

VRS contra las cuerdas

¿Quién llegará primero?



Irene Rivero Calle

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

Grupo de Genética, Vacunas, Infecciones y Pediatría (GENVIP)



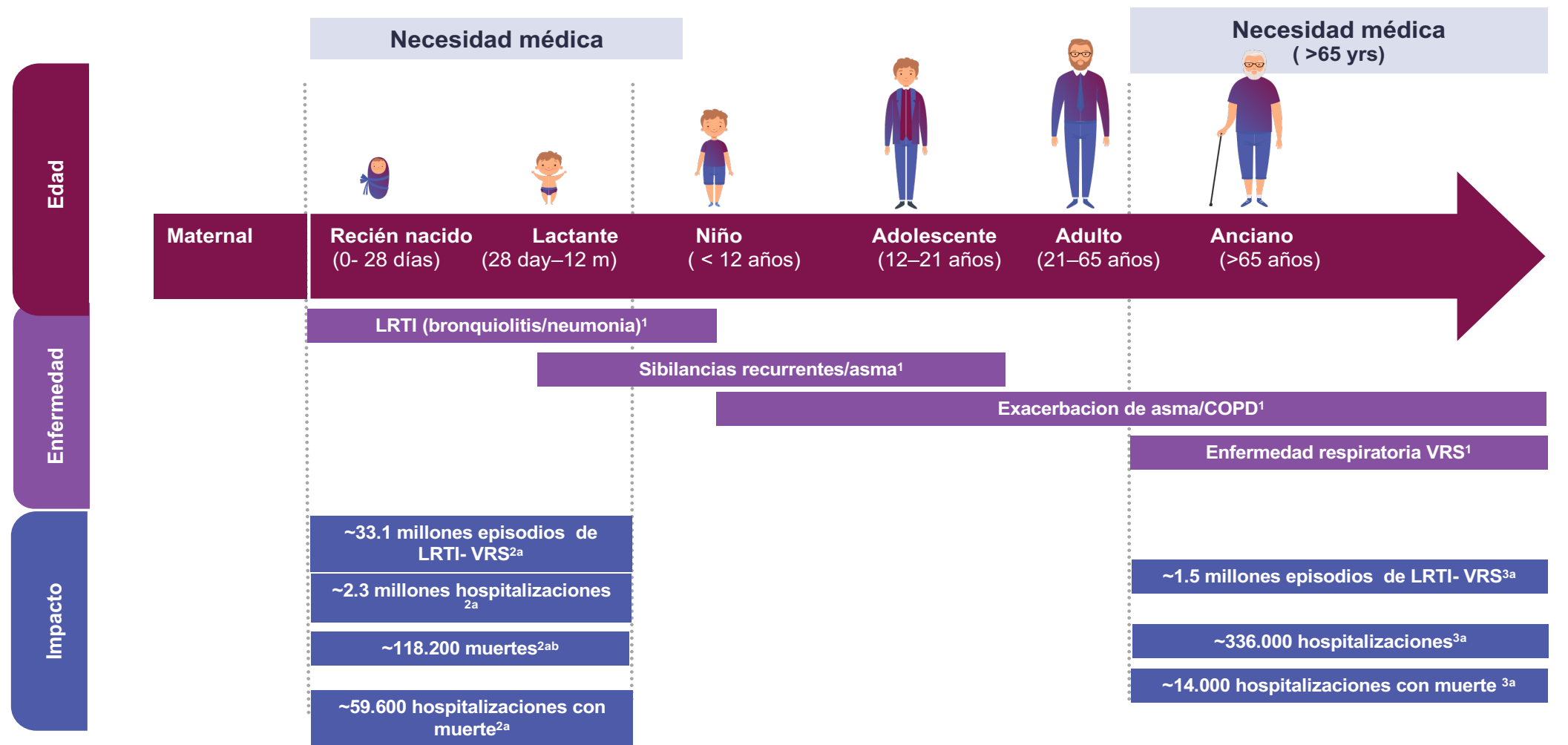
Potencial conflicto de intereses

He colaborado en:

- actividades docentes subvencionadas por GlaxoSmithKline, MSD, Pfizer y Sanofi Pasteur
- como investigadora en ensayos clínicos de vacunas de Abbot, Astrazeneca, Enanta, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, Medimmune, Merck, Moderna, MSD, Novavax, Pfizer, Reviral, Roche, Sanofi Pasteur y Seqirus;
- y como consultora en Advisory Boards de GlaxoSmithKline, MSD, Pfizer y Sanofi
- Pertenezco a la JD del CAV-AEP y de SEIP



El VRS causa infecciones más graves en los extremos de la vida¹⁻³



a) Based on 2015 global data; b) Includes community and in-hospital deaths. LRTI: lower respiratory tract infection; COPD, chronic obstructive pulmonary disease; mth, month; yr, year. 1. Adapted from: Openshaw PJM, et al. *Annu Rev Immunol.* 2017;35:501–532; 2. Shi T, et al. *Lancet.* 2017;390(10098):946–958; 3. Shi T, et al. *J Infect Dis.* 2020;222(Suppl. 7):S577–S583. 4. <https://www.cdc.gov/ncbddd/childdevelopment/positiveparenting/index.html>



XIV JORNADAS DE
VACUNAS AEP
OURENSE, 14 Y 15 DE ABRIL DE 2023



PALIVIZUMAB

- Anticuerpo monoclonal
- ADN recombinante
- Unión a proteína de fusión F
- Excelente perfil de seguridad

solo está indicado en algunos pacientes de mayor riesgo
(prematuridad, enfermedades crónicas, etc).

ha demostrado disminuir
las tasas de
hospitalización por VRS



- no reduce la estancia hospitalaria, la necesidad de oxigenoterapia o ventilación mecánica ni la mortalidad,
- elevado coste.



Recomendación de profilaxis con palivizumab en prematuros sin DBP ni cardiopatía congénita

Edad gestacional $\leq 28 + 6$ días y edad ≤ 9 meses al inicio de la estación VRS

Edad gestacional $29 + 0$ a $31 + 6$ días y ≤ 6 meses al inicio de la estación VRS

Edad gestacional $32 + 0$ a $34 + 6$ días que reúnan los 2 criterios mayores: edad menor de 10 semanas al inicio de la estación VRS (nacidos a partir del 6 de agosto inclusive) y con al menos un hermano que acude al colegio o guardería

Recomendación de profilaxis con palivizumab en pacientes con DBP (3, 10)

Todos en el primer año de edad cronológica

En el segundo año es recomendable hacer profilaxis en aquellos en los que persista necesidad de tratamiento médico o se considere adecuado debido al alto riesgo del paciente definido por su situación clínica

Dosis: 15 mg/kg en intervalos mensuales durante toda la estación VRS (máximo 5 dosis)

Anales de Pediatría (English Edition), Volume 91, Issue 5, November 2019, Pages 348-350
Cochrane Database Syst Rev. 2021;11:CD013757



XIV JORNADAS DE
VACUNAS AEP
OURENSE, 14 Y 15 DE ABRIL DE 2023



La vacunación frente a VRS, camino largo y tortuoso



XIV JORNADAS DE
VACUNAS **AEP**
OURENSE, 14 Y 15 DE ABRIL DE 2023



VRS y el desarrollo de vacunas, camino largo y tortuoso

VENTAJAS

- El VRS es un buen candidato vacunal (estabilidad genética y antigénica)
- La mayoría de las infecciones son autolimitadas
- El ser humano es el único reservorio natural.



DESVENTAJAS

- Experiencia previa de falta de seguridad (desarrollada década de 1960 vacuna inactivada con formalina)
- El VRS elude el sistema inmune (existen reinfecciones)

Diapositiva cortesía de Marisa Navarro

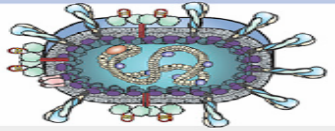
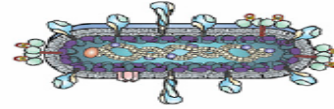
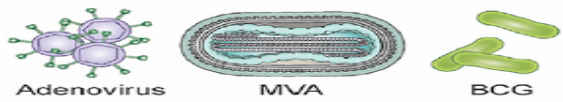


XIV JORNADAS DE
VACUNAS **AEP**
OURENSE, 14 Y 15 DE ABRIL DE 2023

Kim HW, Am J Epidemiol 1969



Plataformas para la vacuna frente al VRS

	Vaccine Platform	Target population	Immunogenicity and Potential or Actual** Clinical Outcomes
FI-RSV			Disproportionate increase in binding antibody with poor neutralization capacity. ERD following natural infection resulting in severe illness and two deaths
F-specific mAb			No induction of adaptive immunity. Transferred antibody provides passive protection from severe illness.
Live-attenuated and Chimeric			Induction of mucosal antibody and T cell responses. Prevention of severe upper and lower respiratory tract disease, and potential for sterilizing immunity.
Nucleic Acid			Induction of both antibody and T cell responses and prevention of upper and lower respiratory tract disease.
Vector-based			Induction of both antibody and T cell responses and prevention of upper and lower respiratory tract disease.
Post-F Subunit*			Increase in antibodies to moderately neutralization-sensitive sites. Failure to meet primary efficacy objectives in several clinical trials.
Stabilized Pre-F Subunit*			Increase in antibodies to highly neutralization-sensitive sites and improved serum neutralizing potency.
G Subunit			Increase in antibodies that neutralize virus by binding central conserved domain or block immunomodulatory effects.
SH Subunit			Induction of SH-binding antibodies that mediate ADCC.

Ruckwardt TJ et al. Immun Rev 2019



XIV JORNADAS DE
VACUNAS AEP
OURENSE, 14 Y 15 DE ABRIL DE 2023



Vacunación maternal

- Estrategia **segura y eficaz**
- Compatible con la **coadministración de otras vacunas** (tosferina, gripe)
- **Objetivo: inmunizar a las embarazadas en el segundo o tercer trimestre**
 - Transferencia de Ac transplacentarios (IgG) tras la vacunación comienza en el 1er Trimestre
 - >50% ocurre después de la sem 32 (RNPT $\Downarrow$ niveles de Ac transplacentarios)
- Los títulos de **Ac contra el VRS transferidos** por la madre **disminuyen rápidamente** tras el nacimiento (73% al mes, 2% a los 6 meses), con lo que **pueden no durar toda la temporada del VRS**
- **Transferencia de Ac IgG e IgA a través de la leche materna** puede conferir protección adicional a nivel mucosal y complementar a la vacunación



Drysdale et al., Sci. Transl. Med. 12, eaax2466 (2020)

Domachowske JB et al. The Future of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention and Treatment. Infect Dis Ther (2021) 10:S47–S60

Taveras J, Ramilo O, Mejias A. Preventive Strategies for Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Infants. NeoReviews (2020); 21(8), e535–e545



XIV JORNADAS DE
VACUNAS **AEP**
OURENSE, 14 Y 15 DE ABRIL DE 2023



ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DEL VRS: VACUNACIÓN DE EMBARAZADAS: ENSAYOS EN FASE 3

ResVax® (Novavax)

Estudio PREPARE fase III
Resultados EV 30 junio 2020

39,4 % IRTI (0-90 días de vida)
(Objetivo primario 60 %)

48,3 % frente hipoxemia grave
44,4 % frente a la hospitalización

EMA y FDA solicitaron un estudio de
eficacia confirmatoria adicional

GSK3888550A (GSK)

RSV-MAT 009 (GRACE)
(NCT04605159)

RSV-MAT 012
(NCT04980391)

RSV MAT
(NCT05229068)

Pausado 18 febrero 2022
Suspendido 28 febrero 2022

PF-06928316 (Pfizer)

Estudio MATISSE
(NCT04424316)

FDA 2 marzo 2022:
Terapia innovadora

Diapositiva cortesía de Antonio Iofrío



ESTRATEGIAS DE PREVENCIÓN DEL VRS

VACUNACIÓN DE EMBARAZADAS: ENSAYOS EN FASE 3

ResVax® (Novavax)

Ensayo PREPARE Fase III
Resultado EV 30 junio 2020

39,4 % IRTI (≥90 días de vida)
(Objetivo primario: 60 %)

40,2 % frente hipoxemia grave
44,4 % frente a la hospitalización

EMA y FDA solicitaron un estudio de
eficacia confirmatoria adicional

GSK3888550A (GSK)

RSV MAT 009 (GEMACE)
(NCT04605139)

RSV MAT 012
(NCT04980311)

RSV MAT
(NCT05229068)

Pausado 18 febrero 2022
Suspendido 28 febrero 2022

PF-06928316 (Pfizer)

Estudio MATISSE
(NCT04424316)

FDA 2 marzo 2022:
Terapia innovadora

Diapositiva cortesía de Antonio Iofrio



Plan de desarrollo clínico de la indicación materno infantil de la vacuna frente al VRS de Pfizer

+/- Vacuna Gripe

- N = 14.760 participantes globales
- Eficacia, seguridad e inmunogenicidad de RSVpreF
- Estudio iniciado en junio de 2020

1. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT03529773>; 2. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04032093>; 3. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04071158>; 4. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04424316>

Prefusion F Protein–Based Respiratory Syncytial Virus Immunization in Pregnancy

Eric A.F. Simões, M.D., Kimberly J. Center, M.D., Alan T.N. Tita, M.D., Ph.D., Kena A. Swanson, Ph.D., David Radley, M.S., John Houghton, D.O., Stephanie B. McGrory, B.S.N., Emily Gomme, Ph.D., Marquita Anderson, M.D., John P. Roberts, M.D., Daniel A. Scott, M.D., Kathrin U. Jansen, Ph.D., William C. Gruber, M.D., Philip R. Dormitzer, M.D., Ph.D., and Alejandra C. Gurtman, M.D.^{et al.}

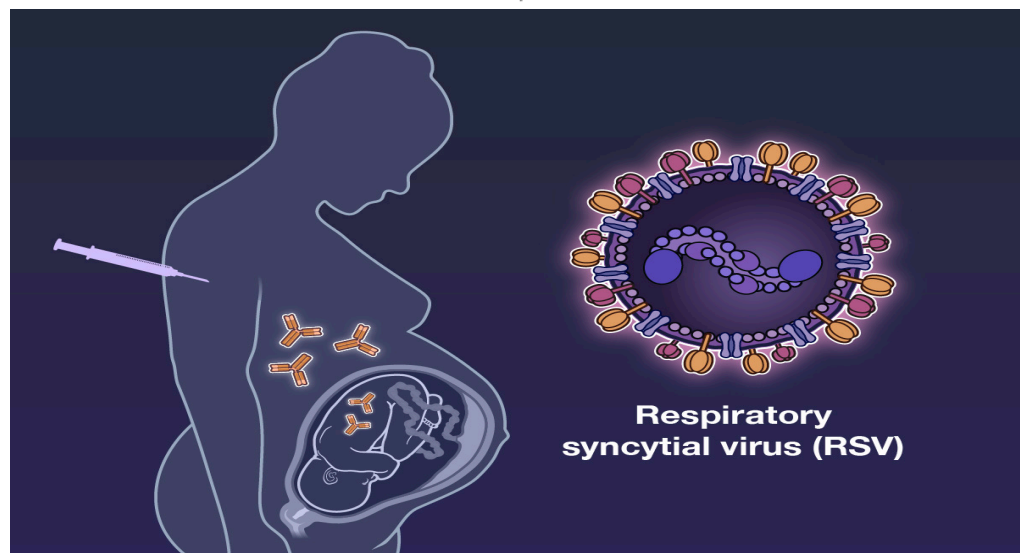
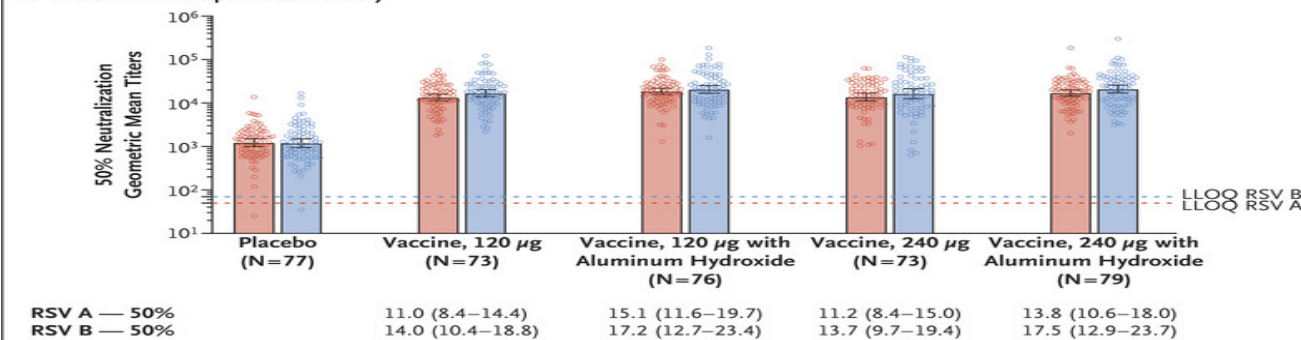


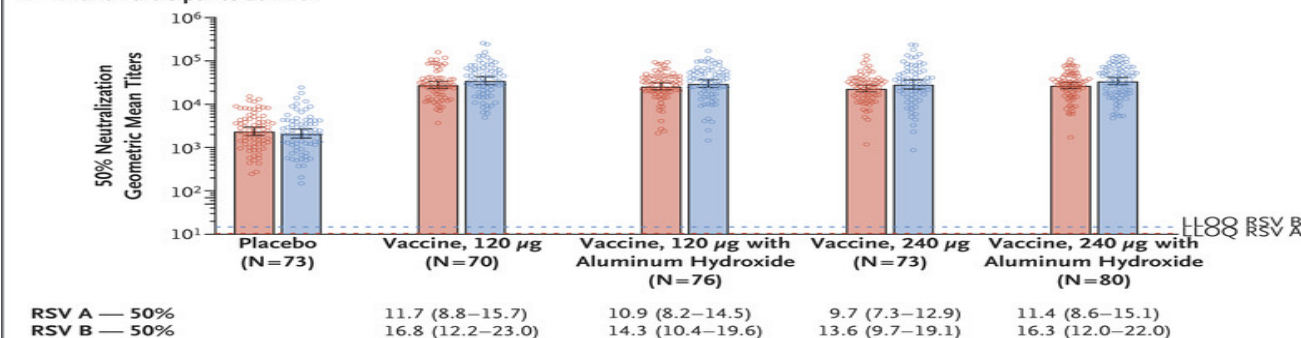
Table 2. Efficacy of Maternal Vaccination against RSV-Associated Lower Respiratory Tract Illness in the U.S. Cohort of 508 Infants.

Efficacy End Point	RSVpref Vaccine (N=405)	Placebo (N=103)	Estimated Vaccine Efficacy (95% CI)
	number of infants with event		percent
Any medically attended RSV-associated lower respiratory tract illness*	3	5	84.7 (21.6 to 97.6)
Medically attended severe RSV-associated lower respiratory tract illness†	1	3‡	91.5 (–5.6 to 99.8)

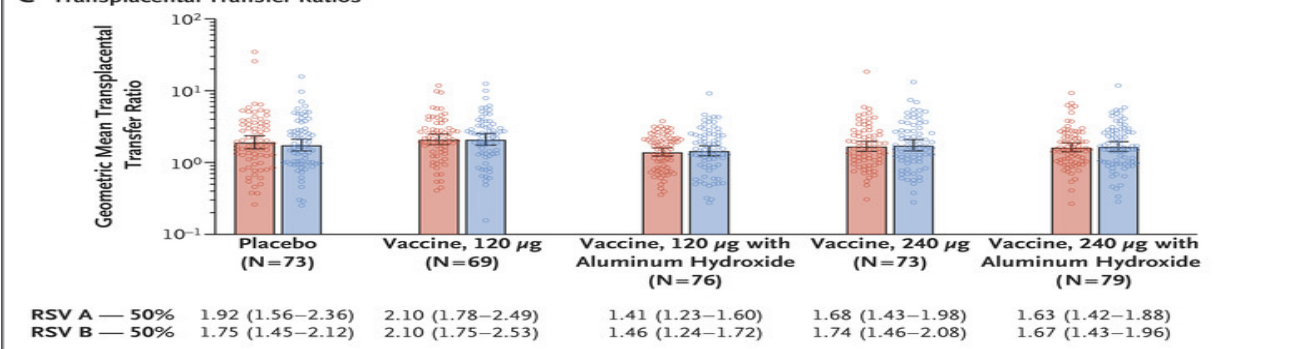
A Maternal Participants at Delivery



B Infant Participants at Birth



C Transplacental Transfer Ratios



N Engl J Med 2022; 386:1615-1626

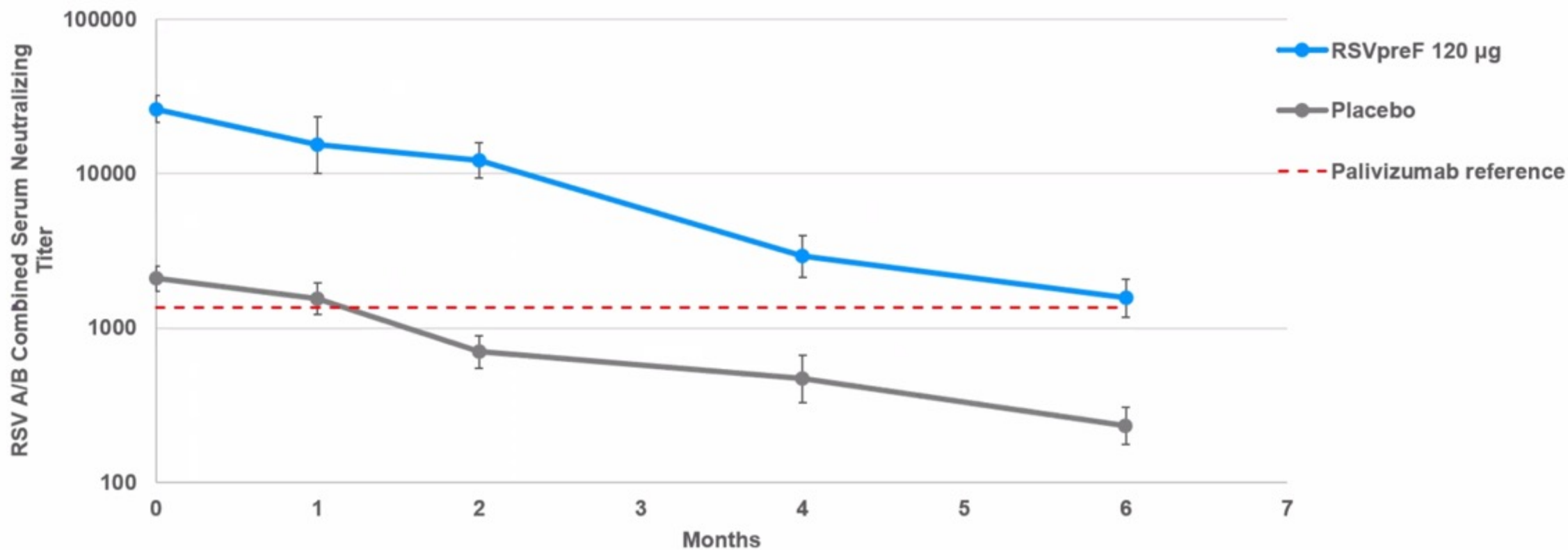


XIV JORNADAS DE
VACUNAS AEP
OURENSE, 14 Y 15 DE ABRIL DE 2023



Títulos de anticuerpos neutralizantes a los 6 meses

RSV A/B Combined 50% Geometric Mean Neutralizing Titers by Month in Infants born to Mothers Vaccinated at 24-36 weeks



-- Palivizumab reference line = 50% A/B neutralizing titer of a 100ug/mL palivizumab dose, demonstrated to be efficacious in preventing infant RSV-associated ICU admission (Forbes ML, Kumar VR, Yogev R, et al. Hum Vaccin Immunother 2014;10:2789-94.)



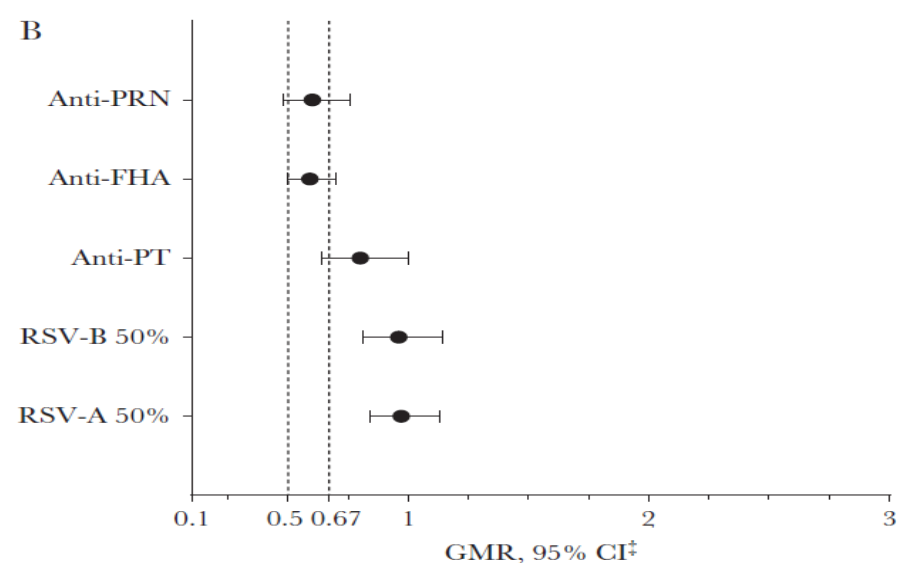
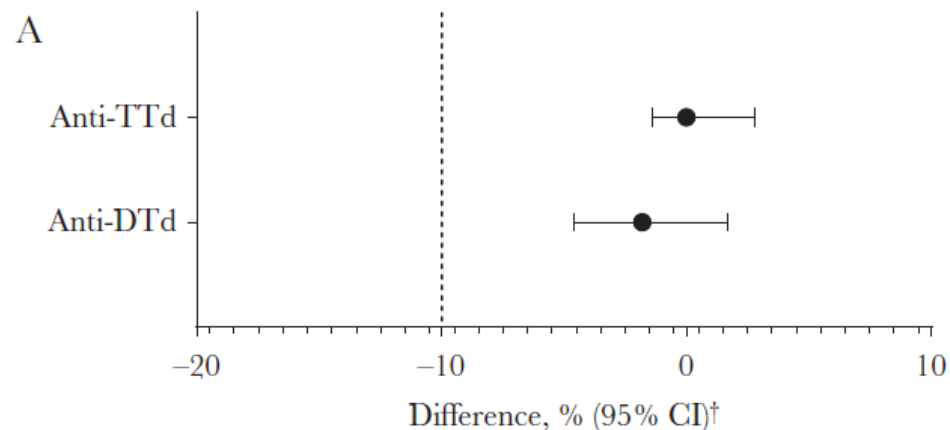
XIV JORNADAS DE
VACUNAS AEP
OURENSE, 14 Y 15 DE ABRIL DE 2023



Safety and Immunogenicity of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine When Coadministered With a Tetanus, Diphtheria, and Acellular Pertussis Vaccine

James T. Peterson,¹ Agnieszka M. Zareba,² David Fitz-Patrick,³ Brandon J. Essink,⁴ Daniel A. Scott,² Kena A. Swanson,⁵ Dhawal Chelani,⁶ David Radley,⁵ David Cooper,⁵ Kathrin U. Jansen,⁵ Philip R. Dormitzer,⁵ William C. Gruber,⁵ and Alejandra Gurtman⁵, for the C3671004 Study Group

¹J. Lewis Research, Inc. and Foothill Family Clinic, Salt Lake City, Utah, USA, ²Pfizer Vaccine Research and Development, Collegeville, Pennsylvania, USA, ³East-West Medical Research Institute, Honolulu, Hawaii, USA, ⁴Meridian Clinical Research, Omaha, Nebraska, USA, ⁵Pfizer Vaccine Research and Development, Pearl River, New York, USA, and ⁶Pfizer Vaccine Research and Development, Hurley, United Kingdom



Las respuestas inmunitarias inducidas por dTap administrada con VRSpref no fueron inferiores para los componentes de tétanos y difteria de Tdap, pero no para tos ferina.

Peterson et al. JID 2021:225



MATISSE (MATernal Immunization Study for Safety and Efficacy)

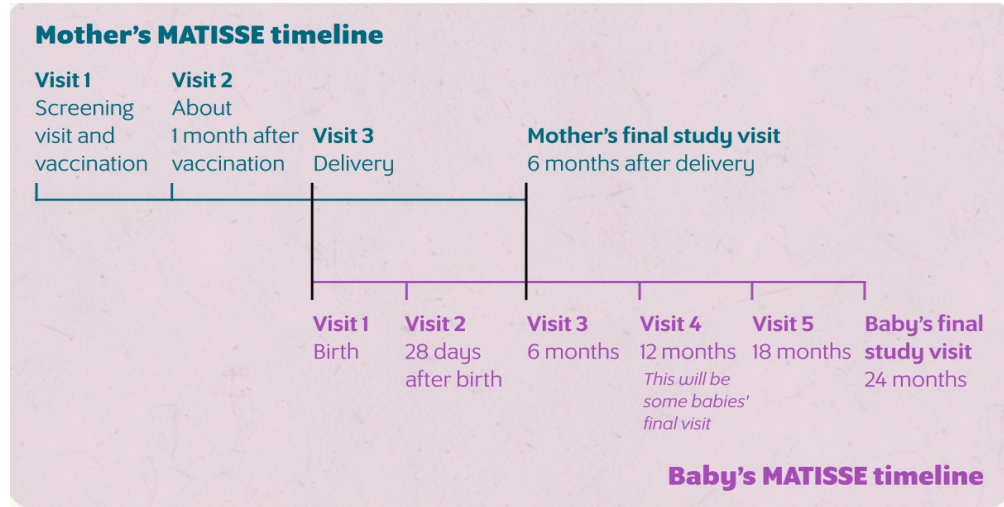
fase 3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo



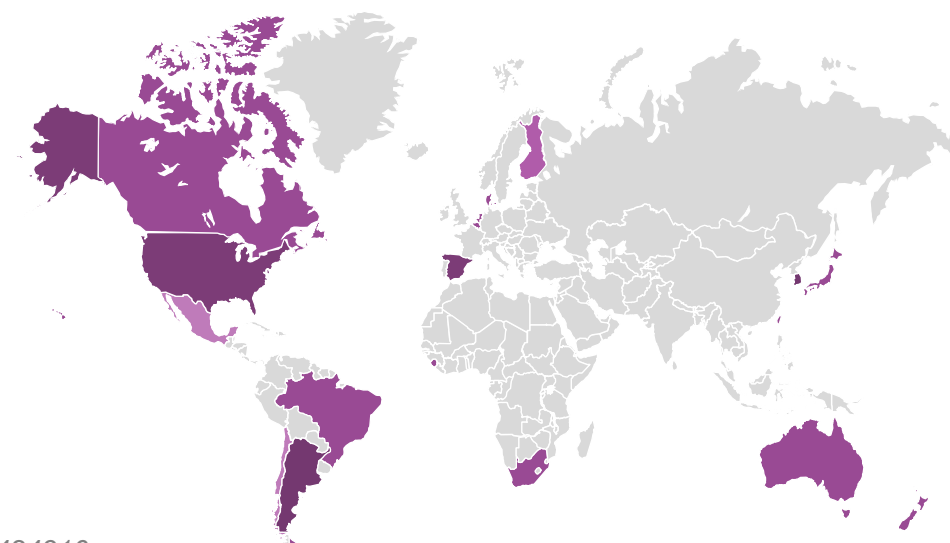
~15.000 Participantes en 18 países(dos hemisferios)
Aleatorizado 1:1 RSVpreF 120µg o placebo
Inicio en junio 2020.



- Mujeres embarazadas entre ≥ 24 y ≤ 36 semanas de gestación
- Seguimiento hasta 6 meses tras el parto



- Recién nacidos de madres vacunadas
- Eficacia vacunal frente a infecciones VRS que precisa atención médica (AM-LRTI o AM-LRTI grave)
- Seguimiento de eficacia y seguridad desde el nacimiento hasta el final del estudio (6 meses)



A Trial to Evaluate the Efficacy and Safety of RSVpreF in Infants Born to Women Vaccinated During Pregnancy. NCT04424316



MATISSE (MATernal Immunization Study for Safety and Efficacy)

Resumen de hallazgos más relevantes

RESULTADOS ESTUDIO MATISSE								
IRTI por VRS en lactantes	N=7358 embarazadas				Eficacia (%)	IC% 99.5 (90 días) 97.58 (180 días)	Criterio de éxito en la eficacia*	NNI
	Placebo (N=3676)		Vacunadas RSVpreF (N=3682)					
	Lactantes (N=3480)		Lactantes (N=3495)					
	N	%	N	%				
Hasta el día 90 de vida								
Atendida medicamente	56	1,6	24	0,7	57,1	14,7 a 79,8	No cumple	111
Enfermedad grave	33	0,9	6	0,2	81,8	40,6 a 96,3		142
Hasta el día 180 de vida								
Atendida medicamente	117	3,4	57	1,6	51,3	29,4 a 66,8		55
Enfermedad grave	62	1,8	19	0,5	69,4	44,3 a 84,1		77

Kampmann B, *et al*; MATISSE Study Group. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. N Engl J Med. 2023 Apr 5. doi: 10.1056/NEJMoa2216480 <https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-43>



MATISSE (MATernal Immunization Study for Safety and Efficacy)

Endpoint exploratorio: RSV+ MA-URTIs

Maternal Vaccine Group (as Randomized)

RSVpreF 120 µg
(N^a=3495)

Placebo
(N^a=3480)

Time Interval	Number of Cases (%)	Number of Cases (%)	Vaccine Efficacy ^b (%) (95% CI)
90 Days after birth	67 (1.9)	110 (3.2)	39.1 (16.7, 55.7)
180 Days after birth	157 (4.5)	253 (7.3)	37.9 (24.0, 49.5)

Kampmann B, *et al*; MATISSE Study Group. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. N Engl J Med. 2023 Apr 5. doi: 10.1056/NEJMoa2216480





La EMA concede la evaluación acelerada a la Solicitud de Autorización de Comercialización de la vacuna frente al virus respiratorio sincitial (VRS) de Pfizer para embarazadas y adultos mayores

- Por su parte, la FDA ha aceptado la Solicitud de Licencia Biológica para la vacuna candidata frente al VRS de Pfizer para embarazadas
- El Comité Consultivo de la FDA ha emitido votos favorables para la aprobación de la vacuna frente al VRS en adultos mayores de 60 años

Madrid, 21 de marzo de 2023.– Pfizer ha anunciado que la Agencia Europea de Medicamentos (EMA, por sus siglas en inglés: European Medicines Agency) ha concedido la evaluación acelerada a la solicitud de autorización de comercialización (MAA, por sus siglas en inglés: Marketing Authorization Application) de su vacuna bivalente frente al virus respiratorio sincitial (VRS) PF-06928316 RSVpreF, tanto para adultos mayores como para la inmunización de las embarazadas, con el objetivo de ayudar a proteger a los lactantes. Se espera una decisión en el segundo semestre de 2023.

Además, la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA, por sus siglas en inglés: Food and Drug Administration) ha aceptado la revisión de la Solicitud de Licencia Biológica (BLA, por sus siglas en inglés: Biologics License Application) para su vacuna frente al virus respiratorio sincitial (VRS) para la prevención de las enfermedades de las vías respiratorias inferiores (ERVBI) y las ERVBI graves, ambas que requieren atención médica, causadas por el VRS en lactantes desde el nacimiento hasta los seis meses de edad, mediante la inmunización activa de las embarazadas. "Si se aprueba, RSVpreF ayudaría a proteger a los lactantes desde el nacimiento de los efectos devastadores de esta enfermedad infecciosa que, aunque es ampliamente conocida, ha tenido un impacto especialmente fuerte a lo largo de esta temporada de VRS", señaló Annaliesa Anderson, Ph.D., vicepresidenta senior y directora científica de Investigación y Desarrollo de Vacunas de Pfizer.

Esta decisión sigue a la [designación por la FDA](#) de RSVpreF como terapia innovadora en marzo de 2022. La FDA ha aceptado la BLA para su revisión prioritaria y ha establecido una fecha de acción de la Ley de Tarifas de Usuarios de Medicamentos Recetados (PDUFA, por sus siglas en inglés: Prescription Drug User Fee Act) para agosto de 2023. Por su parte, el Comité Asesor sobre Vacunas y Productos Biológicos Relacionados (VRBPAC, por sus siglas en inglés: Vaccines and Related Biological Products Advisory Committee) de la FDA ha considerado que los datos disponibles respaldan la seguridad y eficacia de la vacuna candidata de Pfizer contra el VRS.

La presentación regulatoria de la inmunización de embarazadas está respaldada por los [resultados positivos](#) de los objetivos principales del estudio **MATISSE** (MATernal Immunization Study for Safety and Efficacy), un ensayo clínico de fase 3 que evalúa la eficacia, seguridad e inmunogenicidad de RSVpreF para la prevención de ERVBI y ERBVI graves, ambos que requieren atención médica, causadas por el VRS en lactantes nacidos de mujeres sanas vacunadas durante el embarazo. Estos resultados se presentaron el 23 de febrero ante el Comité Asesor sobre Prácticas de Inmunización (ACIP, por sus siglas en inglés: Advisory Committee on Immunization Practices) de los Centros para el Control y la Prevención de Enfermedades (CDC, por sus siglas en inglés: Centers for Disease Control and Prevention) de Estados Unidos y, por separado, durante la Conferencia Mundial 2023 de la Fundación ReSVINET sobre Nuevas Intervenciones Preventivas y Terapéuticas frente al VRS.

ÚLTIMA HORA

Se espera una decisión en el segundo semestre de 2023

¿SEP-OCT 2023?

[Pfizer Announces Positive Top-Line Data of Phase 3 Global Maternal Immunization Trial for its Bivalent Respiratory Syncytial Virus \(RSV\) Vaccine Candidate | Pfizer](#)



Consideraciones en el lactante <6 meses

Vacunas

Ac. Monoclonales



Grupos de riesgo

Universal

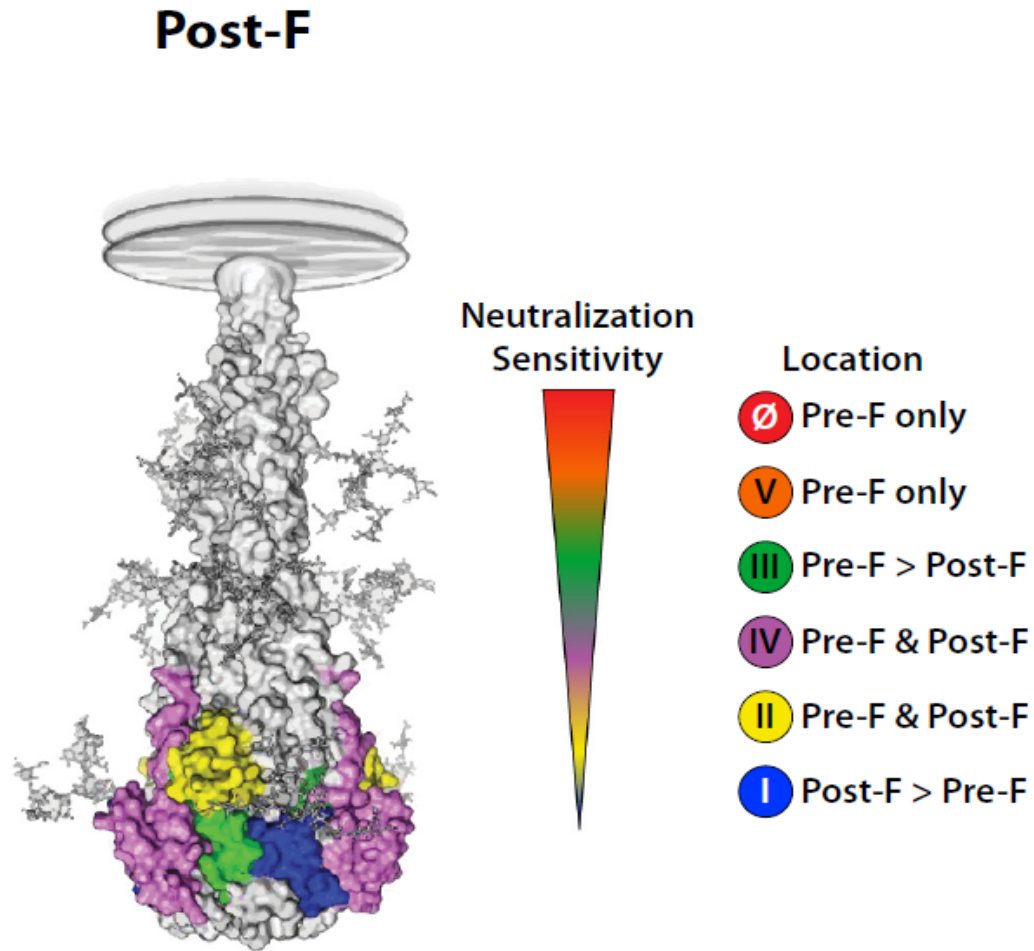
- Mejias A, et al. The journey to a respiratory syncytial virus Vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 125 (2020) 36e46
Taveras J, et al. Preventive Strategies for Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Infants. *NeoReviews* (2020); 21(8), e535–e545
Drysdale et al. *Sci. Transl. Med.* 12, eaax2466 (2020)
Domachowske JB et al. The Future of Respiratory Syncytial Virus Disease Prevention and Treatment. *Infect Dis Ther* (2021) 10:S47–S60
Navarro Alonso JA et al. RSV: perspectives to strengthen the need for protection in all infants. *Emerg Themes Epidemiol* 18, 15 (2021)



XIV JORNADAS DE
VACUNAS AEP
OURENSE, 14 Y 15 DE ABRIL DE 2023



XIV JORNADAS DE VACUNAS AEP OURENSE, 14 Y 15 DE ABRIL DE 2023



Mejías A, et al. Ann Allergy Asthma Immunol 2020; 125: 36-46

Anticuerpos monoclonales frente al VRS

Niservimab	Vida media	Potencia in vivo/in vitro	Fase de desarrollo	Población	Comentarios
Nirsevimab (MEDI8897) Astra-Zeneca & Sanofi	63-73 días	50 veces más potente que palivizumab in vitro	Fase II b/III	Prematuros y RN a término	1 dosis
Clesrovimab (MK-1654) Merck	70-85 días	50 veces más potente que el palivizumab in vitro	Fase IIb/III Fase III Fase I: adultos	Prematuros y RN a término pacientes de riesgo de infección grave por VRS	1 dosis
Suptavumab	32-35 días	40 veces más potente que el palivizumab	Discontinuado	Prematuros	1 o dos dosis

Mejias A, et al. The journey to a respiratory syncytial virus Vaccine. Ann Allergy Asthma Immunol 125 (2020) 36e46

Griffin MP, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. N Engl J Med 2020; 383:415-425

Hammit LL et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants N Engl J Med 2022;386:837-46



Desarrollo clínico Nirsevimab

- **Ensayo clínico fase I** (2014-2015)
- **Ensayo clínico fase Ib/IIa** (2015-2016)
- **Ensayo clínico fase IIb** (2016-2018)
- **Ensayo clínico fase III Melody** (35sem, a término y sanos)(2019-2022)
- **Ensayo clínico II/III Medley** (población elegible a palivizumab)



Ensayo clínico fase IIb

Diseño del estudio

- Prematuros (29 semanas +0 días – 34 semanas + 6 días).
- Una dosis IM única de 50 mg al inicio de la estación.
- Estudio aleatorizado con placebo (suero salino).
- End point primario: enfermedad por VRS que requiere atención médica (150 días).
- End point secundario: hospitalización por IVRB causada por el VRS.

RESULTADOS ESTUDIO FASE IIb

IRTI por VRS	N=1453				Eficacia (%)	IC95 %	Significación estadística (Valor p)	NNI
	Placebo (N=484)		Nirsevimab (N=969)					
	N	%	N	%				
Atendida medicamente	46	9,5	25	2,6	70,1	52,3 a 81,2	<0,001	14
Hospitalización	20	4,1	8	0,8	78,4	51,9 a 90,3	<0,001	30

Griffin MP, et al. N Engl J Med 2020; 383: 415-25

<https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-43>

XIV JORNADAS DE
VACUNAS **AEP**
OURENSE, 14 Y 15 DE ABRIL DE 2023



Ensayo clínico fase III- Melody

Diseño del estudio

- Prematuros tardíos (≥ 35 sem) y RN a término sanos
- Una dosis IM única de 50 mg en <5 kg y de 100mg ≥ 5 kg)
- Estudio aleatorizado con placebo (suero salino).
- End point primario: enfermedad por VRS que requiere atención médica (150 días).
- End point secundario: hospitalización por IVRB causada por el VRS.

RESULTADOS ESTUDIO MELODY

IRTI por VRS	N=1490				Eficacia (%)	IC95 %	Significación estadística (Valor p)	NNI
	Placebo (N=496)		Nirsevimab (N=994)					
	N	%	N	%				
Atendida medicamente	25	5,0	12	1,2	74,5	49,6 a 87,1	<0,001	26
Hospitalización	8	1,6	6	0,6	62,1	-8.6 a 86.8	0,07	100

Hammit LL et al. NEJM 2022; 386: 837-846

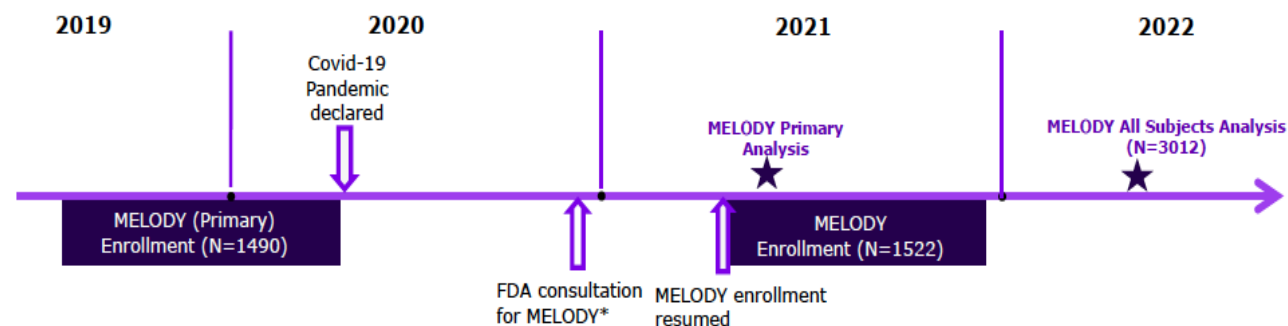
<https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-43>

XIV JORNADAS DE
VACUNAS **AEP**
OURENSE, 14 Y 15 DE ABRIL DE 2023



Ensayo clínico fase III- Melody ALL Cohorte 2019-2020 (N=1490) y 2021 (N=1522)

- Prematuros tardíos (≥ 35 sem) y RN a término sanos
- Una dosis IM única de 50 mg en $< 5\text{kg}$ y de 100mg $\geq 5\text{kg}$
- *Datos presentados en ACIP octubre de 2022*



RESULTADOS ESTUDIO MELODY ALL

IRTI por VRS	N=3012				Eficacia (%)	IC95 %	NNI
	Placebo (N=1003)		Nirsevimab (N=2009)				
	N	%	N	%			
Atendida medicamente	54	5,4	24	1,2	76,4	62,3 a 85,2	23
Hospitalización	20	2,0	9	0,4	76,8	49,4 a 89,4	62
Unidad Cuidados Intensivos	17	1,7	7	0,3	78,6	48,8 a 91,0	71

Muller WJ, et al; MELODY Study Group. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. N Engl J Med. 2023 Apr 5
<https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-43>



Ensayo clínico fase IIb + Melody ALL

- Prematuros (29 semanas +0 días – 34 semanas + 6 días) → 860 lactantes que habían recibido dosis acorde a su peso
- Prematuros tardíos (≥ 35 sem) y RN a término sanos → Cohorte 2019-2020 (N=1490) y 2021 (N=1522)
- Una dosis IM única de 50 mg en < 5 kg y de 100mg ≥ 5 kg)
- *Datos presentados en ACIP Feb de 2023*

RESULTADOS COMBINANDO LOS ESTUDIO MELODY ALL y FASE IIb

IRTI por VRS	N=3872				Eficacia (%)	IC95 %	NNI
	Placebo (N=1293)		Nirsevimab (N=2579)				
	N	%	N	%			
Atendida medicamente	80	6,2	31	1,2	79,0	68,5 a 86,1	20
Hospitalización	33	2,6	12	0,5	80,6	62,3 a 90,1	47
Unidad Cuidados Intensivos	28	2,2	7	0,3	90,0	16,4 a 98,8	52

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2022-10-19-20/02-RSV-Mat-Ped-Felter-508.pdf>

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-02-23/RSV-Pediatric-07-Fleming-Dutra-508.pdf>

<https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-43>



Análisis agrupado Fase 2b + ALL MELODY

Eficacia frente IVRI-MA por VRS A y B

Sujetos MELODY N=3012

Sujetos Fase 2b dosis recomendada = 860

Eficacia durante 151 días tras administración

	Placebo N=1293		Nirsevimab N=2579		Efficacy	
	n	%	n	%	Efficacy	95% CI
RSV A	39	3.0	16	0.6	78.1	61.1-87.7
RSV B	41	3.2	15	0.6	80.0	63.7-89.0



Seguimiento segunda temporada VRS

Increasing severity ↓	Definition, n (%)	RSV Season 1 (2019-2020): To Day 151		RSV Season 2 (2020-2021): Days 361 – 511	
		Placebo (n=496)	Nirsevimab (n=994)	Placebo (n=482)	Nirsevimab (n=964)
	MA RSV LRTI (protocol-defined)	25 (5.0)	12 (1.2)	2 (0.4)	7 (0.7)
	MA RSV LRTI with hospitalization (protocol-defined)	8 (1.6)	6 (0.6)	0 (0.0)	0 (0.0)
	MA RSV LRTI (very severe)	7 (1.4)	5 (0.5)	0 (0.0)	0 (0.0)

Se observó una incidencia de IVRI-VRS baja durante la segunda temporada.
No se observaron casos de hospitalización



Efficacy of nirsevimab against respiratory syncytial virus lower respiratory tract infections in preterm and term infants, and pharmacokinetic extrapolation to infants with congenital heart disease and chronic lung disease: a pooled analysis of randomised controlled trials

Eric A F Simões, Shabir A Madhi, William J Muller, Victoria Atanasova, Miroslava Bosheva, Fernando Cabanas, Manuel Baco Cots, Joseph B Domachowski, Maria L Garcia-Garcia, Ineta Grantina, Kim A Nguyen, Heather J Zar, Anna Bengtlin, Celeste Cummings, M Pamela Griffin, Therese Takas, Yuan Yuan, Ulrika Wahlby Hamrén, Amanda Leach, Tonya Vilafana



Ensayo clínico II/III Medley

Población elegible a palivizumab

➤ 925 lactantes en dos cohortes: prematuros: n=615 y CC y EPC: n=310

➤ aleatorizado, doble ciego y controlado con palivizumab

	Placebo group (n=786)	Nirsevimab group (n=1564)	Relative risk reduction (95% CI)	p value
Medically attended RSV LRTI*	51 (6%)	19 (1%)	79.5% (65.9-87.7)	<0.0001
Hospital admission for medically attended RSV LRTI†	21 (3%)	9 (1%)	77.3% (50.3-89.7)	0.0002
Very severe RSV LRTI‡	18 (2%)	5 (<1%)	86.0% (62.5-94.8)	<0.0001
Medically attended LRTI of any cause‡§	149 (19%)	191 (12%)	35.4% (21.5-46.9)	<0.0001
Hospital admission for respiratory illness of any cause‡§	51 (6%)	57 (4%)	43.8% (18.8-61.1)	0.0022

	Placebo group (n=786)			Nirsevimab group (n=1564)			Relative risk reduction (95% CI)*
	Number of infants with ≥1 event	Number of events	Number of events per 100 infants (95% CI)	Number of infants with ≥1 event	Number of events	Number of events per 100 infants (95% CI)	
Any antibiotic prescription	157 (20%)	269	34.6 (29.0-41.2)	258 (16%)	409	26.4 (22.8-30.6)	23.6% (3.8-39.3)
Outpatient visits for LRTI	133 (17%)	219	28.1 (23.5-33.8)	171 (11%)	253	16.3 (13.9-19.3)	41.9% (25.7-54.6)

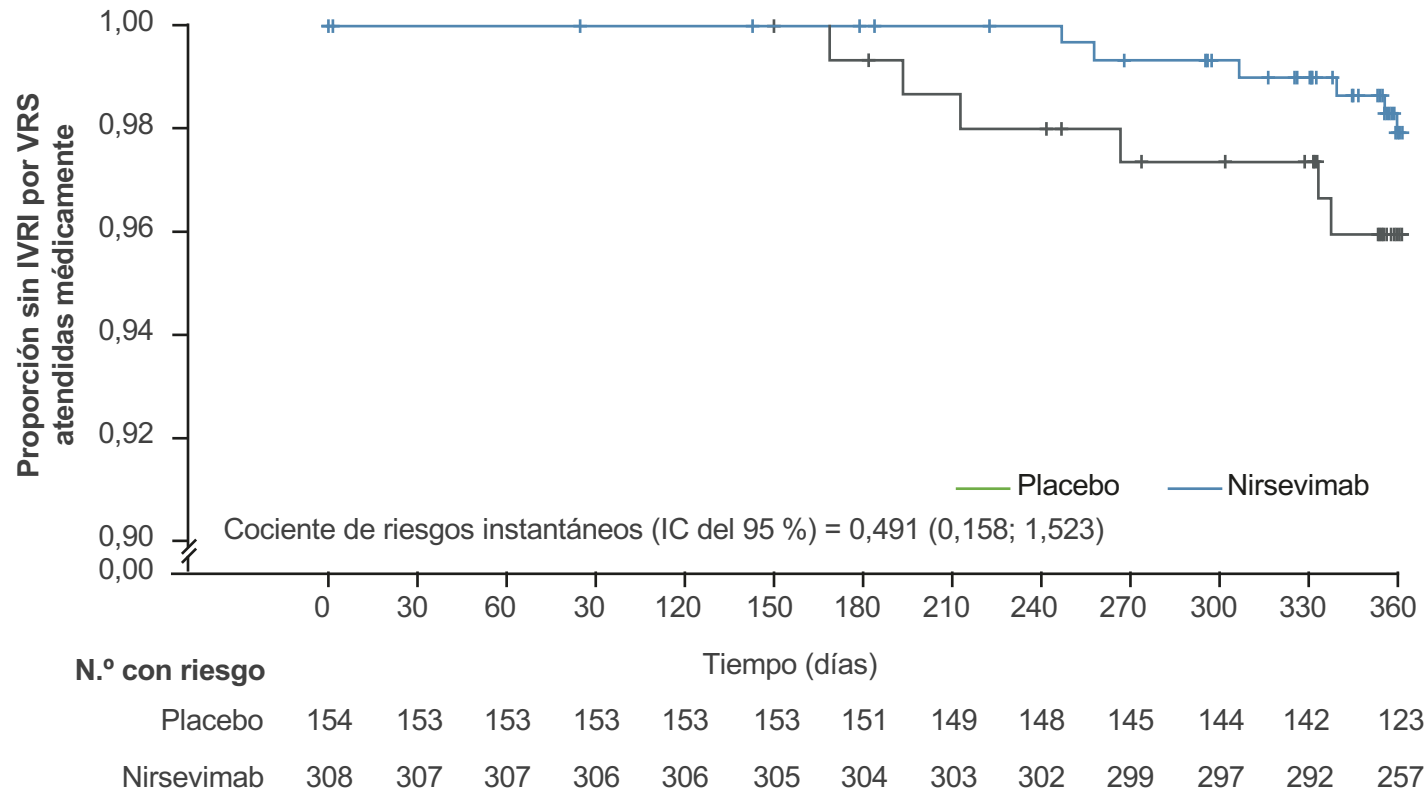
↓ reducción de recursos hospitalarios, visitas ambulatorias y uso de antibioticos

E. Simoes et al. The Lancet 2023. [https://doi.org/10.1016/S2352-4642\(22\)00321-2](https://doi.org/10.1016/S2352-4642(22)00321-2)



Sudáfrica: inicio tardío de la temporada de VRS

Tiempo hasta el primer caso de IVRI causada por el VRS atendida médicamente confirmada en Sudáfrica (IDT)



- Los participantes sudafricanos no se expusieron al VRS hasta el D151 debido a la pandemia COVID-19¹.
- Las características diferenciales de los casos en las IVRI por el VRS después del D151 respaldan la **eficacia más allá de los 5 meses**.
- Se produjeron 12 casos hasta un máximo de Día 361:
 - Nirsevimab: 6/308 (1,9 %)
 - Placebo: 6/154 (3,9 %)

Población por IDT: participantes de Sudáfrica. La curva de Kaplan-Meier a partir de un análisis del tiempo hasta la aparición del acontecimiento muestra una estimación de la proporción de participantes sin IVRI asociadas al VRS atendidas médicamente. El cociente de riesgos instantáneos y los IC del 95 % correspondientes se obtuvieron a partir de un modelo de riesgos instantáneos proporcionales. Las marcas de verificación indican los datos censurados. IDT: intención de tratar



The strip contains 12 icons, each with a unique color and design. The icons are arranged in a row, with some overlapping. Each icon includes a name, a small graphic, and a list of associated symptoms or conditions.

- Polio**: A small graphic of a person sitting on the ground, with the text "Polio" and "Paralysis" below it.
- MenACWY**: A small graphic of a person's head and shoulders, with the text "MenACWY" and "Meningitis" below it.
- Varicella**: A small graphic of a person's head and shoulders, with the text "Varicella" and "Chickenpox" below it.
- Polio**: A small graphic of a person sitting on the ground, with the text "Polio" and "Paralysis" below it.
- MenACWY**: A small graphic of a person's head and shoulders, with the text "MenACWY" and "Meningitis" below it.
- Varicella**: A small graphic of a person's head and shoulders, with the text "Varicella" and "Chickenpox" below it.
- Polio**: A small graphic of a person sitting on the ground, with the text "Polio" and "Paralysis" below it.
- MenACWY**: A small graphic of a person's head and shoulders, with the text "MenACWY" and "Meningitis" below it.
- Varicella**: A small graphic of a person's head and shoulders, with the text "Varicella" and "Chickenpox" below it.
- Polio**: A small graphic of a person sitting on the ground, with the text "Polio" and "Paralysis" below it.
- MenACWY**: A small graphic of a person's head and shoulders, with the text "MenACWY" and "Meningitis" below it.
- Varicella**: A small graphic of a person's head and shoulders, with the text "Varicella" and "Chickenpox" below it.

Beyfortus



nirsevimab

Table of contents

- Overview
- Authorisation details
- Product information
- Assessment history



AUTHORISED

This medicine is authorised for use in the European Union.



XIV JORNADAS DE
VACUNAS AEP
OURENSE, 14 Y 15 DE ABRIL DE 2023



Virus respiratorio sincitial:

Se recomienda nirsevimab (anticuerpo anti-VRS) en **todos los recién nacidos y lactantes menores de seis meses y su administración anual a niños menores de dos años con enfermedades subyacentes** que aumenten el riesgo de infección grave por VRS.



GALICIA APRUEBA LA PROFILAXIS FRENTE AL VRS Y LA VACUNACIÓN FRENTE AL ROTAVIRUS

16 marzo 2023

Fuente: Elaboración propia a partir de varias fuentes

 Versión para imprimir

 Share

 Twittear

Fecha de actualización: 17 de marzo de 2023



ÚLTIMA HORA

-oOo-

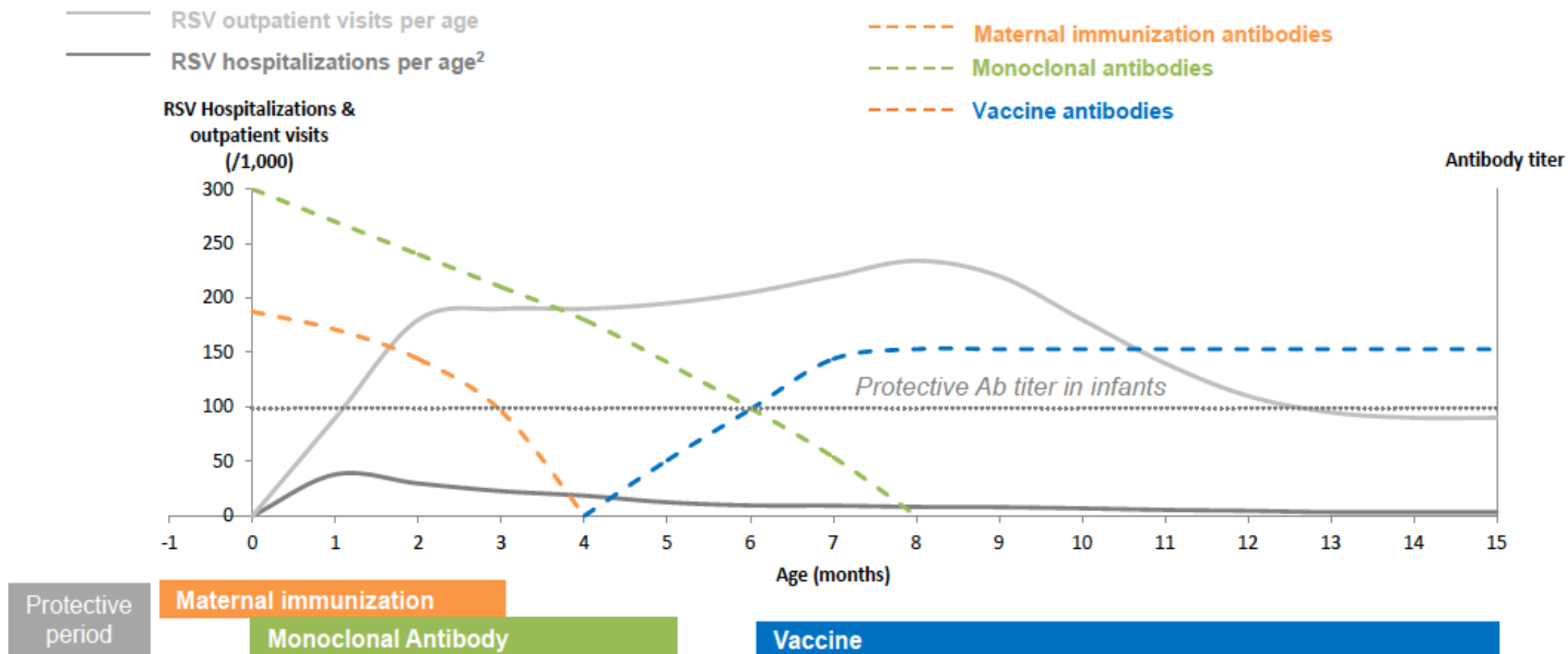
Adenda, 17 de marzo de 2023. La directora general de Salud Pública de la Comunidad de Madrid , Elena Andradás, y el consejero de Sanidad de Cataluña , Manel Balcells, han anunciado que incorporarán próximamente la inmunización frente al VRS en el calendario de inmunizaciones infantiles de sus respectivos territorios.

-oOo-

<https://vacunas.aep.org/profesionales/noticias/galicia-aprueba-nirsevimab-y-vacuna-rotavirus>



Estrategias de inmunización del lactante



1. (Hall, 2009)

2. Stockman, 2012; Hall 2013

35

Vacunación del lactante 6 meses - 5 años



VACUNAS ATENUADAS

Intranasal

Segura

Inmunidad celular/humoral/mucosal

MV-012-968 (Meissa)

AttenuBlock®

Alta expresión de F, baja de G, sin SH

Fase 1

Niños sanos 15 y 59 meses seropositivos
(finalizada. Bien tolerada,
estimulo potente IgA mucosal específica)

Niños 6-24 meses sanos seronegativos VRS
(reclutando)

VAD00001 (Sanofi)

Fase 2

Niños 6-18 meses sanos
seronegativos y seropositivos
(reclutando)

**RSV ΔNS2/Δ1313/I1314L, RSV
6120/ΔNS2/1030s, RSV 276 (NIAID)**

Fase 1-2

Niños 6-24 meses seronegativos
(reclutando)

Billard MN, Bont LJ. Live-attenuated Respiratory Syncytial Virus Vaccines: Time for the Next Step. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Mar 1; 203(5): 538–539
Karron RA, et al. Live-attenuated Vaccines Prevent Respiratory Syncytial Virus-associated Illness in Young Children. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Mar 1; 203(5): 594–603

[https://www.niaid.nih.gov/resources/rsuvaccine-and-mab-snapshots/](https://www.niaid.nih.gov/resources/rsuvaccine-and-mab-snapshots)

XIV JORNADAS DE
VACUNAS **AEP**
OURENSE, 14 Y 15 DE ABRIL DE 2023

Vacunación del lactante 6 meses - 5 años



VACUNAS ATENUADAS

Intranasal

Segura

Inmunidad celular/humoral/mucosal



VACUNA RECOMBINANTE

Vector viral no recombinante

No interferencia con Ac.maternos

Potencial de desarrollar inmunidad antivectorial

Billard MN, Bont LJ. Live-attenuated Respiratory Syncytial Virus Vaccines: Time for the Next Step. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Mar 1; 203(5): 538–539
Karron RA, et al. Live-attenuated Vaccines Prevent Respiratory Syncytial Virus-associated Illness in Young Children. Am J Respir Crit Care Med. 2021 Mar 1; 203(5): 594–603

<https://www.path.org/resources/rsuvaccine-and-mab-snapshot/>



XIV JORNADAS DE
VACUNAS AEP
OURENSE, 14 Y 15 DE ABRIL DE 2023



Vacunación del adulto >60 años

ENSAYOS EN FASE 3 (PreF)

Vacunas proteicas con adyuvante potentes, vectorizadas o vacunas de ARNm

GSK

RSVpreF/AS01

(Estudio AReSVi 006)

Pfizer

RSVpreF

(Estudio RENOIR)

Janssen (Johnson & Johnson)

RSVpreF/Ad26

(Estudio EVERGREEN)

Moderna

mRNA-1345/nanopartícula

(Estudio ConquerRSV)

GSK

RSVpreF/AS01

(Estudio AReSVi 006)

Estudio fase III,
multinacional,
observador ciego,
aleatorizado,
controlado con placebo

25.000 participantes de
17 países (*España)

Aleatorizados (1:1)

Periodo de seguimiento
6,7 meses de media.

ORIGINAL ARTICLE FREE PREVIEW

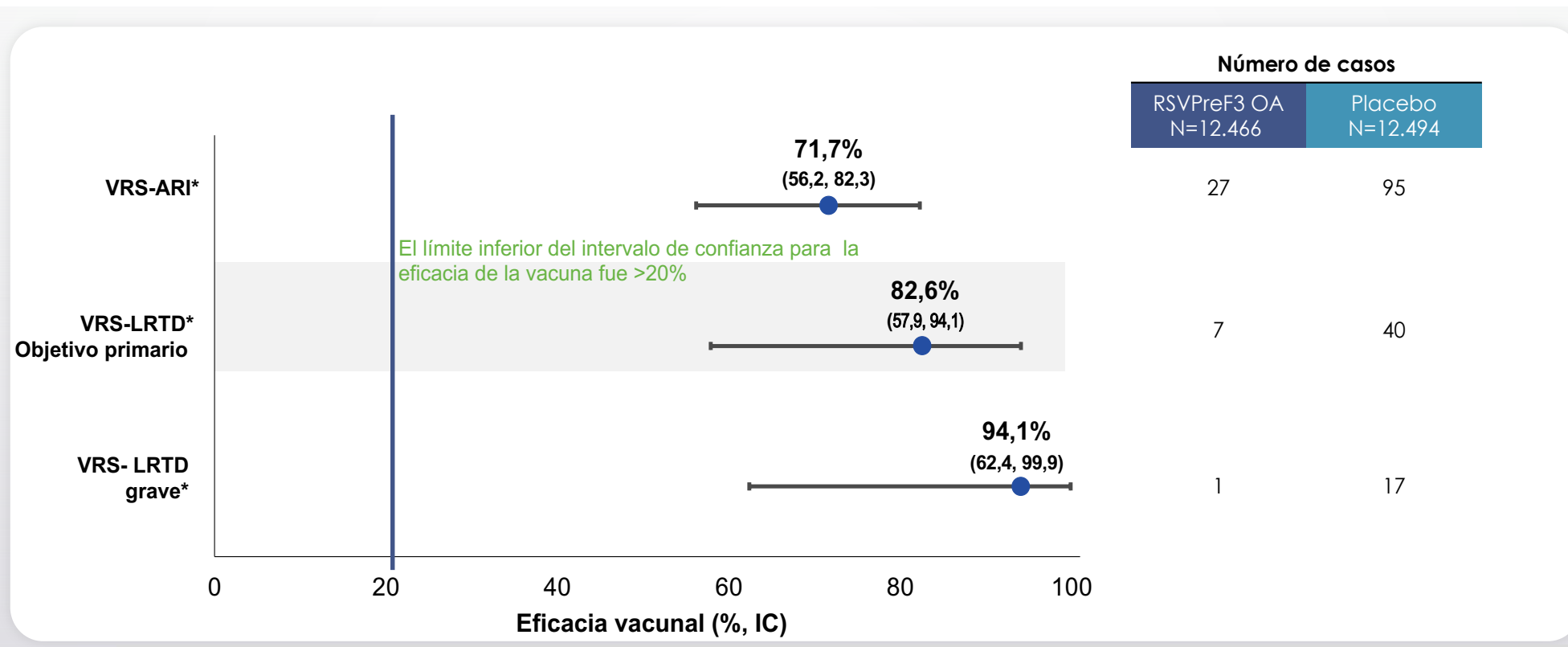
Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults

Alberto Papi, M.D., Michael G. Ison, M.D., Joanne M. Langley, M.D., Dong-Gun Lee, M.D., Ph.D., Isabel Leroux-Roels, M.D., Ph.D., Federico Martinon-Torres, M.D., Ph.D., Tino F. Schwarz, M.D., Ph.D., Richard N. van Zyl-Smit, M.D., Ph.D., Laura Campora, M.D., Nancy Dezutter, Ph.D., Nathalie de Schrevel, Ph.D., Laurence Fissette, M.S., et al., for the AReSVi-006 Study Group*

February 16, 2023

N Engl J Med 2023; 388:595-608

DOI: 10.1056/NEJMoa2209604



Eficacia global 82,6% (IC 96,95% 57,9-94,1); alcanzándose el objetivo primario del estudio

OURENSE, 14 Y 15 DE ABRIL DE 2023

GSK

RSVpreF/AS01

(Estudio AReSVi 006)

ORIGINAL ARTICLE FREE PREVIEW

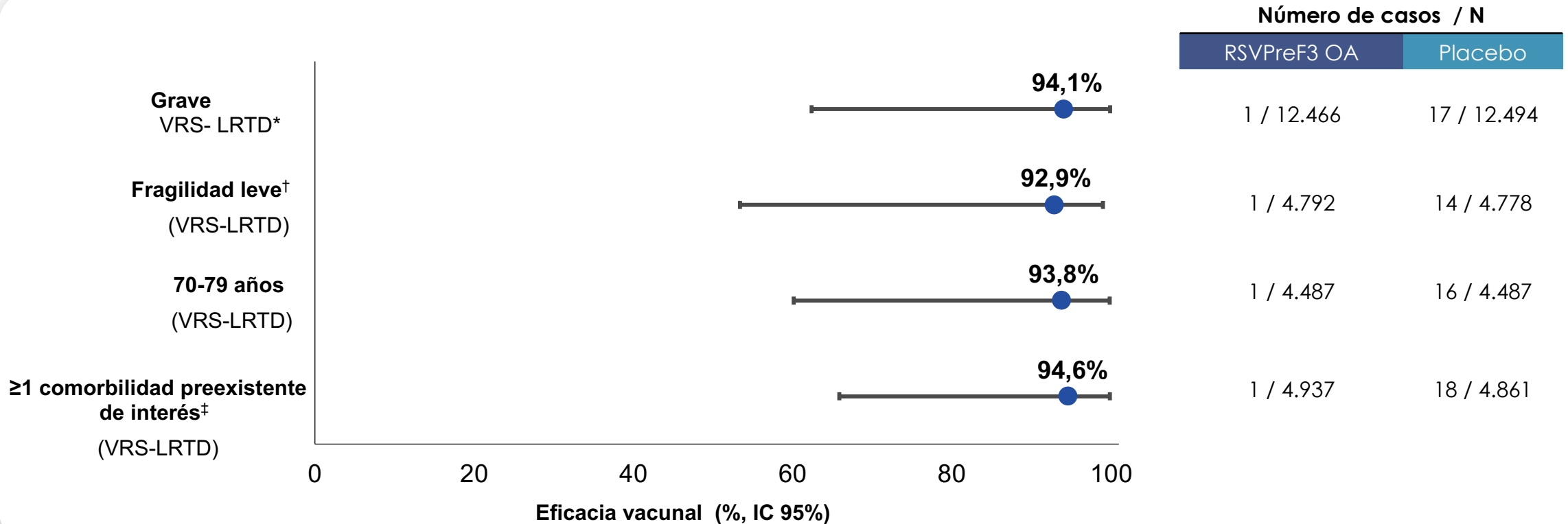
Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults

Alberto Papi, M.D., Michael G. Ison, M.D., Joanne M. Langley, M.D., Dong-Gun Lee, M.D., Ph.D., Isabel Leroux-Roels, M.D., Ph.D., Federico Martinon-Torres, M.D., Ph.D., Tino F. Schwarz, M.D., Ph.D., Richard N. van Zyl-Smit, M.D., Ph.D., Laura Campora, M.D., Nancy Dezutter, Ph.D., Nathalie de Schrevel, Ph.D., Laurence Fissette, M.S., et al., for the AReSVi-006 Study Group*

February 16, 2023

N Engl J Med 2023; 388:595-608

DOI: 10.1056/NEJMoa2209604



Eficacia alta y consistente frente a la enfermedad grave por VRS y en adultos mayores



Pfizer

RSVpreF

(Estudio RENOIR)

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults

E.E. Walsh, G. Pérez Marc, A.M. Zareba, A.R. Falsey, Q. Jiang, M. Patton, F.P. Polack, C. Llapur, P.A. Doreski, K. Ilango, M. Rämets, Y. Fukushima, N. Hussen, L.J. Bont, J. Cardona, E. DeHaan, G. Castillo Villa, M. Ingilizova, D. Eiras, T. Mikati, R.N. Shah, K. Schneider, D. Cooper, K. Koury, M.-M. Lino, A.S. Anderson, K.U. Jansen, K.A. Swanson, A. Gurtman, W.C. Gruber, and B. Schmoele-Thoma, for the RENOIR Clinical Trial Group*

Estudio fase III, multinacional, doble ciego, aleatorizado, controlado con placebo

34.000 participantes de ≥ 60 años, que recibieron de forma aleatorizada (1:1) una dosis de 120 μg de RSVpreF o placebo.

Resultados:

- **Eficacia vacunal del 66,7%** (IC 96,66%: 28,8%-85,8%) para la **prevención de infecciones del tracto respiratorio inferior asociadas al VRS con ≥ 2 síntomas**
- **Eficacia vacunal del 85,7%** (IC 96,66%: 32,0%-98,7%) en la **prevención de la enfermedad más grave, definida por la presencia de ≥ 3 síntomas asociados con el VRS**
- La vacuna fue bien tolerada, **sin problemas de seguridad**

N Engl J Med. 2023 Apr 5. doi: 10.1056/NEJMoa2213836. Online ahead of print.



Janssen (Johnson & Johnson)

RSVpreF/Ad26

(Estudio EVERGREEN)

LB14. Efficacy and Immunogenicity of an Ad26.RSV.preF-based Vaccine in the Prevention of RT-PCR-confirmed RSV-mediated Lower Respiratory Tract Disease in Adults Aged ≥ 65 Years: A Randomized, Placebo-controlled, Phase 2b Study

Methods. CYPRESS (NCT03982199) is a randomized, double-blind, placebo-controlled Phase 2b trial. Adults ≥ 65 years of age were randomized 1:1 prior to the RSV season to receive an Ad26.RSV.preF-based vaccine or placebo. Symptoms of acute respiratory infection (ARI) were collected through an RSV-specific patient-reported Respiratory Infection Intensity and Impact Questionnaire (RiiQ) and/or by a clinician assessment until the end of the RSV season. The primary endpoint was the first occurrence of RT-PCR-confirmed RSV-mediated LRTD according to any of 3 case definitions: (1) ≥ 3 symptoms of lower respiratory tract infection (LRTI), (2) ≥ 2 symptoms of LRTI, or (3) ≥ 2 symptoms of LRTI or ≥ 1 symptom of LRTI with ≥ 1 systemic symptom. The secondary endpoint was the first occurrence of any RT-PCR-confirmed RSV-mediated ARI. Immunogenicity assessments were performed in a subset of approximately 200 participants.

Results. A total of 5782 participants (2891 in each study arm) received study treatment (92.5% white, 57.7% female, median age 71 years). Vaccine efficacy was 80% (94.2% CI, 52.2–92.9%), 75% (50.1–88.5%), and 69.8% (43.7–84.7%) for case definition 1, 2, and 3, respectively (all P values < 0.001). Efficacy for any RSV-mediated ARI was 69.8% (95% CI, 42.7–85.1%). In the vaccine arm of the immunogenicity subset, geometric mean fold increase in antibody titers 14 days after vaccination was 13.5 for RSV neutralizing antibodies and 8.6 for RSV prefusion F-specific binding antibodies. Median frequency of RSV-F-specific INF γ T-cells increased from 34 to 444 SFC/10⁶ PBMC 14 days after vaccination in the vaccine arm; no relevant changes were observed in the placebo arm.



Janssen Announces Start of Phase 3 Trial for Investigational Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine in Older Adults

Positive Phase 2b data supporting further evaluation will be presented at IDWeek 2021

RARITAN, N.J., September 29, 2021 – The Janssen Pharmaceutical Companies of Johnson & Johnson today announced the initiation of its Phase 3 EVERGREEN study. The study will evaluate the efficacy, safety and immunogenicity of Janssen's investigational adult vaccine against lower respiratory tract disease (LRTD) caused by respiratory syncytial virus (RSV), when compared with placebo in approximately 23,000 adults aged 60 years and older throughout North America and a selection of countries across Europe, Asia and the Southern Hemisphere.

The EVERGREEN study was initiated based on positive results from the Phase 2b CYPRESS study, the first large study evaluating the efficacy and safety of Janssen's investigational RSV vaccine against RSV-associated LRTD in vaccinated adults aged 65 and older in the United States.

Efficacy and immunogenicity data from the Phase 2b CYPRESS study will be presented at the virtual IDWeek 2021 taking place from September 29 – October 3 (Abstract #1106286).

“Positive data from our first RSV vaccine efficacy study and the initiation of the Phase 3 EVERGREEN study are crucial milestones in the clinical development of our investigational RSV adult vaccine, which has the potential to safely and effectively prevent lower respiratory tract disease caused by RSV in older adults,” says Penny Heaton, M.D., Global Therapeutic Area Head, Vaccines, Janssen Research & Development, LLC. “With no vaccine or broadly-indicated antiviral treatment available, preventive solutions to address the significant morbidity and mortality in older adults caused by RSV have long been an unmet need.”

<https://www.jnj.com/janssen-announces-start-of-phase-3-trial-for-investigational-respiratory-syncytial-virus-rsv-vaccine-in-older-adults>



XIV JORNADAS DE
VACUNAS AEP
OURENSE, 14 Y 15 DE ABRIL DE 2023



Moderna

mRNA-1345/nanopartícula

(Estudio ConquerRSV)

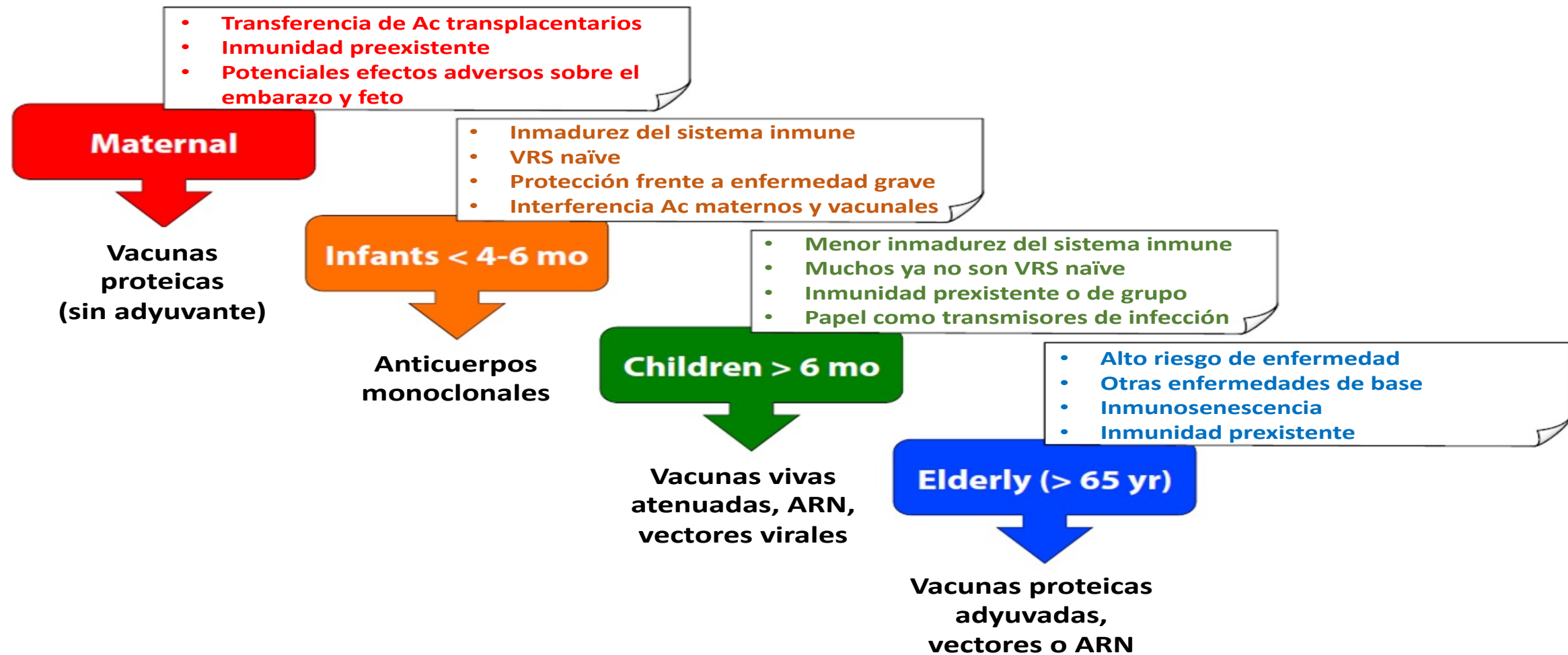


- Ensayo clínico fase III pivotal
- Ensayo aleatorio, doble ciego y controlado con placebo, 37.000 adultos >60 años de 22 países.
- La vacuna consiste en una molécula de ARN que codifica la proteína de prefusión F estabilizada y envuelta en una cubierta lipídica (Vacuna de ARN mensajero (mRNA-1345))
- **Eficacia frente a infecciones respiratorias del tracto respiratorio inferior del 83.7% (IC 95%: 66.1-92.2).**
- Seguridad: buena tolerancia sin ningún signo de alarma.

<https://investors.modernatx.com/news/news-details/2022/Moderna-Initiates-Phase-3-Portion-of-Pivotal-Trial-for-mRNA-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-Vaccine-Candidate-Following-Independent-Safety-Review-of-Interim-Data/default.aspx>



Estrategias preventivas frente al VRS



Modificado de Mejias A et al. The journey to a respiratory syncytial virus Vaccine. Ann Allergy Asthma Immunol 125 (2020) 36e46. <https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.03.017>



