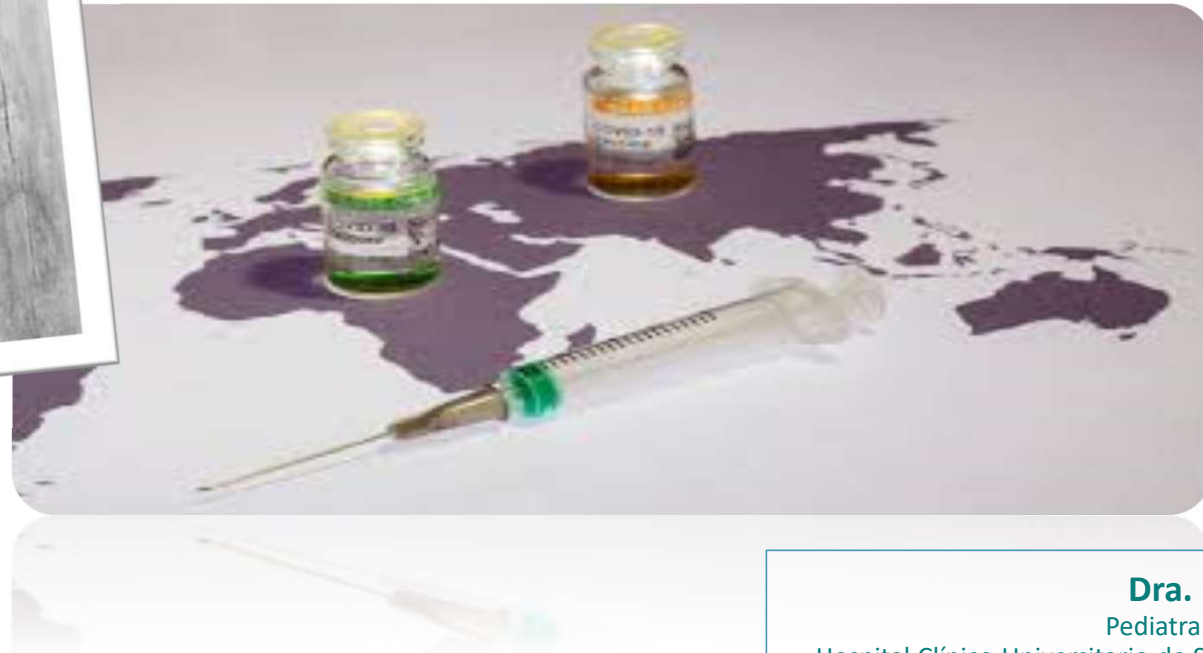


Toc, toc... ¿quién viene?



Dra. Irene Rivero Calle
Pediatra. Miembro del CAV-AEP
Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela
Miembro del Grupo GENVIP

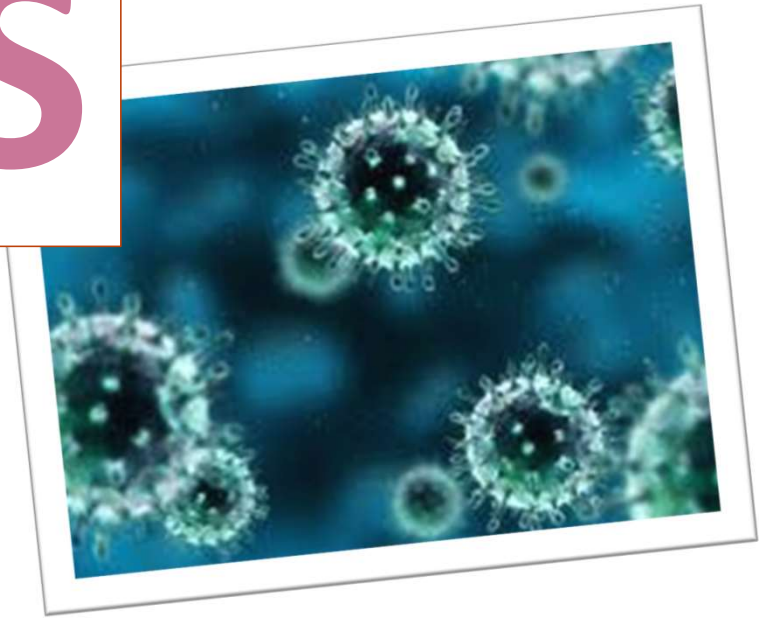


DECLARACIÓN DE POTENCIALES CONFLICTOS DE INTERÉS

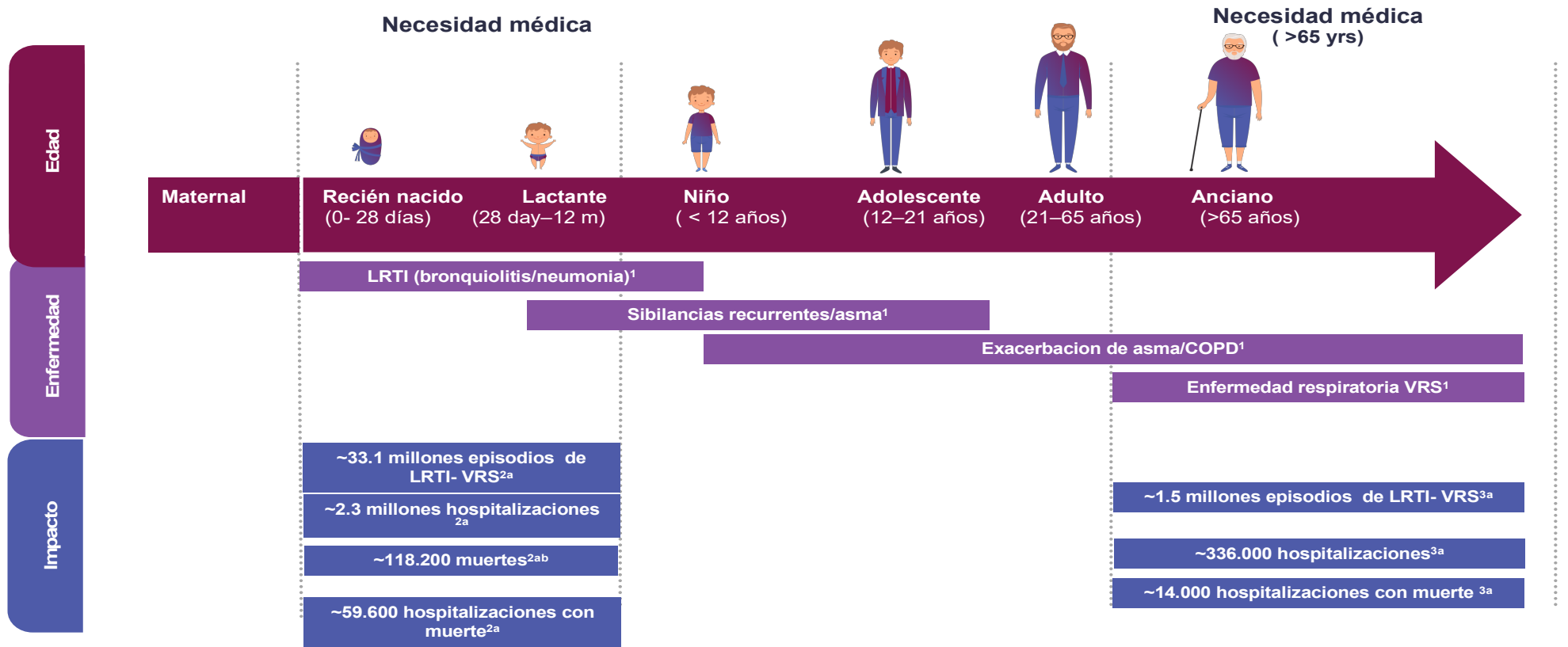
- Relativas a esta presentación existen las siguientes relaciones que podrían ser percibidas como potenciales conflictos de intereses:
 - He recibido honorarios por conferencias de MSD, GSK, Sanofi y Pfizer.
 - He recibido becas/ayudas de investigación de Sanofi Pasteur, MSD, Novartis y Pfizer.
 - He recibido honorarios por consultorías para Pfizer, MSD, Sanofi y GSK
 - He participado como subinvestigador en ensayos clínicos de vacunas de Ablynx, Abbot, Seqirus, Sanofi Pasteur MSD, Sanofi Pasteur, Cubist, Wyeth, Merck, Pfizer, Roche, Regeneron, Jansen, Medimmune, Novavax, Novartis y GSK.
 - Pertenezco a la JD del CAV-AEP



VRS



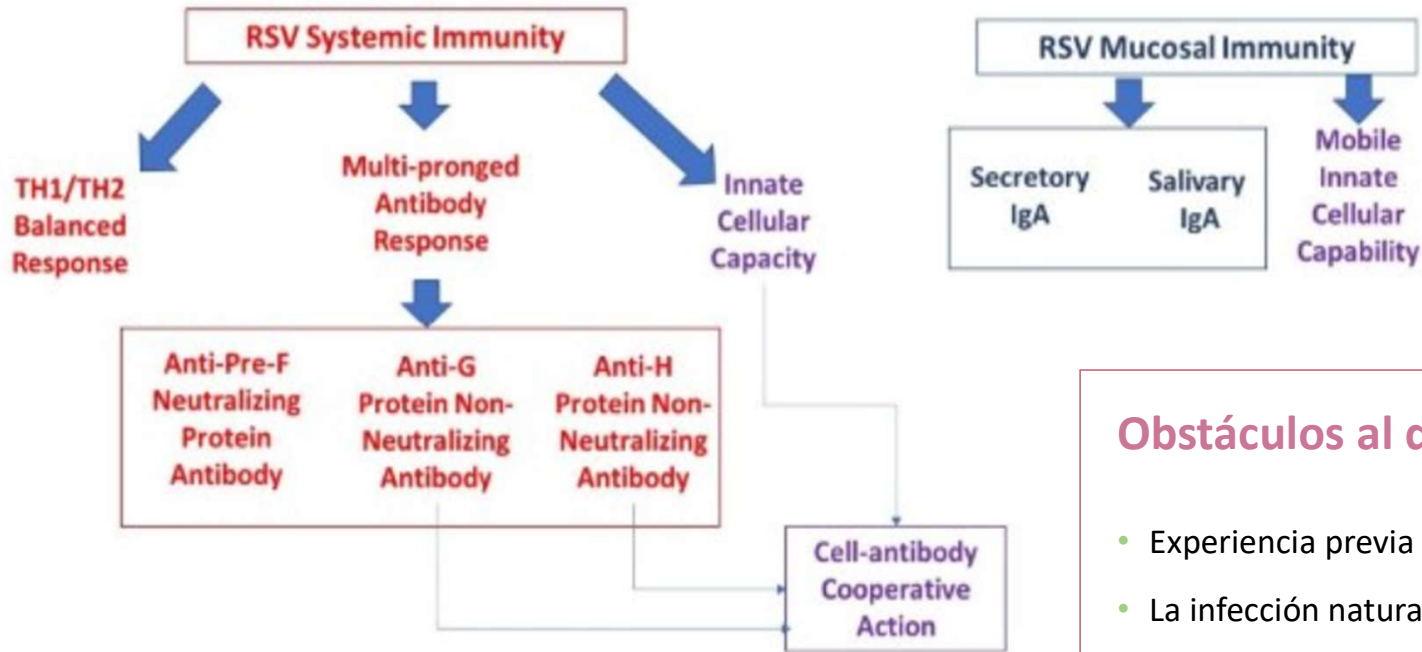
El VRS causa infecciones más graves en los extremos de la vida¹⁻³



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>



La vacuna frente a VRS ideal



- ### Obstáculos al desarrollo de una vacuna
- Experiencia previa
 - La infección natural no protege frente a la reinfección
 - No hay correlatos de protección

<https://www.childrensmemory.org/health-care-providers/providers/connect-with-childrens-mercy/newsletter-the-link/wide-world-of-vaccines-september-2019/>

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



RSV Vaccine and mAb Snapshot

TARGET INDICATION: P = PEDIATRIC M = MATERNAL E = ELDERLY

	PRECLINICAL	PHASE 1	PHASE 2	PHASE 3	MARKET APPROVED
LIVE-ATTENUATED/CHIMERIC	LID/NIAID/NIH PIV1-3/RSV	LID/NIAID/NIH RSV	Codagenix, LID/NIAID/NIH RSV Pontificia Universidad Catolica de Chile BCG/RSV	Intravacc RSV-ΔG Meissa Vaccines RSV Sanofi, LID/NIAID/NIH RSV	
PROTEIN-BASED • INACTIVATED • PARTICLE • SUBUNIT	Blue Willow Biologics Inactivated RSV Sciogen RSV G Protein University of Saskatchewan RSV F Protein	Georgia State University VLP University of Georgia RSV G Protein DISCONTINUED: • Instituto de Salud Carlos III F Protein	Sanofi E Nanoparticle University of Massachusetts VLP Virometix VLP Moderna P E RNA	Daiichi Sankyo E Protein ? Icosavax VLP Immunovaccine, VIB E RSV SH Protein NIH/ NIAID/VRC E M RSV F Protein Advacne Biotechnology P E RSV G Protein	GlaxoSmithKline E RSV F Protein GlaxoSmithKline M RSV F Protein Pfizer M RSV F Protein Pfizer E RSV F Protein
NUCLEIC ACID	CureVac RNA				
RECOMBINANT VECTORS	BravoVax Adenovirus GlaxoSmithKline P Adenovirus Vaxart E Adenovirus			Bavarian Nordic E MVA Janssen Pharmaceutical P Adenovirus	Janssen Pharmaceutical E Adenovirus
IMMUNO-PROPHYLAXIS	Aridis Anti-F mAb UCAB, mAbXience Anti-F mAb	Gates MRI Anti-F mAb Pontificia Universidad Catolica de Chile Anti-N mAb			Astra Zeneca, Sanofi P Anti-F mAb Merck P Anti-F mAb Astra Zeneca P Synagis

UPDATED: September 28, 2021

Indicates Change

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



XIII JORNADAS DE VACUNAS | AEP | LEÓN, 1 Y 2 DE ABRIL DE 2022 | vacunas.aep.org

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 **disminuyeron 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)

Domachowski 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



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 Lofrío



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 50 %)

48,2 % frente hipoxemia grave
44,4 % frente a la hospitalización

SK3888550A (GSK)

RSV MAT 009 (GSK) (NCT04605159)

RSV MAT 012 (NCT04980311)

RSV MAT (NCT05229068)

PF-06928316 (Pfizer)

Estudio MATISSE (NCT04424316)

EMA y FDA solicitaron un estudio de eficacia confirmatoria adicional

Pausado 18 febrero 2022
Suspendido 28 febrero 2022

FDA 2 marzo 2022:
Terapia innovadora

Diapositiva cortesía de Antonio Lofrío



Consideraciones en el lactante <6 meses

Vacunas

Ac. Monoclonales



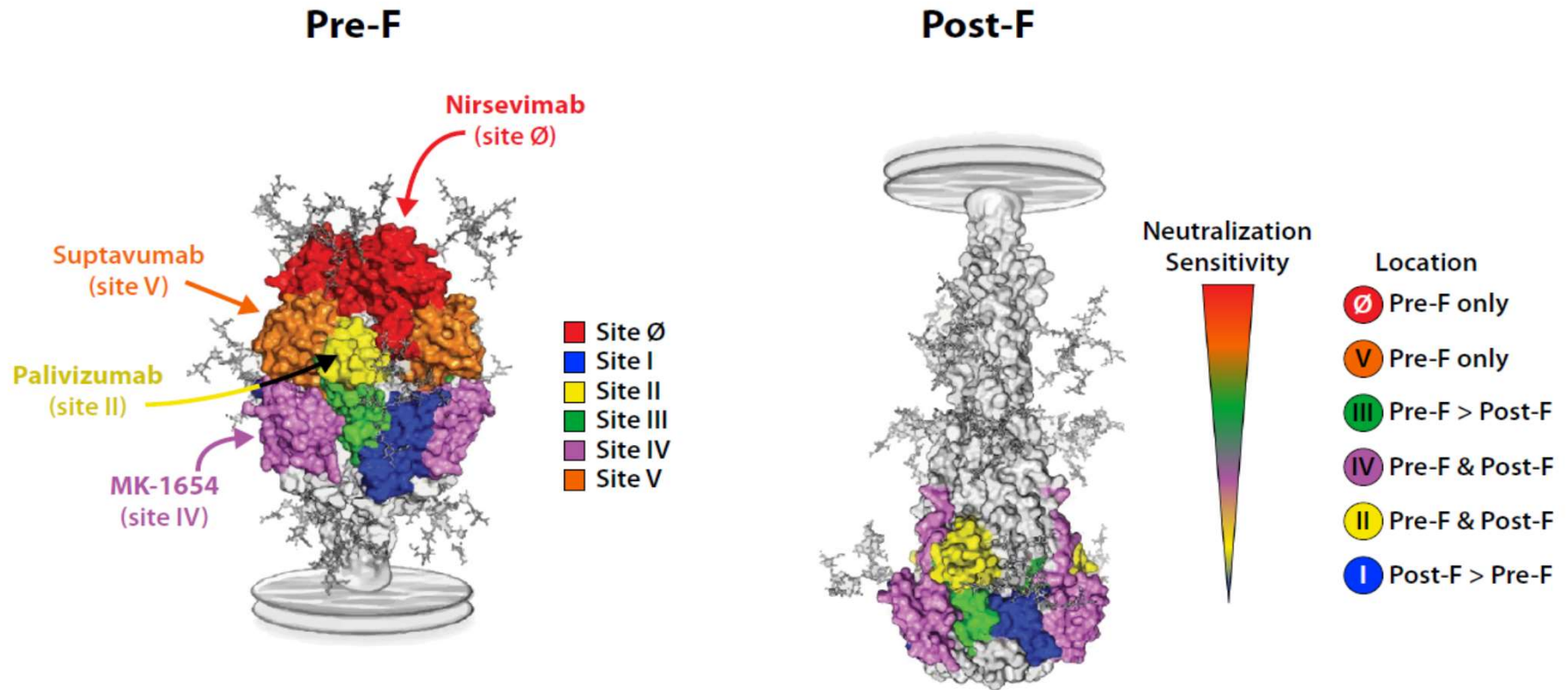
Grupos de riesgo

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)



Epítomos en las formas Pre-F y Post-F



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 <i>(MEDI8897)</i> Astra-Zeneca & Sanofi	63-73 días	50 veces más potente que palivizumab in vitro Reducción carga viral en ratas (> 9 veces que PVZ)	Fase II b/III Fase I: adultos	Prematuros y RN a término	↓78% asistencia médica ↓75 % IRTI por VRS 77% hospitalizaciones por VRS 1 dosis
Clesrovimab <i>(MK-1654)</i> Merck	70-85 días	50 veces más potente que el palivizumab in vitro	Fase I-II a	Prematuros y RN a término	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



PRESS RELEASES • February 17 2022

**Nirsevimab EMA
regulatory submission
accepted under
accelerated assessment
for RSV protection in all
infants**

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.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/>



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
Drysedale et al., *Sci. Transl. Med.* 12, eaax2466 (2020)
Mejias A et al. The journey to a respiratory syncytial virus Vaccine. *Ann Allergy Asthma Immunol* 125 (2020) 36e46
Taveras J, Ramilo O, Mejias A. Preventive Strategies for Respiratory Syncytial Virus Infection in Young Infants. *NeoReviews* (2020); 21(8), e535–e545



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

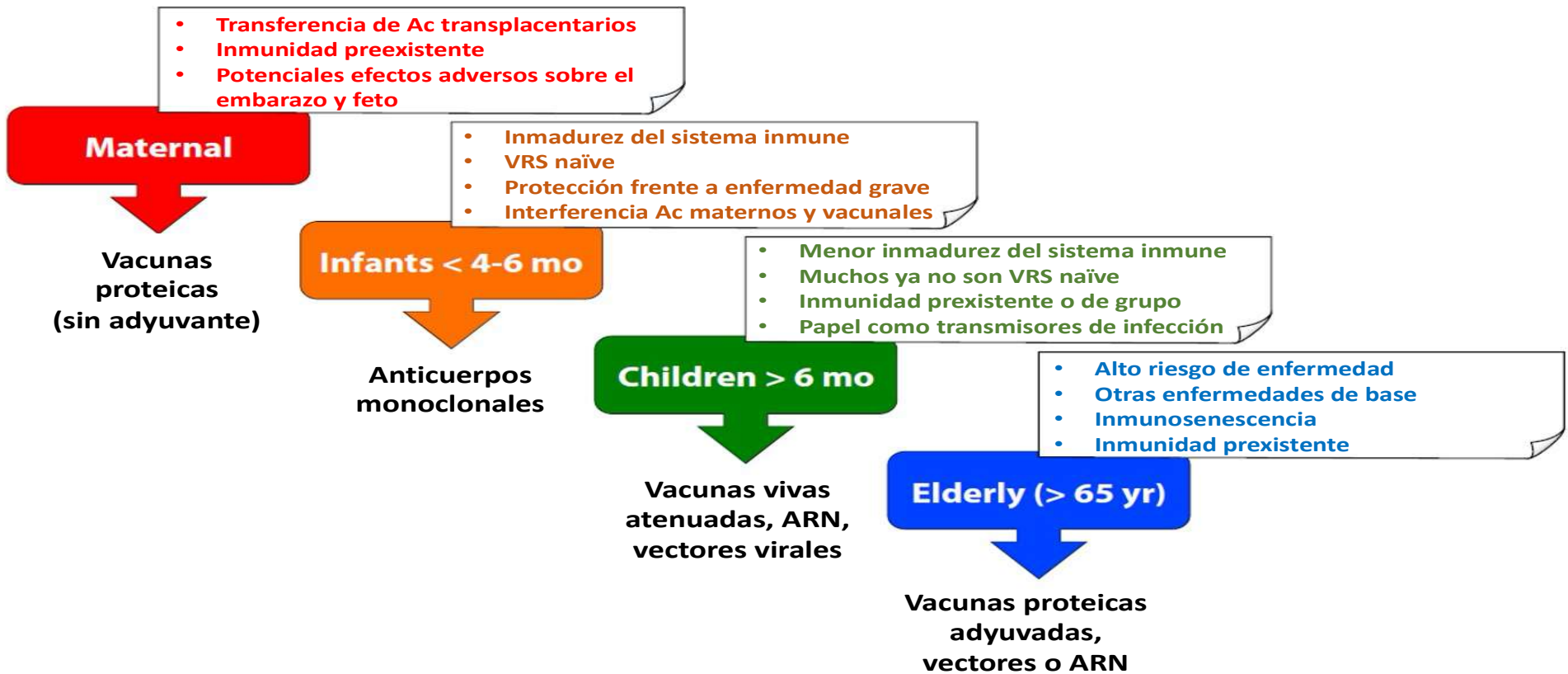
(Estudio ConquerRSV)

Diapositiva cortesía de Antonio Lofrío

Drysdale et al., Sci. Transl. Med. 12, eaax2466 (2020)
Mejias A et al. The journey to a respiratory syncytial virus vaccine. Ann Allergy Asthma Immunol 125 (2020) 36e46



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.anaai.2020.03.017>





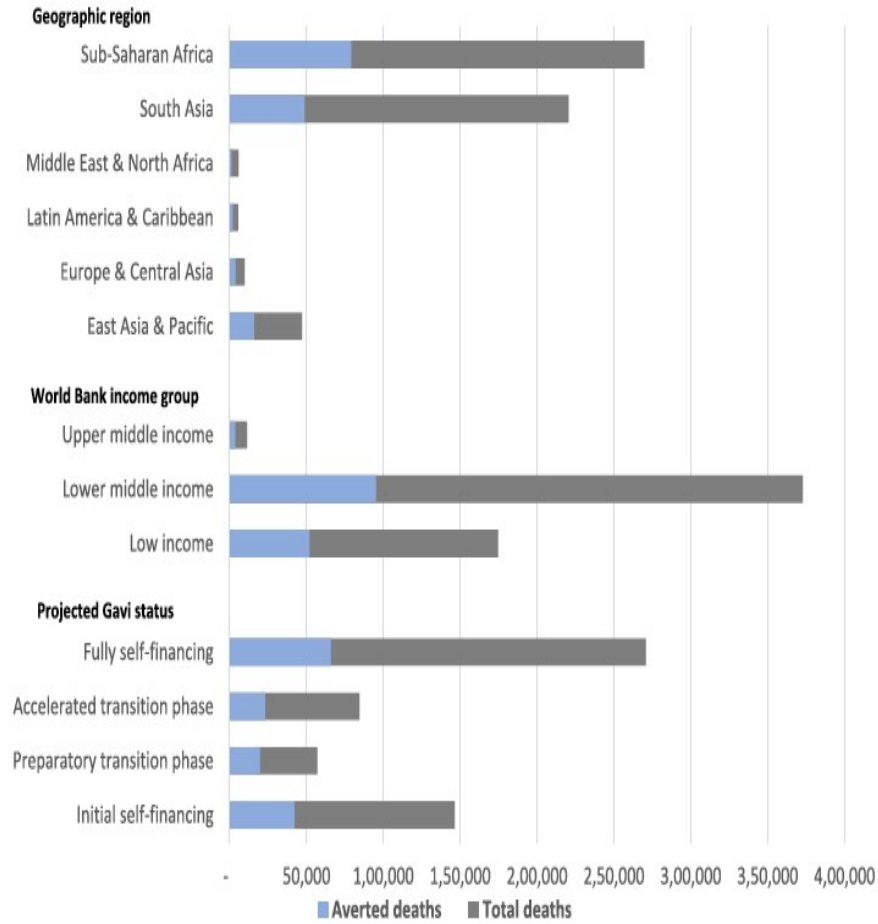
The impact of maternal RSV vaccine to protect infants in Gavi-supported countries: Estimates from two models

Ranju Baral^{a,1,*}, Xiao Li^{b,1}, Lander Willem^b, Marina Antillon^{b,c,d}, Alba Vilajeliu^{e,2}, Mark Jit^{f,g,h}, Philippe Beutels^b, Clint Pecenka^a

^a PATH, PO Box 900922, Seattle, WA, 98109, USA
^b Centre for Health Economics Research & Modelling Infectious Diseases (CHERMID), Vaccine & Infectious Disease Institute, Campus Drie Eiken, Universiteitsplein 1 – 2610, Wilrijk, Belgium
^c University of Basel, Klingelbergstrasse 61, 4056 Basel, Switzerland
^d Swiss Tropical and Public Health Institute, Socinstrasse 57, 4051 Basel, Switzerland
^e Independent consultant, 3073 Cleveland Ave NW, Washington, DC 20008, USA
^f Department of Infectious Disease Epidemiology, London School of Hygiene & Tropical Medicine, Keppel Street, London WC1E 7HT, United Kingdom
^g Modelling and Economics Unit, Public Health England, 61 Colindale Avenue, London NW9 5EQ, United Kingdom
^h School of Public Health, Patrick Manson Building, 7 Sassoon Road, The University of Hong Kong, Hong Kong Special Administrative Region



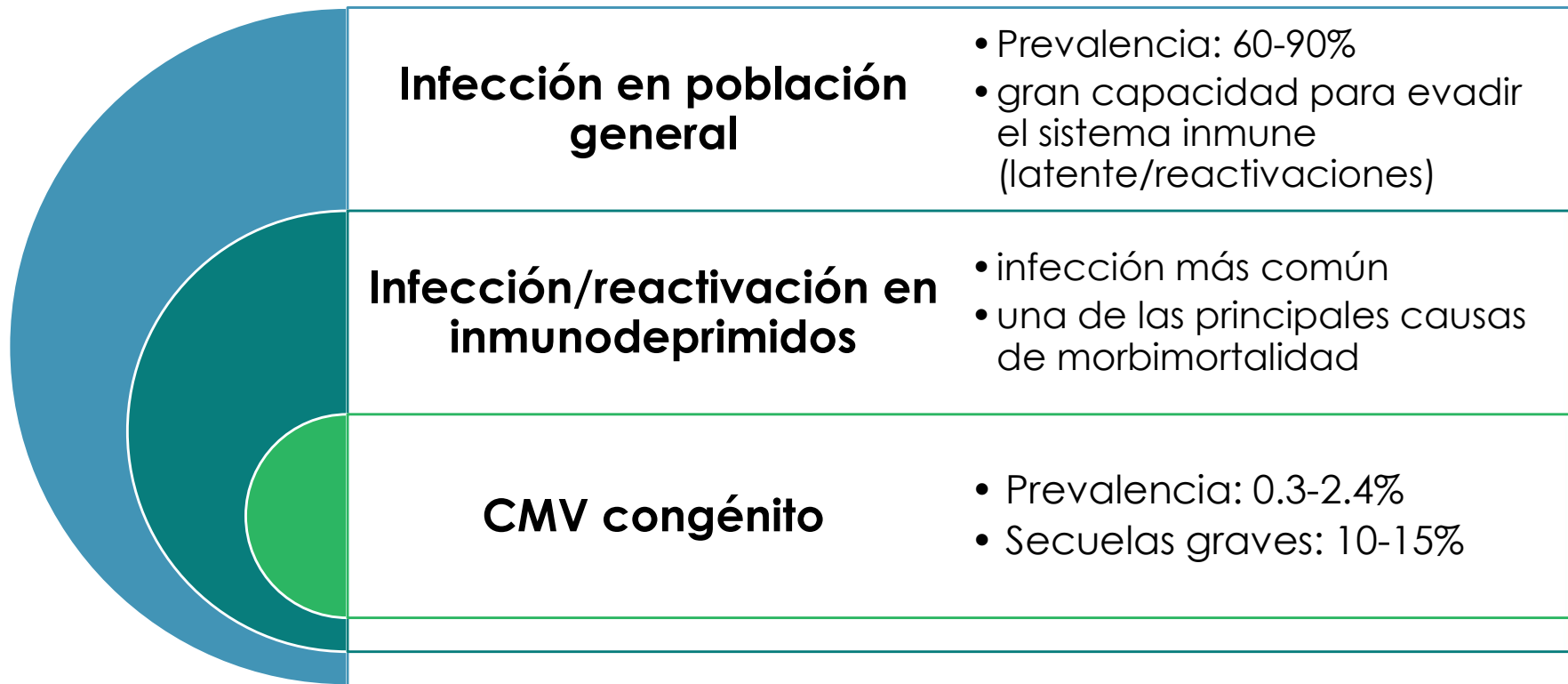
Panel b: Distribution of deaths averted per 100,000 pregnant women vaccinated in year 2035 under baseline scenario (average estimates across two models).



CMV



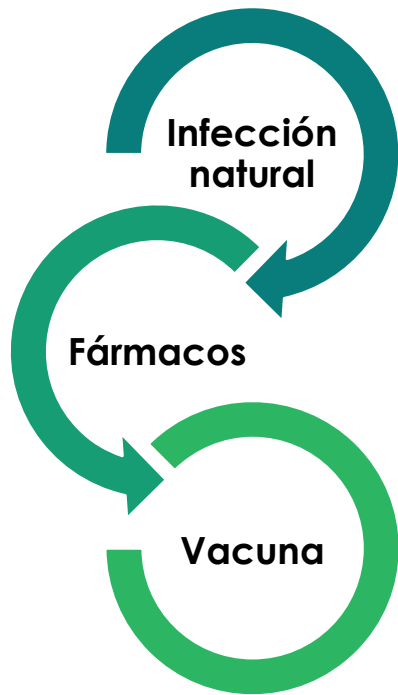
CMV: La dimensión del problema



<https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-49#3>



CMV: La dimensión del problema



la respuesta inmunitaria sólo induce **protección parcial**, es frecuente la **reinfección** y también pueden ocurrir **reactivaciones por el CMV latente**.

La **efectividad** de los fármacos antivirales es **parcial**, aunque parecen reducir las secuelas a medio y largo plazo.
No existe un tratamiento eficaz para evitar la transmisión vertical

- Las vacunas frente al CMV deberían:
- proteger de la primoinfección a los seronegativos,
 - incrementar la respuesta inmune en los sujetos seropositivos

<https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-49#3>



LA VACUNA FRENTE A CMV IDEAL

- Expresar los principales **antígenos y epítomos (gB y CP)** que se han confirmado que inducen una **intensa respuesta humoral** de anticuerpos neutralizantes
- Expresar las **principales dianas (pp65, IE1 y IE2)** que estimulan la **inmunidad celular**
- Presentar un **perfil de seguridad extremo** ya que podría administrarse a las **embarazadas**; y
- Utilizar preferentemente aquella **plataforma vacunal** que permita una **producción escalonada, rápida y de bajo coste** para su **aplicación en cualquier país del mundo**

1. Adler S, et al. Phase 1 Clinical Trial of a Conditionally Replication-Defective Human Cytomegalovirus (CMV) Vaccine in CMV-Seronegative Subjects. J Infect Dis. 2019;220:411-9

2. Esposito S, et al. Prevention of Congenital Cytomegalovirus Infection with Vaccines: State of the Art. Vaccines (Basel). 2021;9:523

3. Permar SR, et al. Advancing our understanding of protective maternal immunity as a guide for development of vaccines to reduce congenital cytomegalovirus infections. J Virol. 2018;92.pii:e00030-18

4. Plotkin SA, Boppa SB. Vaccination against the human cytomegalovirus. Vaccine. 2019;37:7437-42

5. Plotkin SA, et al. The Status of Vaccine Development Against the Human Cytomegalovirus. J Infect Dis. 2020;221(Suppl 1):S113-22

6. Reina J. Estado actual de las vacunas frente a la infección congénita por citomegalovirus: la paradoja de la inmunidad previa. Vacunas 2020;21:111-20

7. Scarpini S, Morigi F, Betti L, Dondi A, Biagi C, Lanari M. Development of a Vaccine against Human Cytomegalovirus: Advances, Barriers, and Implications for the Clinical Practice. Vaccines (Basel). 2021;9:551



ESTRATEGIAS DE VACUNACIÓN FRENTE A CMV



<https://vacunasaep.org/documentos/manual/cap-49#3>

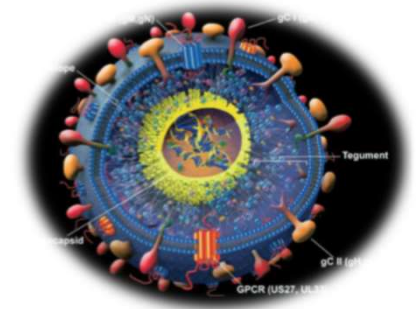


1ª G:

- Años 70. Vacunas de virus vivos atenuados en cultivos de fibroblastos, a partir de la **cepa Towne**
- **Inmunógenas**, pero no eficaces en la prevención de la infección

2ª G:

- **Vacunas recombinantes** que utilizaban, partiendo de la cepa Towne, **vectores** (canarypox) para vehiculizar los genes que codificaban las **proteínas gB o pp65**
- Buen perfil de seguridad pero **muy poco inmunógenas**



3ª G:

- Actualmente **en fase de ensayo clínico**

Wang D, Fu TM. Progress on human cytomegalovirus vaccines for prevention of congenital infection and disease. *Curr Opin Virol.* 2014 Jun;6:13-23
Schleiss MR. Cytomegalovirus vaccines under clinical development. *Journal of Virus Eradication.* 2016;2(4):198-207.



Tras los estudios realizados, sabemos que

la próxima generación de vacunas debe incluir como antígeno la gB/MF59

pero teniendo en cuenta:

- ✓ Es necesario **prolongar la duración** del efecto protector
- ✓ Es necesario **inducir inmunidad celular** (proteína pp65)
- ✓ Uso de adyuvantes, vectores

Wang D, Fu TM. Progress on human cytomegalovirus vaccines for prevention of congenital infection and disease. *Curr Opin Virol.* 2014 Jun;6:13-23
Schleiss MR. Cytomegalovirus vaccines under clinical development. *Journal of Virus Eradication.* 2016;2(4):198-207.



PRODUCTOS EN FASES AVANZADAS

gB/MF69

- **Fase 2**
- buenos resultados de **respuesta humoral y celular** (mujeres sanas CMV+ y receptores de TOS).
- En mujeres posparto: **50% de eficacia** en mujeres negativas y **efecto booster** en la respuesta humoral (Ac neutralizantes) y celular (linfocitos T e interferón gamma) en mujeres positivas
- En adolescentes sanas CMV- **43% reducción incidencia de infección**

ASP0113

- Fase 2. Receptores trasplante renal CMV-/ donante CMV+. Seguridad
- Fase 3. Receptores TPH. **Discontinuado**

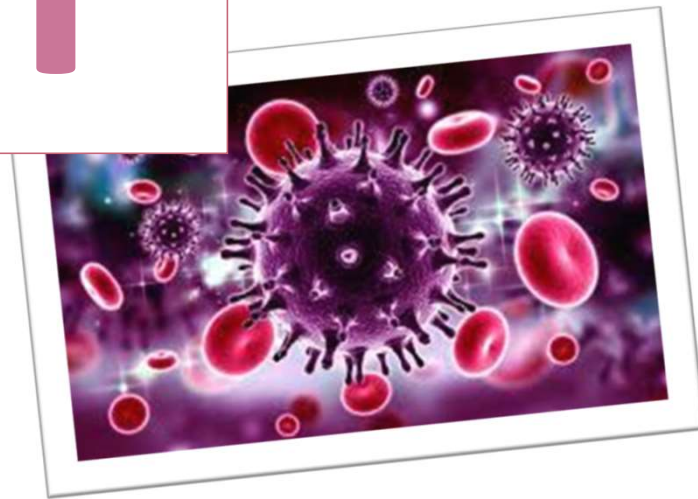
mRNA
1647

- codifica gB y CP
- Fase 1. Adultos. Segura y bien tolerada
- Fase 2. Adultos sanos CMV-/+. Seguridad y eficacia
- **Fase 3. Mujeres en edad fértil. Inicio de reclutamiento Oct 2021**

Adler S, et al. J Infect Dis. 2019;220:411-9; Esposito S, et al. Vaccines (Basel). 2021;9:523; Permar SR, et al. J Virol. 2018;92:pii:e00030-18; Plotkin SA, Boppana SB. Vaccine. 2019;37:7437-42; Plotkin SA, et al. J Infect Dis. 2020;221(Suppl 1):S113-22; Reina J. Vacunas 2020;21:111-20; Scarpini S, et al. Vaccines (Basel). 2021;9:551.

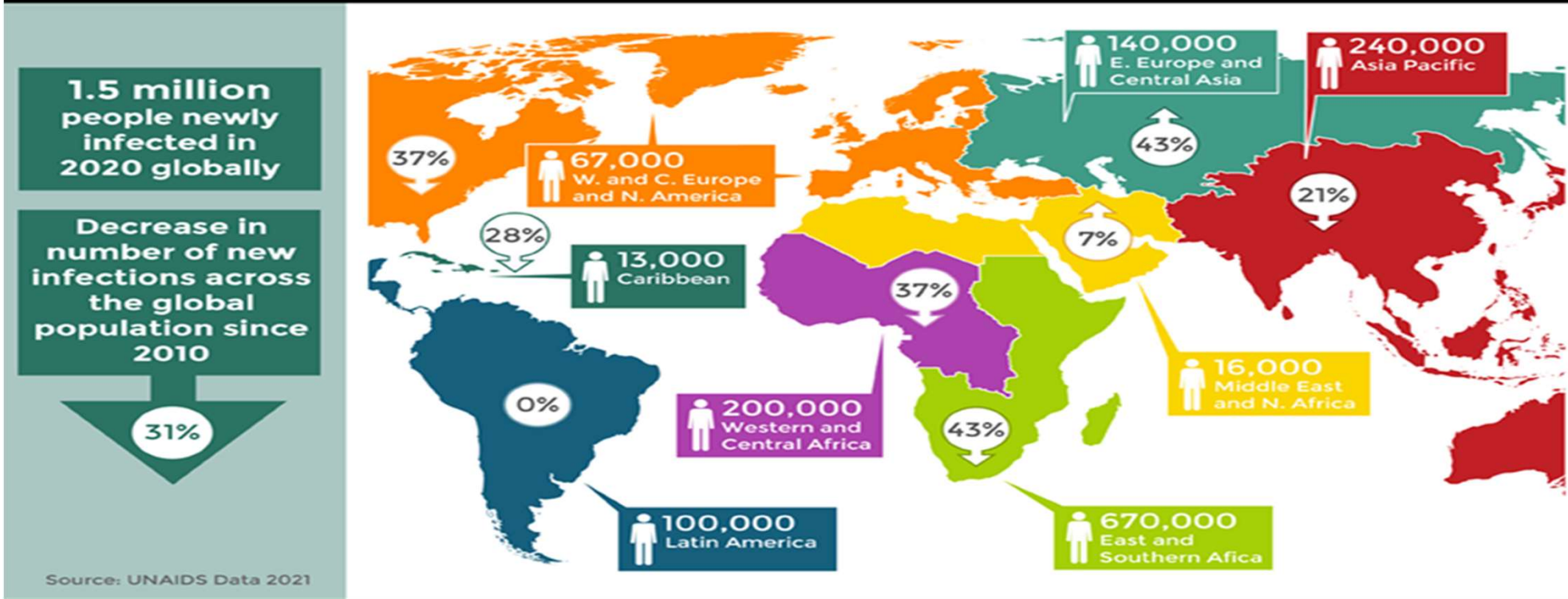


VIH



Carga de enfermedad por VIH

Number of new HIV infections in 2020 and change since 2010

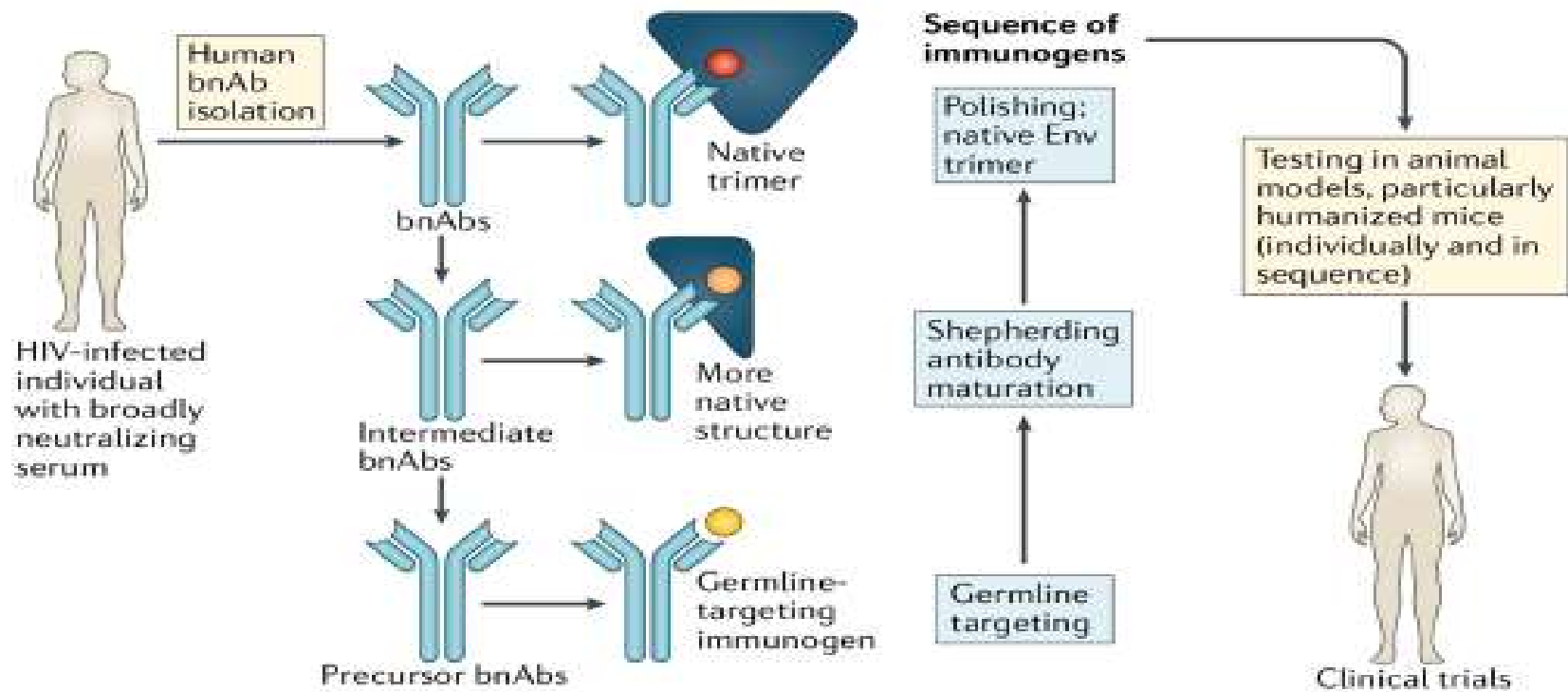


Avert) www.avert.org

XIII JORNADAS DE VACUNAS | AEP | PEP
LEÓN, 1 Y 2 DE ABRIL DE 2022
vacunasaep.org



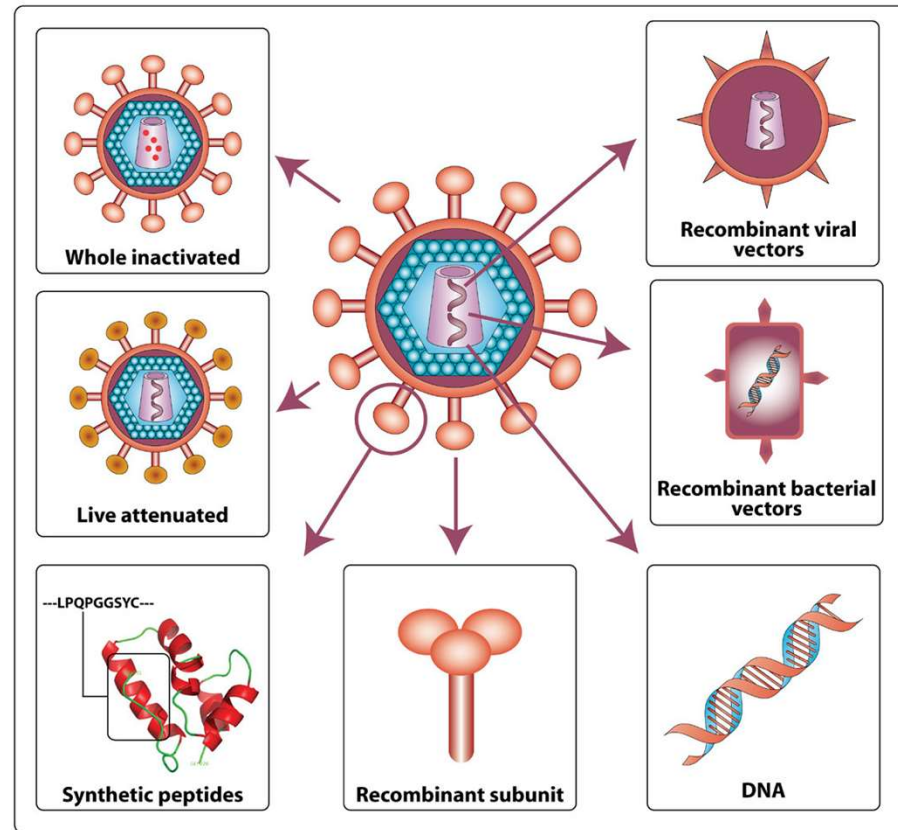
Falsas esperanzas en la carrera por un candidato vacunal



Nat Rev Immunol. Author manuscript; available in PMC 2019 March 20.



ESTRATEGIAS VACUNALES FRENTE AL VIH



https://es.wikipedia.org/wiki/Vacuna_contra_el_VIH#/media/Archivo:Various_approaches_for_HIV_vaccine_development.jpg



Desarrollo de las vacunas frente al VIH

1ª Fase Vacunas inactivadas

(virus completos o subunidades)

- **Inducción de anticuerpos neutralizantes**

2ª Fase Estimulación inmunidad celular

3 estudios en marcha:

- [NCT03060629](#) (estudio Imbokodo, fase 2, mujeres de Sudáfrica).

- [NCT03964415](#) (estudio Mosaico, fase 3, hombres que practican sexo con hombres y transgénero)

[NCT04066881](#) (estudio PrEPVacc, fase 2). Estudio complejo en el que se prueba distintas componentes

3ª Fase "Anticuerpos ampliamente neutralizantes"

+ Células B diana

N Engl J Med. 2021;384:1157-9

Emerg Microbes Infect. 2020;9(1):194-206

<https://vacunasaep.org/profesionales/noticias/vih-avances-en-vacunas>



Table 1. A Selection of Completed and Ongoing HIV Vaccine Trials.*

Features of Trials	RV144	HVTN 702	HVTN 705	HVTN 706	PrEPVacc
Geographic region	Thailand	South Africa	Sub-Saharan Africa	Europe, United States, Latin America	Sub-Saharan Africa
Local trial name		Uhambo	Imbokodo	Mosaico	
Enrollment period	2003–2009	2016–2020	2017–2022	2019–2023	2020–2023
ClinicalTrials.gov identifier	NCT00223080	NCT02968849	NCT03060629	NCT03964415	NCT04066881
Viral characteristics					
Subtype	AE	C	C	B, C, and others	A, D, C
Diversity	Relatively homogeneous	Highly diverse	Highly diverse	Highly diverse	Highly diverse
Population					
HIV incidence (%)	0.28%	Approximately 4.0%			
Sex or gender	Male and female	Male and female	Female	MSM and transgender persons	Male and female
Vaccine features					
Adjuvant	Aluminum hydroxide	MF59	Aluminum phosphate	Aluminum phosphate	Aluminum hydroxide (AIDSVAX B/E); MPLA-L (CN54 gp140)
Regimen	Heterologous prime–boost regimen consisting of subtype AE ALVAC (vCP1521) and protein boost bivalent AE/B (A244/MN)	Heterologous prime–boost regimen consisting of subtype C ALVAC (vCP2438) and protein boost bivalent C (TV1.C/1086.C)	Heterologous prime–boost regimen consisting of tetra-valent Ad26.Mos4.HIV (expressing mosaic Gag, Pol, and Env antigens) and adjuvanted clade C gp140	Heterologous prime–boost regimen consisting of tetra-valent Ad26.Mos4.HIV (expressing mosaic Gag, Pol, and Env antigens) and adjuvanted clade C gp140 plus mosaic gp140	Two combination vaccine regimens with PrEP consisting of DNA/AIDSVAX B/E, DNA/CN54 gp140, plus MVA–CN54 gp140 plus MPLA-L
Protein dose	300 µg of each protein	100 µg of each protein	250 µg	80 µg clade C protein, 75 µg mosaic protein	100 µg in one regimen and 300 µg in the other
Dosing schedule	Months 0, 1, 3, and 6	Months 0, 1, 3, 6, 12, and 18	Months 0, 3, 6, and 12	Months 0, 3, 6, and 12	Months 0, 1, 6, and 12; daily PrEP
Result	31.2% vaccine efficacy at 42 mo	No vaccine efficacy	Trial ongoing	Trial ongoing	Trial ongoing

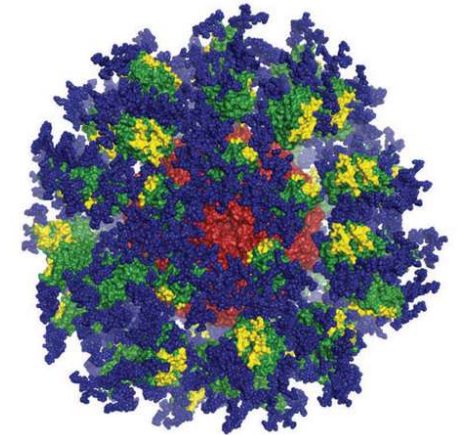
* Ad26 denotes recombinant adenovirus serotype 26, ALVAC a derivative of the canarypox virus, HVTN HIV Vaccine Trials Network, MSM men who have sex with men, MVA modified vaccinia Ankara, and PrEP preexposure prophylaxis.

XIII JORNADAS DE VACUNAS | AEP | PEP
 LEÓN, 1 Y 2 DE ABRIL DE 2022
 vacunasaep.org



UNA NUEVA VACUNA DIRIGIDA A LA LÍNEA GERMINAL DE LAS CÉLULAS B

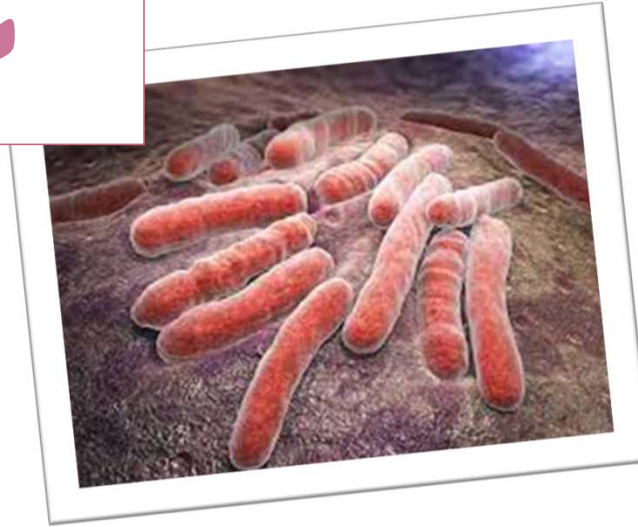
- En el ensayo los participantes recibieron **un placebo o dos dosis del compuesto investigado (eOD-GT8 60mer) junto con un adyuvante desarrollado por GSK.**
- El compuesto probado fue **capaz de inducir la síntesis de anticuerpos ampliamente neutralizantes** en el 97% de los sujetos participantes
- Una prueba de concepto para una plataforma vacunal



First-in-human clinical trial confirms HIV vaccine approach by IAVI and Scripps Research. The experimental vaccine primed the immune system as the first stage in the production of broadly neutralizing antibodies. [EurekAlert, 3/feb de 2021.](#)



TBC

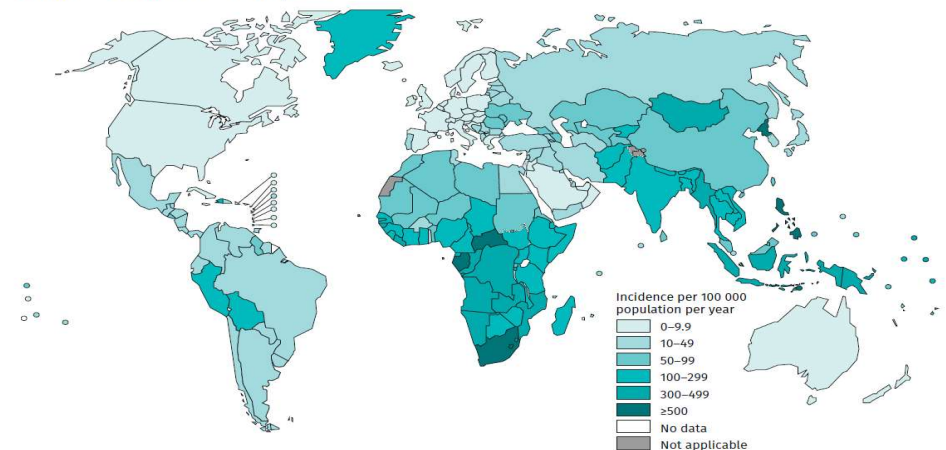


TUBERCULOSIS EN EL MUNDO



- La TB es la **principal causa de muerte en el mundo** por un solo agente infeccioso después del COVID, y una de las principales causas de muerte por resistencia a los antimicrobianos.
- **25% de la población mundial está infectada**, de los cuales el **5-10% desarrollará la enfermedad**
- A pesar de los avances, la TB todavía causa un **enorme sufrimiento humano, una gran carga económica** y es uno de los principales impulsores de la **inequidad mundial**.
- **Las vacunas** también ofrecen la mejor oportunidad para **contener la propagación** acelerada de la tuberculosis multirresistente.

Estimated TB incidence rates, 2020



<https://www.who.int/teams/global-tuberculosis-programme/research-innovation/vaccines>

<https://apps.who.int/iris/rest/bitstreams/1379788/retrieve>



VACUNA BCG

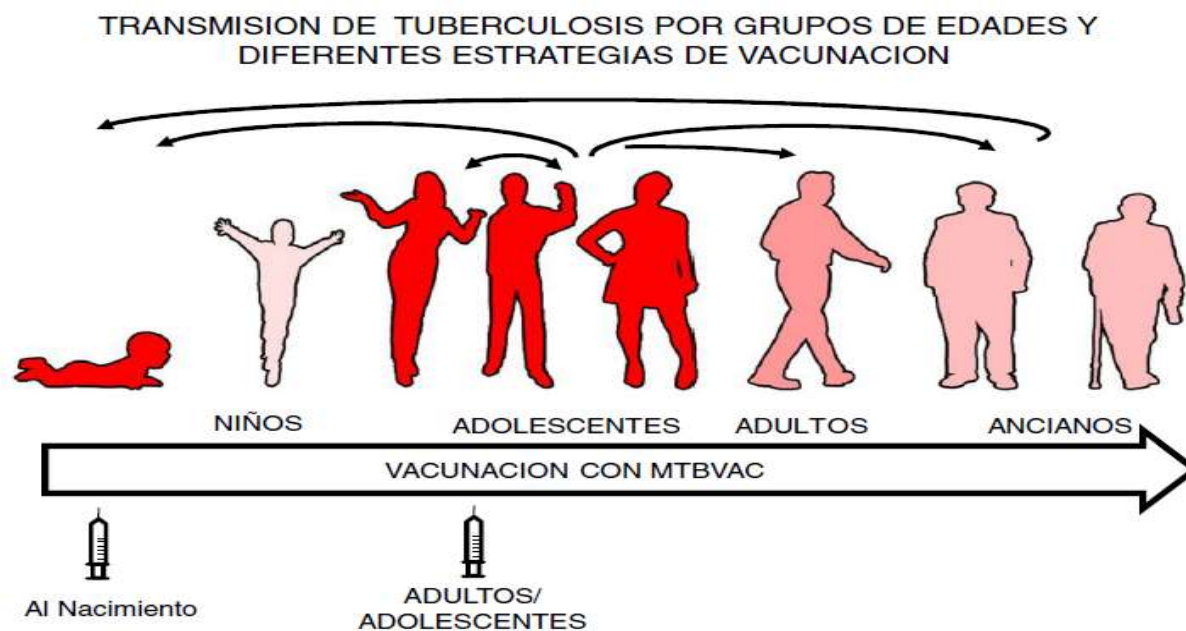


- Reduce la probabilidad de formas graves, no eficacia formas respiratorias.
- Eficacia 46-100% en TB meníngea o miliar y entre el 0-80% en TB pulmonar (varía con latitud geográfica).
- Indicaciones:
 - La OMS la recomienda de manera sistemática. Parte del calendario vacunación en RN en países de alta endemia.
 - En países con situación epidemiológica intermedia ---vacunación selectiva grupos de riesgo.
 - En España no se administra actualmente en los calendarios, podría estar indicada ante:
 - situaciones de riesgo en recién nacidos,
 - niños con exposición a pacientes bacilíferos con mal cumplimiento o con tuberculosis causada por cepas MDR o XDR,
 - niños que vuelven a su país de origen para residir o estancias largas



LA BÚSQUEDA DE UNA NUEVA VACUNA

La vacunación neonatal con BCG ofrece protección parcial a los lactantes y niños pequeños contra las formas graves de TB, pero no protege a los adolescentes y adultos, que representan la mayor parte de la transmisión



C. Martin et al. / *Enferm Infecc Microbiol Clin.* 2018;36(10):648–656



Nuevas Vacunas frente a TB



- **Organizaciones internacionales**

- coordinan y aceleran desde hace más de 10 años la búsqueda de candidatos:
 - TBVI (Iniciativa europea para la Vacuna contra la Tuberculosis),
 - ERAS (Iniciativa apoyada por la Fundación Bill y Melinda Gates).

- **Dos estrategias: 14 vacunas en investigación**

- **Vacunas terapéuticas:** para disminuir los tiempos de tratamiento y disminuir recurrencias en personas infectadas.
 - Formas inactivadas de micobacterias no tuberculosas (**VaccaeTM**) ó fragmentos de pared de M tuberculosis vehiculizados en liposomas (**Vac RUTI**).
- **Vacunas profilácticas:**
 - 1)Reforzar la inmunidad conseguida con BCG previa .
 - Ags de M tuberculosis o subunidades vehiculizadas por vectores virales o adyuvadas (**MVA85A, ChAd0x185A/MVA85A,H4,H56, ID93+GLA-SE, etc**)
 - 2)Reemplazar BCG en el nacimiento vacunas atenuadas producción de respuestas específicas de larga duración (**MTBVAC y VPM102(BCG recombinante)**).

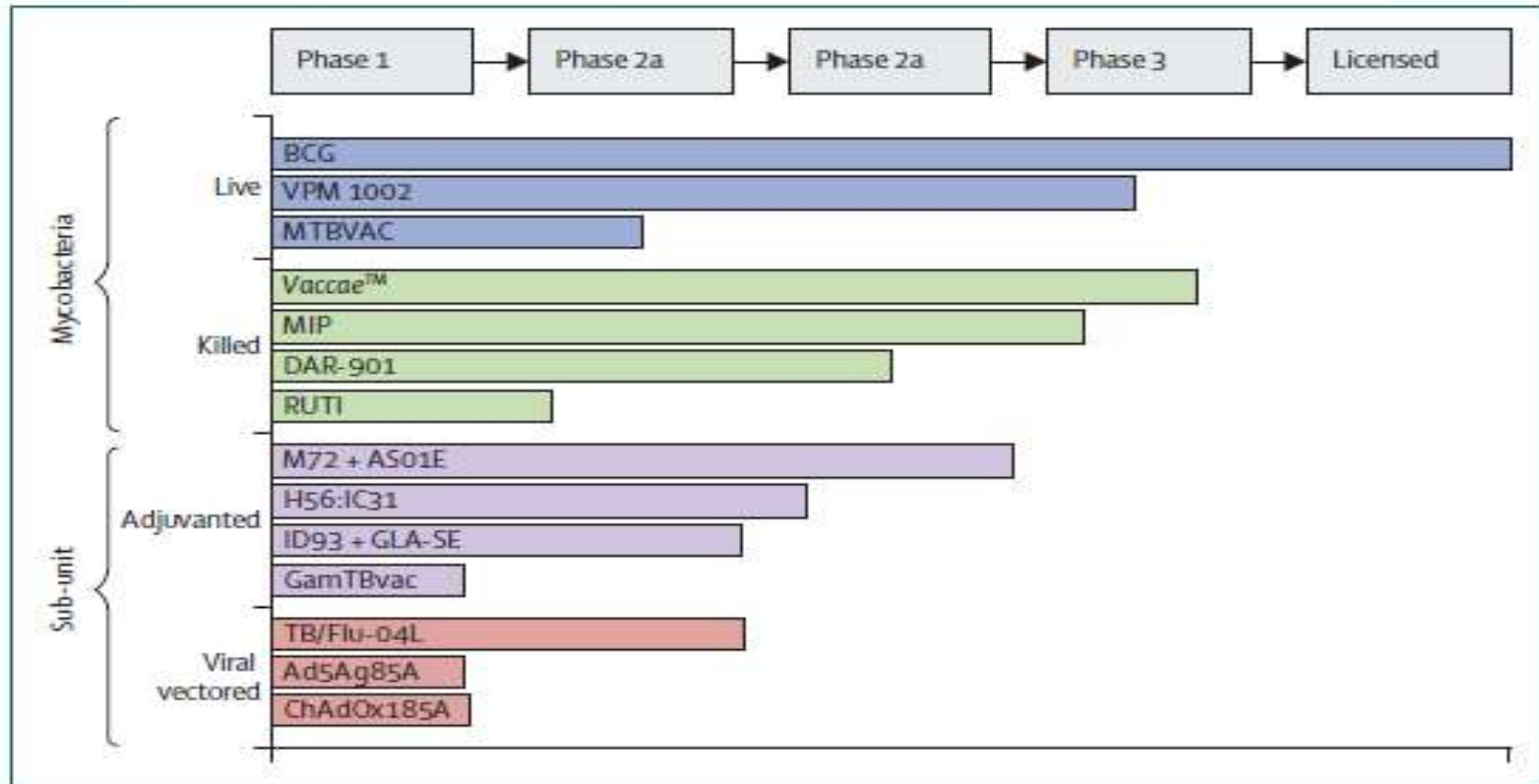
Diapositiva cortesía de Marisa Navarro

C. Martin et al. / *Enferm Infecc Microbiol Clin*. 2018;36(10):648–656



The status of tuberculosis vaccine development

Lewis K Schragger, Johan Vekemens, Nick Drager, David M Lewinsohn, Ole F Olesen



www.thelancet.com/infection Published online January 31, 2020 [https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(19\)30625-5](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(19)30625-5)



VACUNAS MÁS AVANZADAS EN SU DESARROLLO

M72/AS01E (GSK)

Vacuna inactivada de subunidades

Ensayo fase IIb: prevención del desarrollo de enfermedad en individuos adultos con ILTB: eficacia vacunal del 54% ($p=0,04$), después de 2 años de seguimiento.

Numerosas incertidumbres por aclarar: protección en personas no infectadas y personas VIH+

RUTI (Archivel Farma)

vacuna inactivada, poliantigénica

Fase IIa

Se investiga su **uso terapéutico como agente inmunomodulador** con capacidad para activar una respuesta amplia del sistema inmune complementario al tratamiento antituberculostático, en particular en enfermos con resistencias a los fármacos

MTBVAC (UNIZAR)

vacuna atenuada a partir de la cepa Mf103 de Mtb

Fase IIa/III

vacuna segura, inmunogénica y que protege mejor que BCG

La población diana son los neonatos, reemplazando a la BCG, y adolescentes y adultos, como refuerzo de la BCG previa.

Kaufmann S.H.E., et al. TBVAC2020 Consortium TBVAC2020: Advancing Tuberculosis Vaccines from Discovery to Clinical Development. *Front Immunol.* 2017;8:1203

Martin C, Aguiló N, Marinova D, Gonzalo-Asensio J. Update on TB Vaccine Pipeline. *Apl. Sci.* 2020;10:2632

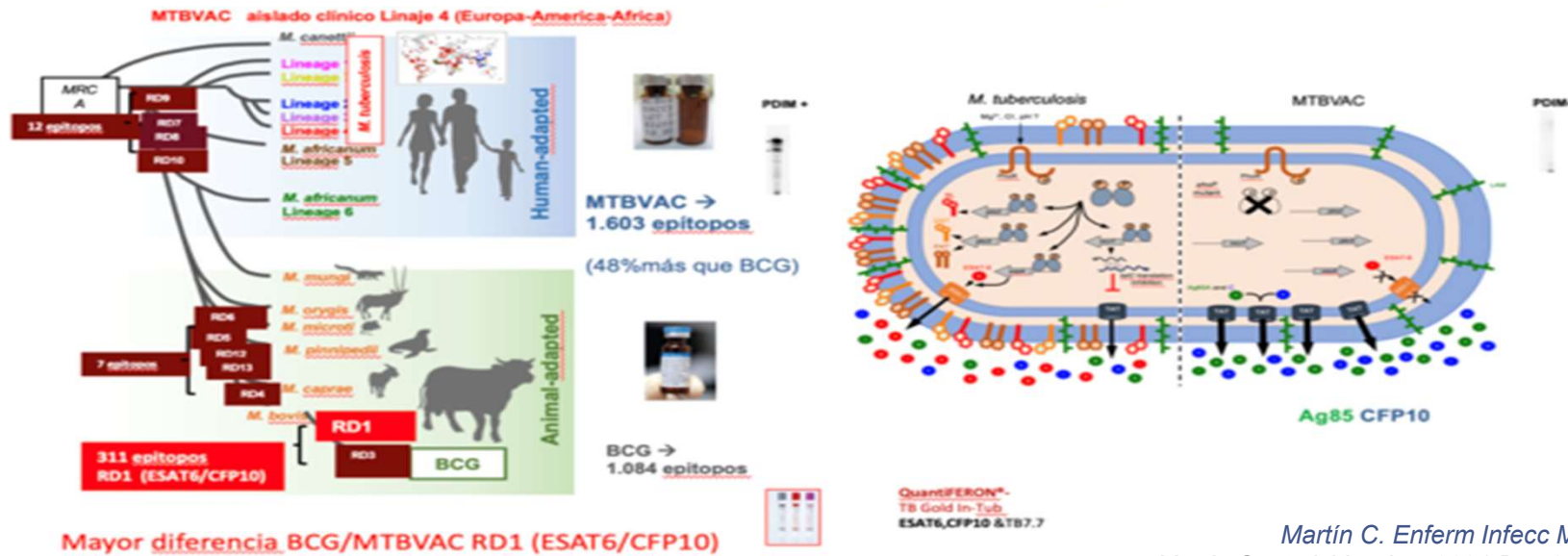
Principi N, Esposito S. The present and future of tuberculosis vaccinations. *Tuberculosis.* 2015;95:6-13

<https://vacunasaeop.org/documentos/manual/cap-40>



MTBVAC

- Más inmunógena que BCG
 - Posee un **50% más de epitopos** reconocidos por células T en comparación con BCG .
 - Secreta más proteínas del complejo Ag85, produce los Ags de la región RD1 (ESAT6 y CFP10) lo que asocia mayor respuesta mediada por células T.

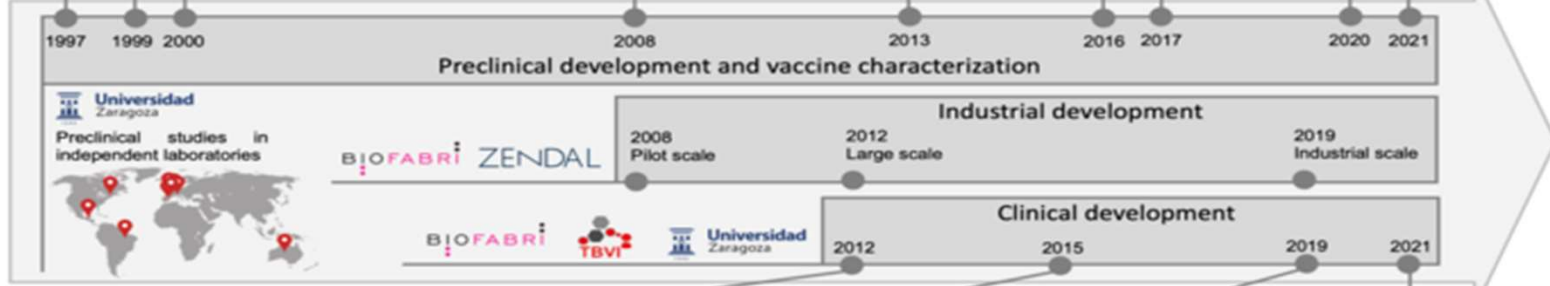
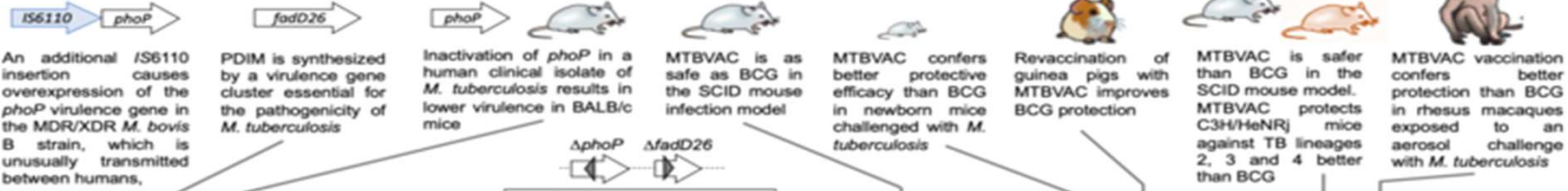


Martín C. *Enferm Infecc Microbiol Clin* 2018
 Martín C, et al. *Vaccine*. 2021 Dec 8;39(50):7277-7285



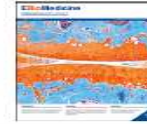


25 AÑOS DE INVESTIGACIÓN Y DESARROLLO EN MTBVAC



Martín C, et al. Vaccine. 2021 Dec 8;39(50):7277-7285





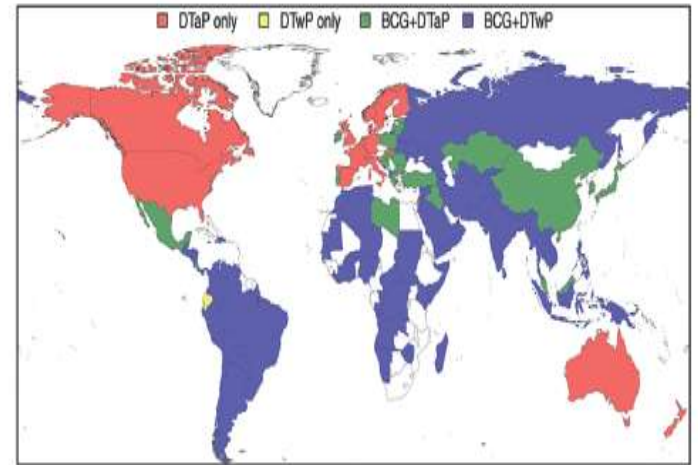
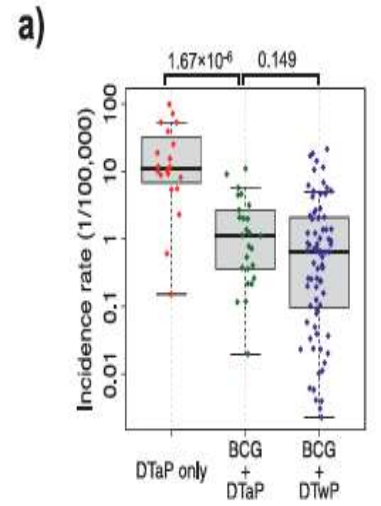
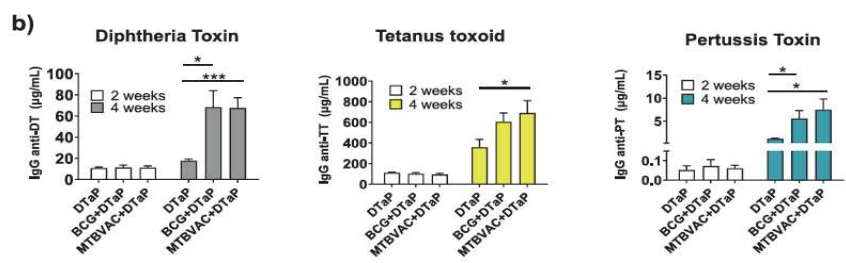
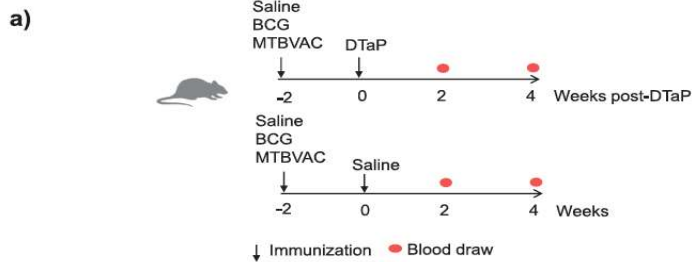
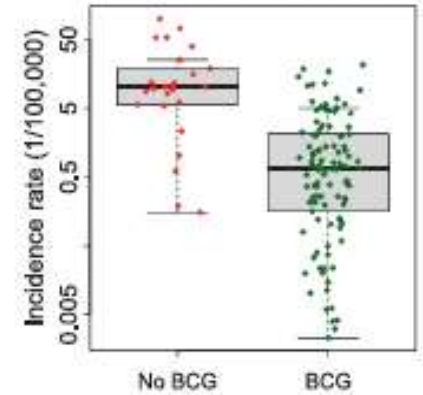
Research paper

BCG vaccination improves DTaP immune responses in mice and is associated with lower pertussis incidence in ecological epidemiological studies

Esther Broset^{a,b,*,†}, Jacobo Pardo-Seco^{c,d,†}, Alex I. Kanno^{†,e}, Nacho Aguilo^{a,b}, Ana Isabel Dacosta^{c,d}, Irene Rivero-Calle^{c,d}, Jesus Gonzalo-Asensio^{a,b,f}, Camille Locht^{g,h,i,j}, Luciana C.C. Leite^e, Carlos Martin^{a,b,k,†}, Federico Martínón-Torres^{c,d,†}



Pertussis, P -value = 3.27×10^{-6}





XIII JORNADAS DE
VACUNAS | AEP
LEÓN, 1 Y 2 DE ABRIL DE 2022
vacunasaep.org

