לחסן את כלל הילדים עד גיל שנה, יצא מטעם מספר איגודים באיטליה** (26)

* החברה הצרפתית לרפואת ילדים, קבוצת פתולוגיה זיהומית בילדים, האגודה הצרפתית לרפואת ילדים אמבולטורית, המועצה המקצועית הלאומית לרפואת ילדים

** האגודה האיטלקית להגינה (Siti), האגודה האיטלקית לרפואת ילדים (SIP), הפדרציה האיטלקית של רופאי ילדים (FIMP), הפדרציה האיטלקית של רופאים כלליים (FIMMG), האגודה האיטלקית לניאונטולוגיה (SIN).

נערך דיון ב 13 ליוני 2023 במסגרת החוג למחלות זיהומיות בילדים יחד עם נציגי האיגוד לרפואת ילדים, וכן איגודי הנאונטולוגיה וריאות ילדים ובו נדונו השאלות הבאות:

1. האם להמליץ על Nirsevimab כתחליף ל Palivizumab באינדיקציות הקיימות כיום בסל הבריאות לעונה ראשונה ושניה לחיים?
2. האם להמליץ על Nirsevimab באופן גורף לכלל התינוקות בעונת ה RSV הראשונה לחייהם?
3. האם להמליץ על Nirsevimab באופן גורף לכלל התינוקות בעונת ה RSV השנייה לחייהם?

מסקנות הדיון

1. מומלץ להחליף את ה Palivizumab ב-Nirsevimab באינדיקציות הקיימות כיום בשתי עונות ה RSV הראשונות לחיים
2. לגבי הרחבת המתן לתינוקות בריאים, מומלץ לתת לכלל התינוקות עד גיל שנה
3. לגבי העונה השנייה לחיים עדיין אין ספרות המצדיקה המלצה למתן גורף לכלל התינוקות.

חברי וועדת נייר העמדה (ע"פ א"ב)

1. פרופ' צחי גרוסמן, יו"ר האיגוד הישראלי לרפואת ילדים, מכבי שירותי בריאות, בית הספר לרפואה אדלסון, אונ' אריאל.
2. פרופ' דודי גרינברג, מנהל בית החולים סבן לילדים, ומנהל היחידה למחלות זיהומיות בילדים, מרכז רפואי סורוקה, אונ' בן גוריון בנגב.
3. ד"ר מאיר מי-זהב, יו"ר האיגוד הישראלי לרפואת ריאות ילדים, מנהל יחידת אסתמה, והמרכז הארצי לטיפול במחלת HHT, מכון ריאות, מרכז שניידר לרפואת ילדים בישראל, הפקולטה לרפואה, אונ' תל אביב.
4. פרופ' אמיר קוגלמן, מנהל מחלקה נאונטולוגית ברמב"ם ומומחה ברפואת ראות ילדים, הפקולטה לרפואה ע"ש רפפורט, הטכניון, חיפה.

5. פרופ' אריק ריסקין, יו"ר האיגוד הישראלי לניאונטולוגיה, מנהל מחלקת פגים ויילודים, המרכז הרפואי בני ציון, הפקולטה לרפואה ע"ש רות וברוך רפפורט, הטכניון, מכון טכנולוגי לישראל, חיפה
6. יו"ר - ד"ר מיכל שטיין, יו"ר החברה הישראלית לפדיאטריה קלינית, מנהלת היחידה למחלות זיהומיות בילדים, בית חולים ספרא לילדים, מרכז רפואי שיבא, הפקולטה לרפואה, אוני' תל אביב.

Bibliography

1. Weinberg GA. Respiratory syncytial virus mortality among young children. *Lancet Glob Health*. 2017 Oct;5(10):e951–e952.
2. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Respiratory syncytial virus--United States, July 2007-June 2011. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2011 Sep 9;60(35):1203–1206.
3. 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. *Pediatrics*. 2014 Aug;134(2):e620–38.
4. Hall CB, Weinberg GA, Blumkin AK, Edwards KM, Staat MA, Schultz AF, et al. Respiratory syncytial virus-associated hospitalizations among children less than 24 months of age. *Pediatrics*. 2013 Aug;132(2):e341–8.
5. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. *Lancet*. 2022 May 28;399(10340):2047–2064.
6. Gill CJ, Mwananyanda L, MacLeod WB, Kwenda G, Pieciak R, Mupila Z, et al. Infant deaths from respiratory syncytial virus in Lusaka, Zambia from the ZPRIME study: a 3-year, systematic, post-mortem surveillance project. *Lancet Glob Health*. 2022 Feb;10(2):e269–e277.
7. Cohen C, Zar HJ. Deaths from RSV in young infants-the hidden community burden. *Lancet Glob Health*. 2022 Feb;10(2):e169–e170.
8. Na'amnih W, Kassem E, Tannous S, Kagan V, Jbali A, Hanukayev E, et al. Incidence and risk factors of hospitalisations for respiratory syncytial virus among children aged less than 2 years. *Epidemiol Infect*. 2022 Feb 2;150:e45.
9. Glatman-Freedman A, Kaufman Z, Applbaum Y, Dichtiar R, Steiman A, Gordon E-S, et al. Respiratory Syncytial Virus hospitalization burden: a nation-wide population-based analysis, 2000-2017. *J Infect*. 2020 Aug;81(2):297–303.
10. Greenberg D, Dagan R, Shany E, Ben-Shimol S, Givon-Lavi N. Incidence of respiratory syncytial virus bronchiolitis in hospitalized infants born at 33-36 weeks of gestational age compared with those born at term: a retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect*. 2020 Feb;26(2):256.e1–256.e5.
11. Shmueli E, Goldberg O, Mei-Zahav M, Stafler P, Bar-On O, Levine H, et al. Risk factors for respiratory syncytial virus bronchiolitis hospitalizations in children with chronic diseases. *Pediatr Pulmonol*. 2021 Jul;56(7):2204–2211.
12. Prais D, Schonfeld T, Amir J, Israeli Respiratory Syncytial Virus Monitoring Group. Admission to the intensive care unit for respiratory syncytial virus bronchiolitis: a national survey before palivizumab use. *Pediatrics*. 2003 Sep;112(3 Pt 1):548–552.

13. Prescott WA, Doloresco F, Brown J, Paladino JA. Cost effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis: a critical and systematic review. *Pharmacoeconomics*. 2010;28(4):279–293.
14. Sparrow E, Adetifa I, Chaiyakunapruk N, Cherian T, Fell DB, Graham BS, et al. WHO preferred product characteristics for monoclonal antibodies for passive immunization against respiratory syncytial virus (RSV) disease in infants - Key considerations for global use. *Vaccine*. 2022 Jun 9;40(26):3506–3510.
15. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2013 Apr 30;(4):CD006602.
16. Garegnani L, Styrnisdóttir L, Roson Rodriguez P, Escobar Liquitay CM, Esteban I, Franco JV. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. *Cochrane Database Syst Rev*. 2021 Nov 16;11(11):CD013757.
17. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. *N Engl J Med*. 2022 Mar 3;386(9):837–846.
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 Jul 30;383(5):415–425.
19. S.B. D, K. C. EFFICACY OF NIRSEVIMAB AGAINST RSV LOWER RESPIRATORY ; ESPID 2023 abstract.pdf.
20. FDA accepts nirsevimab application as first protective option against RSV disease for all infants [Internet]. Sanofi. 2023 [cited 2023 Jan 5]. Available from: <https://www.sanofi.com/en/media-room/press-releases/2023/2023-01-05-07-00-00-2583365>
21. Beyfortus | European Medicines Agency [Internet]. [cited 2023 May 22]. Available from: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>
22. Jones J. Evidence to Recommendations Framework: Nirsevimab. 2023 Feb 23;
23. Álvarez García FJ, Cilleruelo Ortega MJ, Álvarez Aldeán J, Garcés-Sánchez M, Garrote Llanos E, Iofrío de Arce A, et al. Immunisation schedule of the Spanish Association of Paediatrics: 2023 Recommendations. *An Pediatr (Barc)*. 2023 Jan;98(1):58.e1–58.e10.
24. Bulletin n°3 Mars 2023 | Infovac France [Internet]. [cited 2023 May 22]. Available from: <https://www.infovac.fr/actualites/bulletin-n-3-mars-2023>
25. Position-de-la-SP2A-sur-les-strategies-d-e-prevention-de-la-bronchiolite 260123.pdf.
26. Board calendario per la vita e società italiana neonatologia - Confprofessioni [Internet]. [cited 2023 May 22]. Available from: <https://confprofessioni.eu/dalle-associazioni/fimmg/board-calendario-per-la-vita-e-societa-italiana-neonatologia/>