

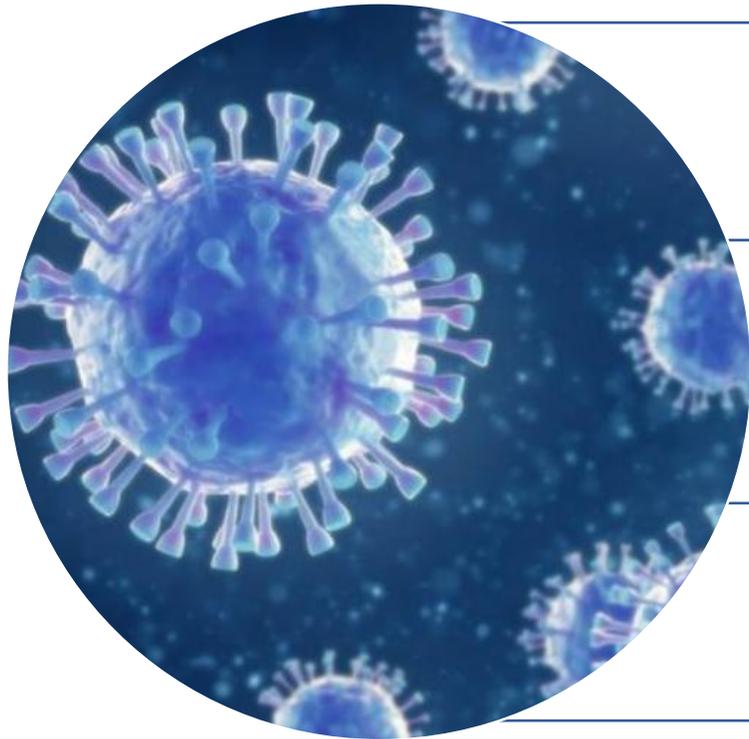


Nuevos avances en la prevención del VSR

Dra Angela Gentile
Hospital de Niños R. Gutiérrez



Contenido



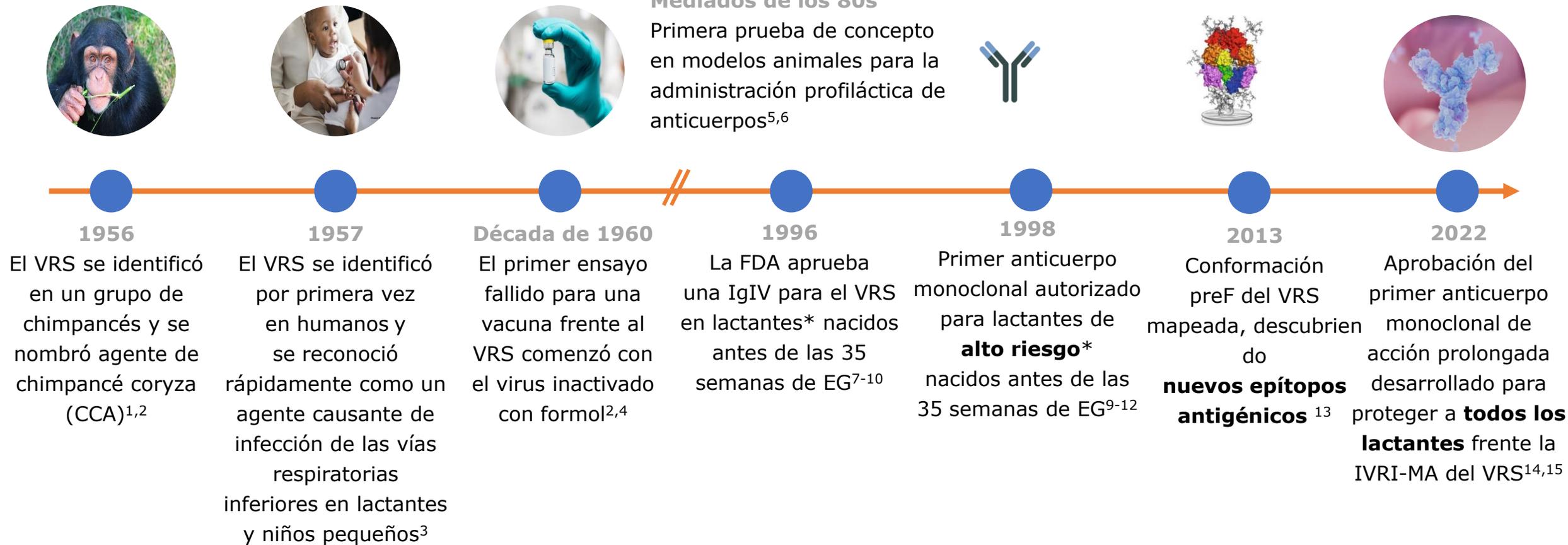
Carga de enfermedad y factores de riesgo

Estrategias de prevención en pediatría : vacunas y anticuerpos monoclonales.

Recomendaciones actuales a nivel mundial y en Argentina

Consideraciones finales

Antecedentes del virus respiratorio sincitial (VRS)



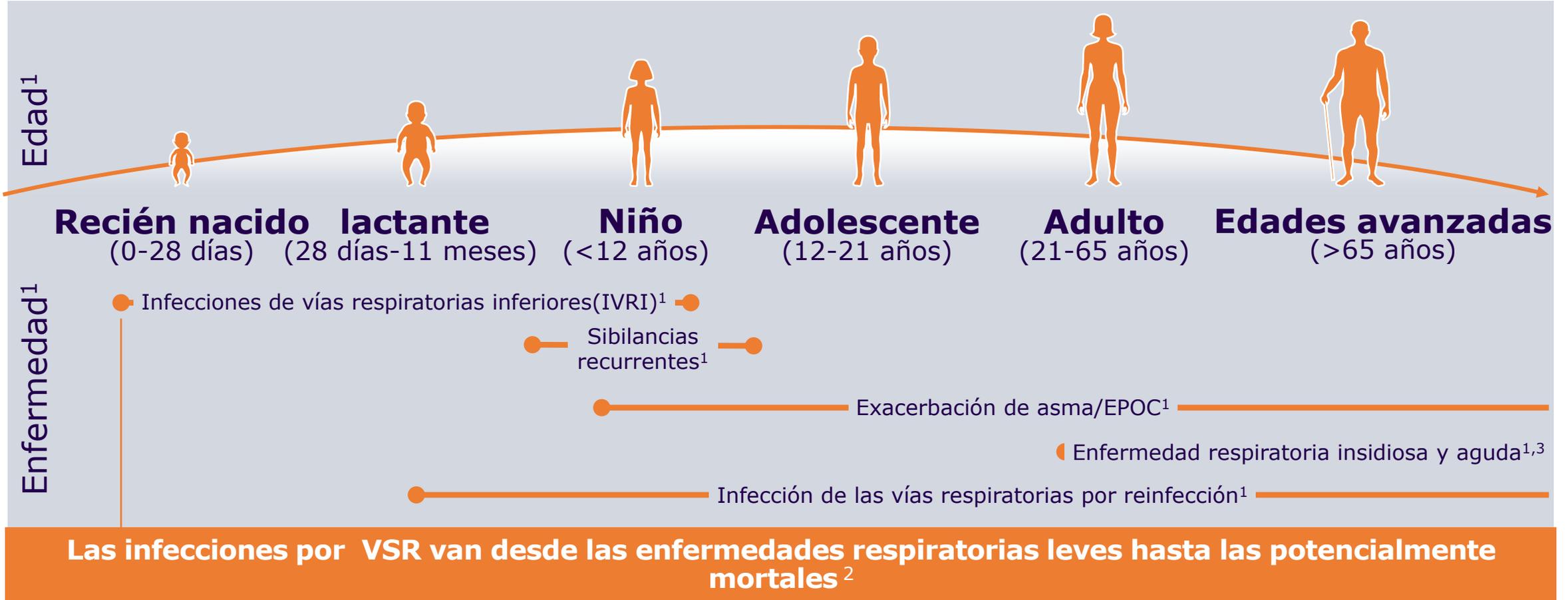
Los seres humanos y los chimpancés son los únicos huéspedes naturales conocidos del VRS¹⁶

*Niños con displasia broncopulmonar (DBP)/cardiopatía congénita (CC). **Primera aprobación** (EMA y Reino Unido) del primer anticuerpo monoclonal de acción prolongada diseñado para proteger a todos los lactantes contra la IVRB-MA del VRS^{14,15} **EMA:** Agencia Europea de Medicamentos; **FDA:** Administración de Alimentos y Medicamentos; **IGIV:** Inmunoglobulina intravenosa; **RSVpreF:** proteína F de prefusión bivalente del RSV; **EG:** edad gestacional; **IVRI-MA:** infección de las vías respiratorias inferiores médicamente atendidas.

1. Blount RE Jr, Proc Soc Exp Biol Med. 1956;92(3):544-549. 2. Collins PL, J Virol. 2008;82(5):2040-2055. 3. McClelland L, N Engl J Med. 1961;264:1169-1175. 4. Kim HW, Am J Epidemiol. 1969 Apr;89(4):422-434. 5. Prince GA. Infect Immun. 1983;42:81-87. 6. Domachowske JB, Pediatr Infect Dis J. 2004;23(11 Suppl):S228-S234. 7. Wandstrat TL. Ann Pharmacother. 1997; 31(1):83-88. 8. Respiratory syncytial virus immune globulin intravenous: indications for use. American Academy of Pediatrics Committee on Infectious Diseases, Committee on Fetus and Newborn. Pediatrics. 1997;99(4):645-650. 9. Eichinger KM, Ther Adv Vaccines Immunother. 2021;9:2515135520981516. 10. Simões EAF, Infect Dis Ther. 2018;7(1):87-120. 11. Subramanian KN. Pediatr Infect Dis J. 1998;17(2):110-115. 12. Feltes TF. J Peds. 2003;143(4):532-540. 13. McLellan JS, Science. 2013;340(6136):1113-1117. 14. European Commission grants first approval worldwide of Bevfortus® (nirsevimab) for prevention of RSV disease in infants. Press Release. 15. Decision Document on a Paediatric Investigation Plan (PIP):nirsevimab (MEDI8897).



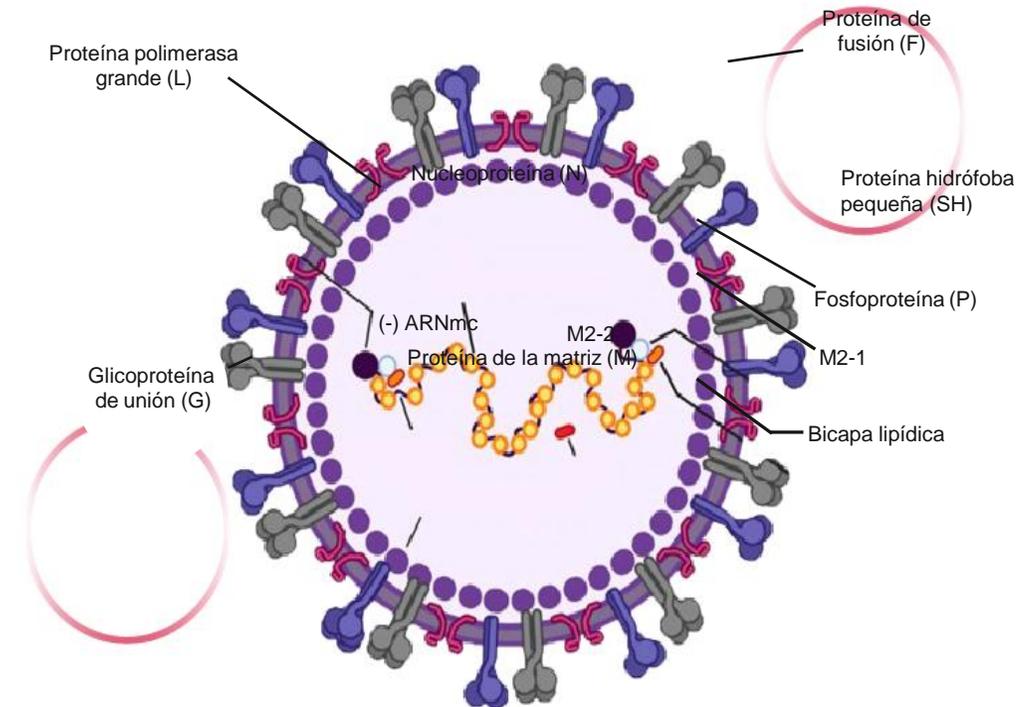
El VSR es un virus respiratorio común con síntomas que varían según el grupo de edad



EPOC: enfermedad pulmonar obstructiva crónica; IVRI: infección vías respiratorias inferiores
1. Adaptado de: Openshaw PJM, et al. Annu Rev Immunol. 2017;35:501-532. 2. Carvajal JJ, et al. Front Immunol. 2019;10:2152.
3. Falsey AR, et al. N Engl J Med. 2005;352(17):1749-1759.

Estructura del VSR

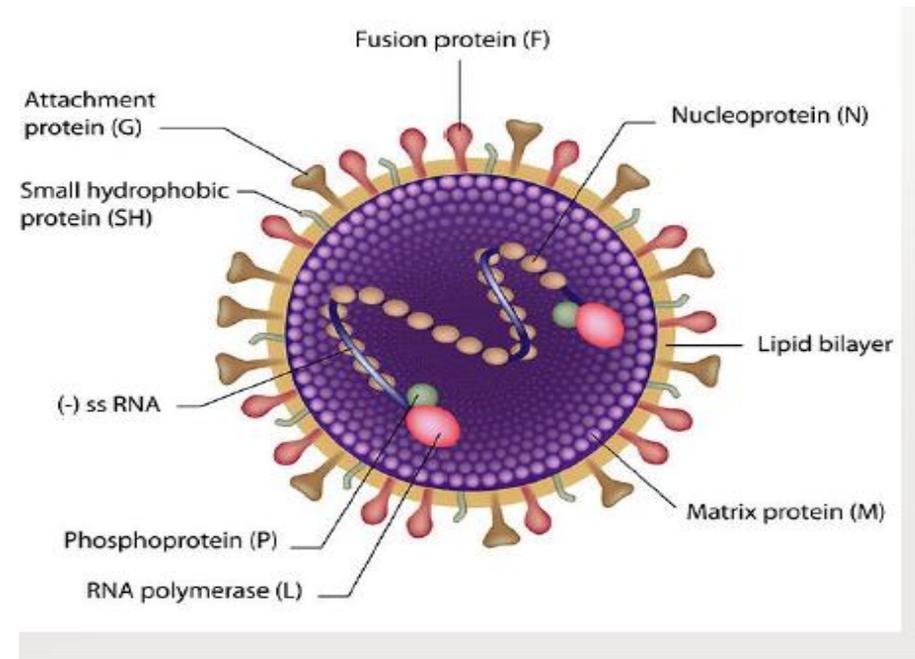
- El VSR se descubrió en 1954
- El VSR es un virus ARN monocatenario con dos glicoproteínas principales en su superficie denominadas **glicoproteína de unión (G)** y **glicoproteína de fusión (F)**^{1,2}
- Estas glicoproteínas controlan las fases iniciales de la infección^{1,2}.





- Virus pleomorfo que pertenece a la familia *Paramixoviridae*, subtipos A y B que co-circulan
- Las dos glicoproteínas de superficie más importantes F y G son fundamentales para generar anticuerpos neutralizantes que son los que están asociados con protección (Graham 2011)
- La proteína F media la fusión entre la cápside viral y con la membrana plasmática y la formación de sincicios, mientras que la proteína G es esencial para la unión viral.
- La proteína F, tanto en VSR/A y B, presentan alto grado de homologación tanto genérica como antigénica y también en los diferentes aislamientos mientras que la proteína G es más variable.

VSR: características del virus





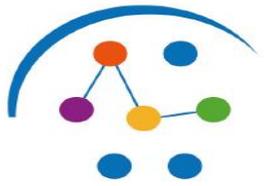
Trasmisión de VSR

- ❖ El VSR puede sobrevivir en superficies por periodos de tiempo prolongados¹
- ❖ El tiempo de supervivencia en superficies duras, como mesas y rieles de cunas, es más largo en comparación con superficies blandas, como tejidos y manos²
- ❖ El virus se propaga principalmente a través de aerosoles de partículas grandes (debido a la tos o el estornudo) o por fomites seguidos de autoinoculación³.

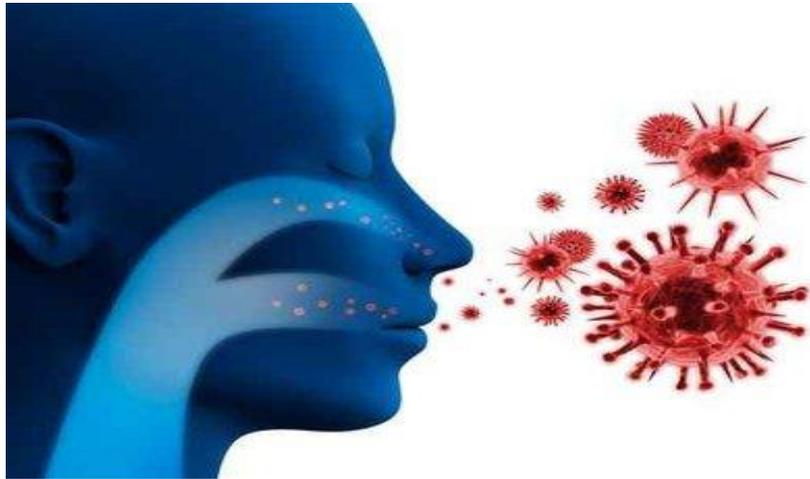
1. Drysdale SB, Green CA, Sande CJ. *Theor Adv Infect Dis*. 2016;3:63-71.

2. Centers for Disease Control and Prevention. <https://www.cdc.gov/rsv/about/transmission.html>. Accessed October 20, 2017.

3. Bracht M, et al. *Drugs RD*. 2011;11:215.226.



Patrones de transmisión



GOTA

***Tos, estornudos, hablar, aspiración de secreciones, intubación, etc.**

Gota >5µm

Distancia menor a 1 metro

COVID-19, Influenza, Adenovirus, Coronavirus

CONTACTO

***Contacto directo con secreciones, objetos contaminados, manos, juguetes, ropa, camisolines, etc**

COVID-19, VSR, Parainfluenza, Metapneumovirus





Carga de enfermedad global por VSR en niños menores de 5 años

IRAB por VSR en menores de 5 años estimado globalmente en 2015:

- **33** millones de episodios de IRAB
- **3,2** millones de hospitalizaciones
- **59.600** muertes (estiman 120.000)

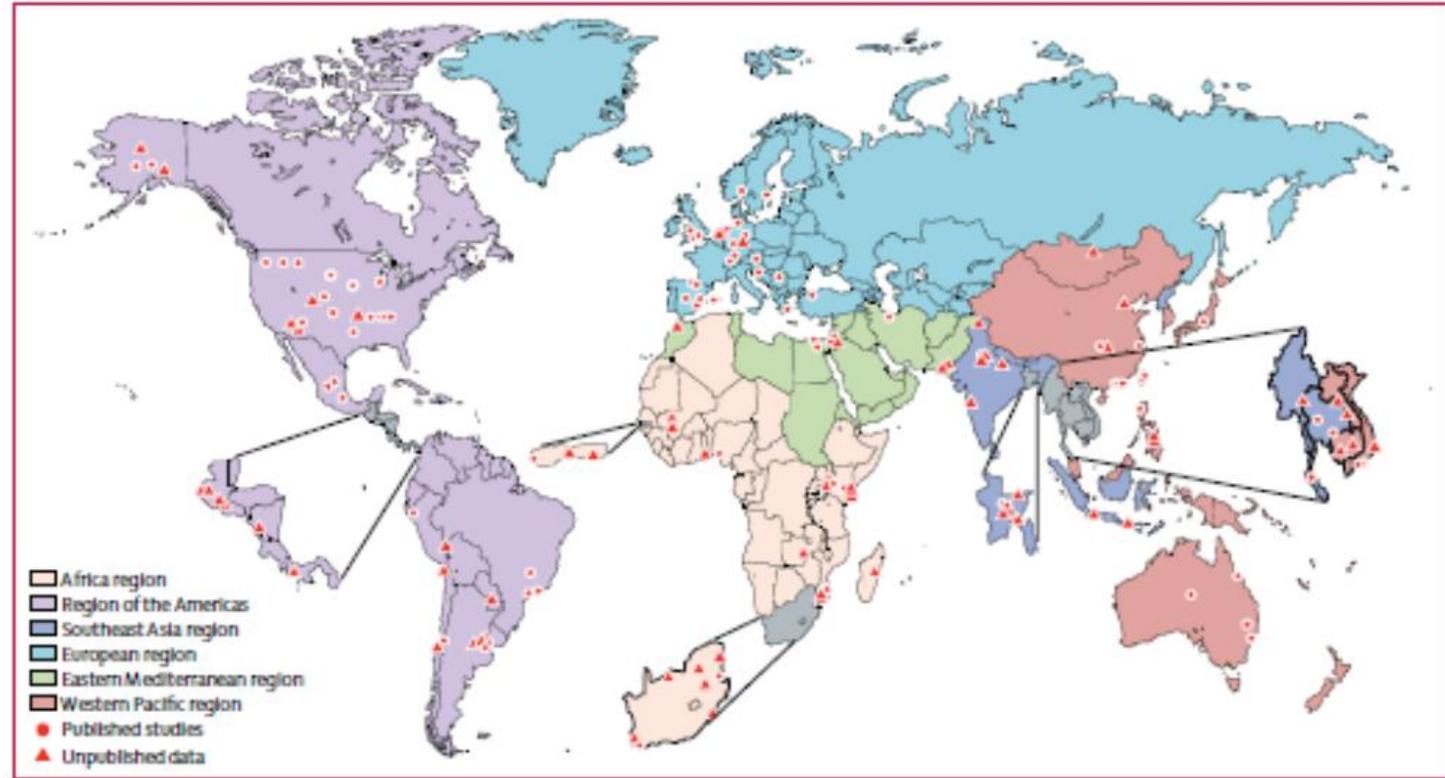


Figure 3: Location of studies reporting incidence, hospital admission, and in-hospital case fatality in children with RSV-ALRI
RSV-ALRI=RSV-associated acute lower respiratory infection.



Carga de enfermedad en la infancia

- El VSR es la causa principal de IRAB en la infancia.
- Aumento de las hospitalizaciones y consulta ambulatoria en la época invernal.
- Asociación entre la enfermedad respiratoria por VRS en la vida temprana y sibilancias recurrentes.
- En 2015 se estimaban 33 millones de episodios de IRAB y 118.200 muertes por VSR en menores de 5 años ⁽¹⁾
- **En 2019 se estimaron en menores de 5 años ⁽²⁾:**
 - **33 millones de IRAB**
 - **3,6 millones de IRAB hospitalizados**
 - **26.300 muertes hospitalizados**
 - **101.400 muertes atribuibles**

(1) Shi T et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in young children in 2015: a systematic review and modelling study. *Lancet*. 2017; 390: 946-958

(2) You Li 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; 399: 2047-64.

Tasas de letalidad y muertes estimadas por VSR en menores de 5 años en 2019 ⁽²⁾

Edad	Países en desarrollo 	Países desarrollados 	Global
0-3 meses	1,1 (0,7-1,8) 8.000 (3.500-19.800)	<0,05 (<0,05-0,2) <50 (0-500)	1,0 (0,6-1,6) 8.100 (3.600-20.100)
0-6 meses	1,1 (0,8-1,6) 13.200 (6.600-27.800)	<0,05 (<0,05-0,2) <50 (0-500)	1,0 (0,7-1,4) 13.300 (6.800-28.100)
0-12 meses	1,1 (0,8-1,5) 20.100 (10.900-39.100)	0,1 (0,1-0,3) 300 (100-1.000)	0,9 (0,7-1,4) 20.500 (11.300-39.800)
0-60 meses	0,8 (0,6-1,2) 25.900 (14.500-48.600)	0,1 (0,1-0,2) 400 (200-900)	0,7 (0,5-1,1) 26.300 (15.100-49.100)



La carga de enfermedad por VRS en lactantes sanos

The burden of respiratory syncytial virus in healthy term-born infants in Europe: a prospective birth cohort study

Joanne G Wildenbeest, Marie-Noëlle Billard*, Roy P Zuurbier*, Koos Korsten, Annefleur C Langedijk, Peter M van de Ven, Matthew D Snape, Simon B Drysdale, Andrew J Pollard, Hannah Robinson, Terho Heikkinen, Steve Cunningham, Thomas O'Neill, Bishoy Rizkalla, Ana Dacosta-Urbieta, Federico Martín-Torres, Marlies A van Houten, Louis J Bont, for the RESCEU Investigators†

Summary

Background Respiratory syncytial virus (RSV) is a major cause of hospitalisation in infants. The burden of RSV infection in healthy term infants has not yet been established. Accurate health-care burden data in healthy infants are necessary to determine RSV immunisation policy when RSV immunisation becomes available.

Methods We performed a multicentre, prospective, observational birth cohort study in healthy term-born infants (≥ 37 weeks of gestation) in five sites located in different European countries to determine the health-care burden of RSV. The incidence of RSV-associated hospitalisations in the first year of life was determined by parental questionnaires and hospital chart reviews. We performed active RSV surveillance in a nested cohort to determine the incidence of medically attended RSV infections. The study is registered with ClinicalTrials.gov, NCT03627572.

Findings In total, 9154 infants born between July 1, 2017, and April 1, 2020, were followed up during the first year of life and 993 participated in the nested active surveillance cohort. The incidence of RSV-associated hospitalisations in the total cohort was 1.8% (95% CI 1.6–2.1). There were eight paediatric intensive care unit admissions, corresponding to 5.5% of 145 RSV-associated hospitalisations and 0.09% of the total cohort. Incidence of RSV infection in the active surveillance cohort confirmed by any diagnostic assay was 26.2% (24.0–28.6) and that of medically attended RSV infection was 14.1% (12.3–16.0).



Lancet Respir Med 2022

Published Online
November 10, 2022
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00414-3](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00414-3)

See Online/Comment
[https://doi.org/10.1016/S2213-2600\(22\)00439-8](https://doi.org/10.1016/S2213-2600(22)00439-8)

*Contributed equally

†Listed at the end of the Article

Department of Pediatric Infectious Diseases and Immunology, Wilhelmina Children's Hospital (J G Wildenbeest MD, M-N Billard MSc, R P Zuurbier MD, K Korsten MD, A C Langedijk MSc, ...)

- VSR hospitaliza a 1 de cada 56 lactantes sanos en su primer año de vida
- El 5.5% de los hospitalizados acabará ingresado en UCIP



La carga del VRS se extiende más allá de la atención médica inicial



Corto plazo

La infección por VRS se asocia con una **mayor incidencia de otitis media y neumonía, y un mayor uso de antibióticos**^{1a}



Largo plazo

La infección por VRS puede estar asociada a **sibilancias recurrentes, función pulmonar reducida y aumento de la utilización de recursos sanitarios**²⁻⁴

Estudio retrospectivo de **cohortes** en USA, **250.000 lactantes sanos a término**, seguimiento de 5 años tras su primer episodio diagnosticado de VRS en el 1er año de vida⁵:

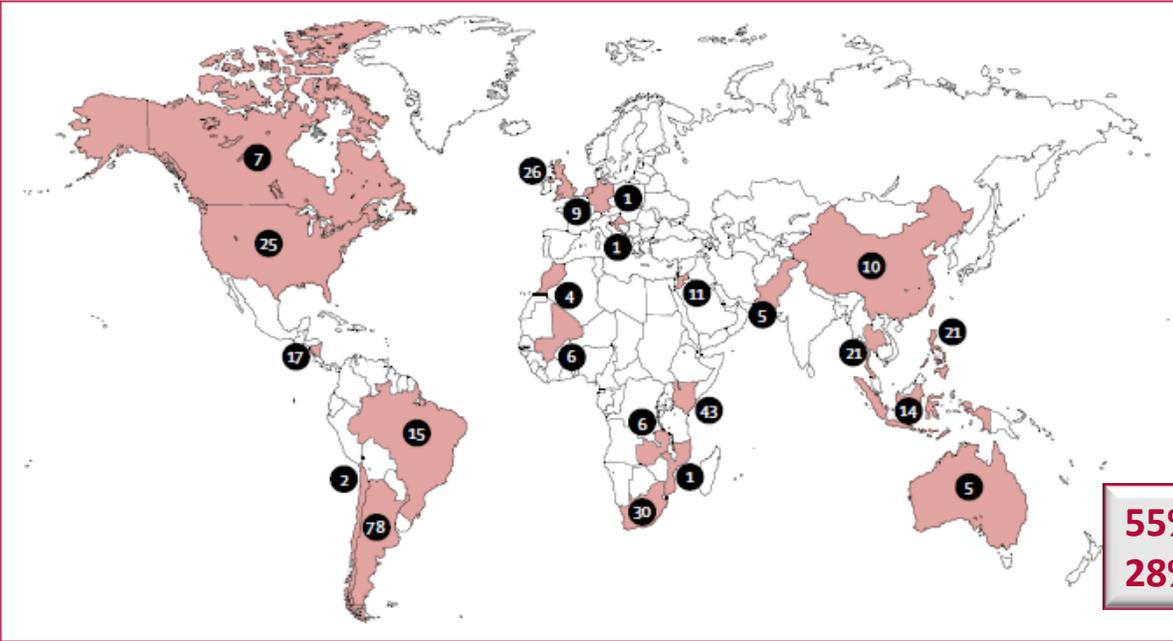
- Mayor ratio de incidencia de **sibilancias/asma** en niños con caso previo por VRS
- Menor tiempo de aparición de asma y sibilancias en niños con **VRS** en su primer año de vida

a. Data representative for the second 6 months of life after considering an RSV infection in the first 6 months of life.

1. Abreo A, et al. *Clin Infect Dis.* 2020;71(1):211-214. 2. Piedimonte G, Perez MK. *Pediatr Rev.* 2014;35(12):519-30. Erratum in: *Pediatr Rev.* 2015;36(2):85. 3. Driscoll AJ, et al. *Vaccine.* 2020;38(11):2435-2448. 4. Simoes EAF, et al. *J Infect Dis.* 2020;221(8):1256-1270. 5. Mejias A, et al. *Pediatr Allergy Immunol.* 2020



Mortalidad por VSR en menores de 5 años



- RSV GOLD es un estudio global que analizó retrospectivamente datos de niños de 0-59 meses que murieron con infección de RSV adquirida en la comunidad entre 1995 y 2015.
- Se identificaron grupos de investigación mediante una búsqueda bibliográfica exhaustiva en PubMed (en febrero de 2015)

55% medianos y bajos ingresos
28% comorbilidades

Las estrategias de inmunización perinatal pueden tener un impacto sustancial en la mortalidad infantil relacionada con el VRS en los países de ingresos bajos y medianos.

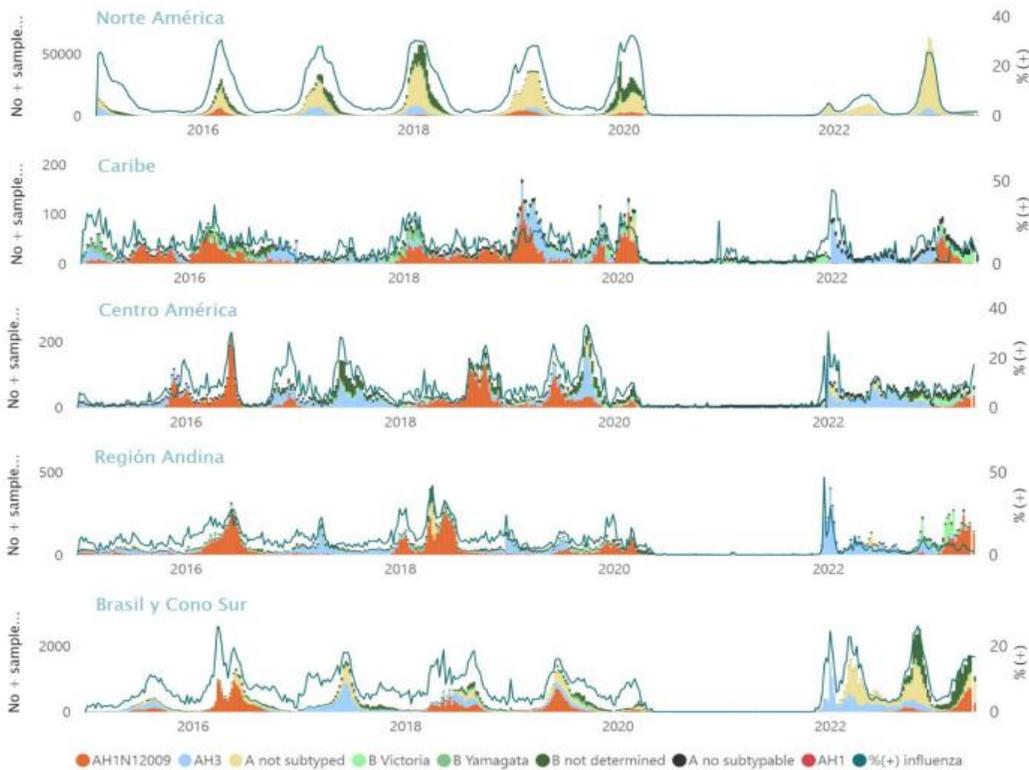
Se estudiaron 358 niños fallecidos con infección por RSV en el hospital de 23 países en seis continentes.

Findings We studied 358 children with RSV-related in-hospital death from 23 countries across the world, with data contributed from 31 research groups. 117 (33%) children were from low-income or lower middle-income countries, 77 (22%) were from upper middle-income countries, and 164 (46%) were from high-income countries. 190 (53%) were male. Data for comorbidities were missing for some children in low-income and middle-income countries. Available data showed that comorbidities were present in at least 33 (28%) children from low-income or lower middle-income countries, 36 (47%) from upper middle-income countries, and 114 (70%) from high-income countries. Median age for RSV-related deaths was 5.0 months (IQR 2.3–11.0) in low-income or lower middle-income countries, 4.0 years (2.0–10.0) in upper middle-income countries, and 7.0 years (3.6–16.8) in high-income countries.

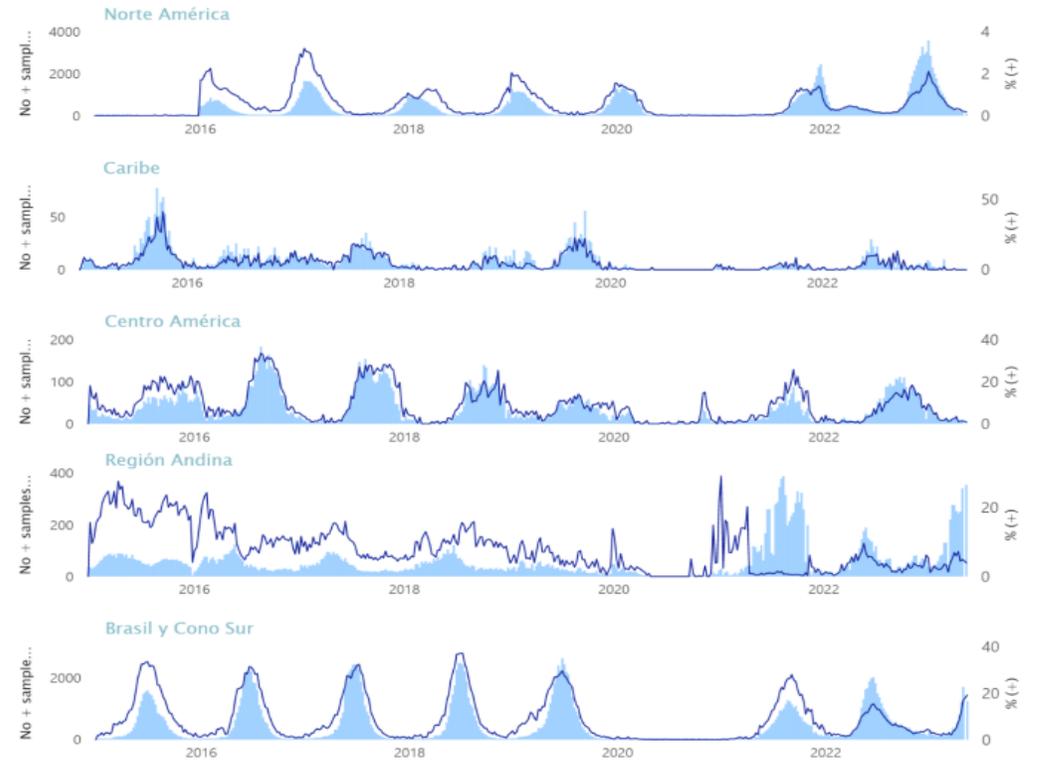


Cambios en el patrón epidemiológico de VSR

Distribución del virus de la influenza y porcentaje de positividad por subregión, 2015-2023, Región de las Américas



Distribución del virus respiratorio sincitial y porcentaje de positividad por subregión, 2015-2023, Región de las Américas





Factores de riesgo en la infancia

FACTORES DESCRIPTOS A NIVEL GLOBAL ⁽¹⁾

- Falta de lactancia 2,24 (IC 95% 1,56-3,20)
 - Prematurez 1,96 (IC 95% 1,44-2,67)
 - Hacinamiento 1,94 (IC 95% 1,29-2,93)
 - Bajo peso al nacer 1,91 (IC 95% 1,45-2,53)
 - Tener hermanos 1,60 (IC 95% 1,32-1,95)
 - Antecedente de atopia 1,47 (IC 95% 1,16-1,87)
 - Tabaquismo materno 1,36 (IC 95% 1,24-1,50)
 - Varones 1,23 (IC 95% 1,13-1,33)
- También se informaron asociaciones significativas entre el VIH y las IRAB asociadas con el VSR



FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN HOSPITAL ⁽²⁾

- Desnutrición moderada a grave 3,69 (IC 95% 1,98-6,87)
- Enfermedad neurológica crónica 4,14 (IC 95% 2,12-8,08)
- Cardiopatía congénita 4,14 (IC 95% 2,39-7,32)
- Edad menor de 6 meses 1,99 (IC 95% 1,24-3,18)



FACTORES ASOCIADOS A MORTALIDAD EN EL HOGAR ⁽³⁾

- Ninguna visita al servicio de urgencias 72,32 (IC 95% 4,82-1085,6)
- Requerimiento de cuidados intensivos neonatales 7,17 (IC 95% 2,21-23,27)
- Madre adolescente 4,89 (IC 95% 1,37-17,38)
- Falta de agua corriente 4,39 (IC 95% 1,11-17,38)
- Hacinamiento 3,73 (IC 95% 1,41-9,88)
- Vacunación incompleta para la edad 3,39 (IC 95% 1,20-9,62)

(1) Shi T et al. Risk factors for respiratory syncytial virus associated with acute lower respiratory infection in children under five years: Systematic review and meta-analysis. *J Glob Health*. 2015 Dec;5(2):020416.

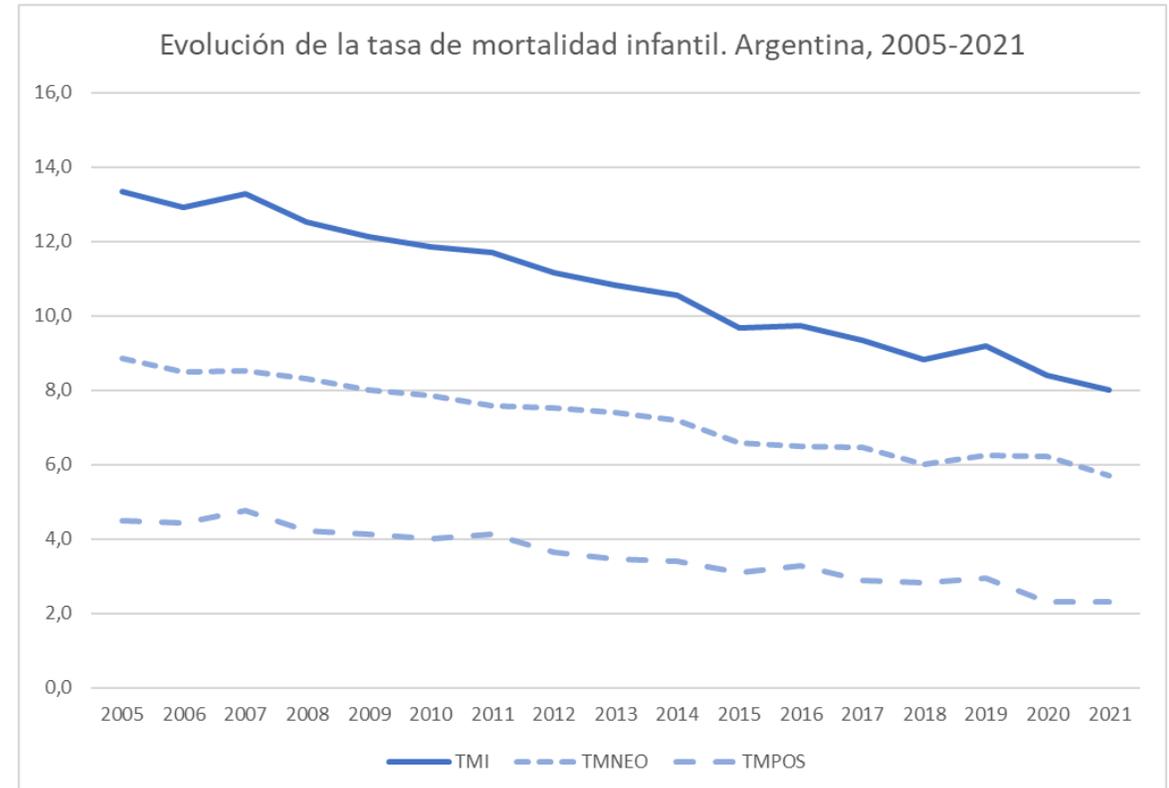
(2) Gentile et al. Burden of Respiratory Syncytial Virus Disease and Mortality Risk Factors in Argentina: 18 Years of Active Surveillance in a Children's Hospital. *The Pediatric Infectious Disease Journal* 38(6):p 589-594, June 2019.

(3) Caballero M et al. Mortality Associated With Acute Respiratory Infections Among Children at Home. *J Infect Dis*. 2019 Jan 9;219(3):358-364.



Mortalidad infantil en Argentina

- La tasa de mortalidad infantil nacional continúa en descenso, alcanzando en **2021 el menor valor histórico** (8 por mil nacidos vivos). ⁽¹⁾
- Durante 2020 y 2021 la **circulación viral** estacional en pediatría se mantuvo por **debajo de los niveles esperados**.
- La mayoría de las causas de mortalidad infantil evidenciaron una disminución
- La mayor disminución se observó en las muertes provocadas por **enfermedades del sistema respiratorio**, que se **redujeron un 64%** (de 375 defunciones en 2019 pasaron a 136 en 2020). ⁽²⁾



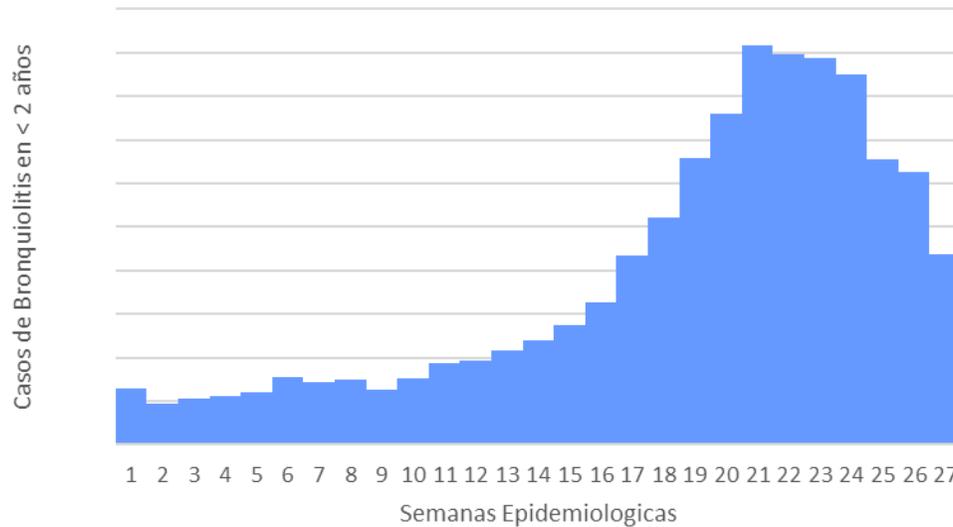
(1) Ministerio de Salud de la Nación. Anexo 7. Mortalidad infantil y materna. Año 2021. Consejo Federal de Salud. Acta 2/2023 (Abril 2023). <https://www.argentina.gob.ar/salud/consejo-federal-de-salud/actas-2023>

(2) Ministerio de Salud de la Nación. <https://www.argentina.gob.ar/noticias/el-ministerio-de-salud-anuncio-un-nuevo-descenso-en-la-mortalidad-infantil#:~:text=La%20mayor%C3%ADa%20de%20las%20causas,pasaron%20a%20136%20en%202020>.

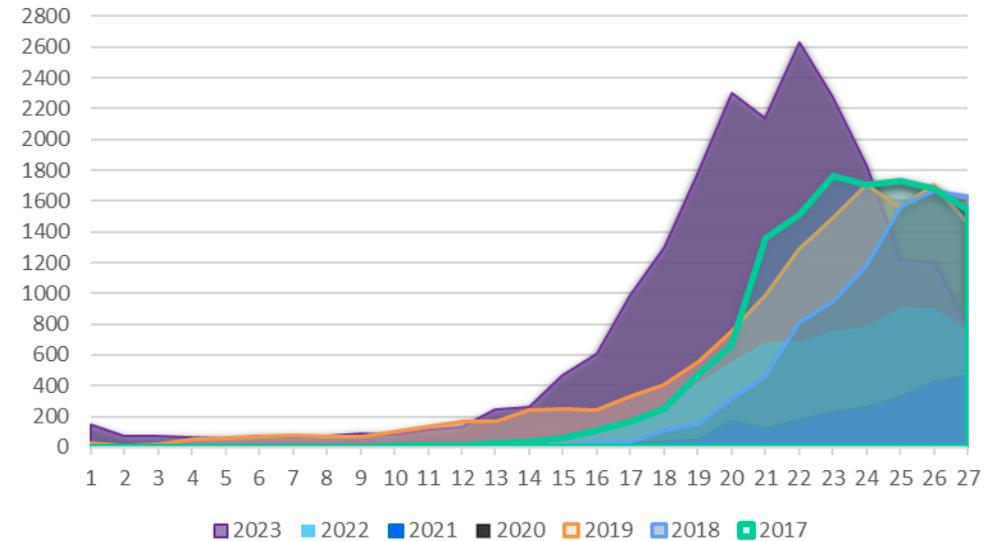


Casos de Bronquiolitis en < 2 años notificados por establecimientos con regularidad $\geq 90\%$. SE1-27. Año 2023

Argentina



VSR SE1 a SE27 según semana epidemiológica. Total país. Año 2017-2023 Argentina



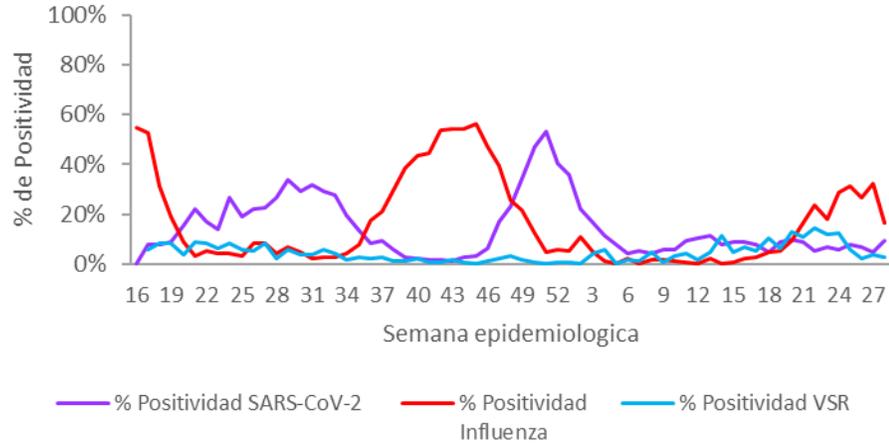
Si se comparan los casos de VSR acumulados entre SE1 y 27 de los últimos 7 años notificados a partir del componente laboratorial de vigilancia universal se verifica que en el presente año se registra el 50,27% más que lo registrado en el año con mayor número de casos en el mismo período (2019). Mayor diferencia entre SE15-21.

Fuente: Elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) C2 y SNVS 2.0



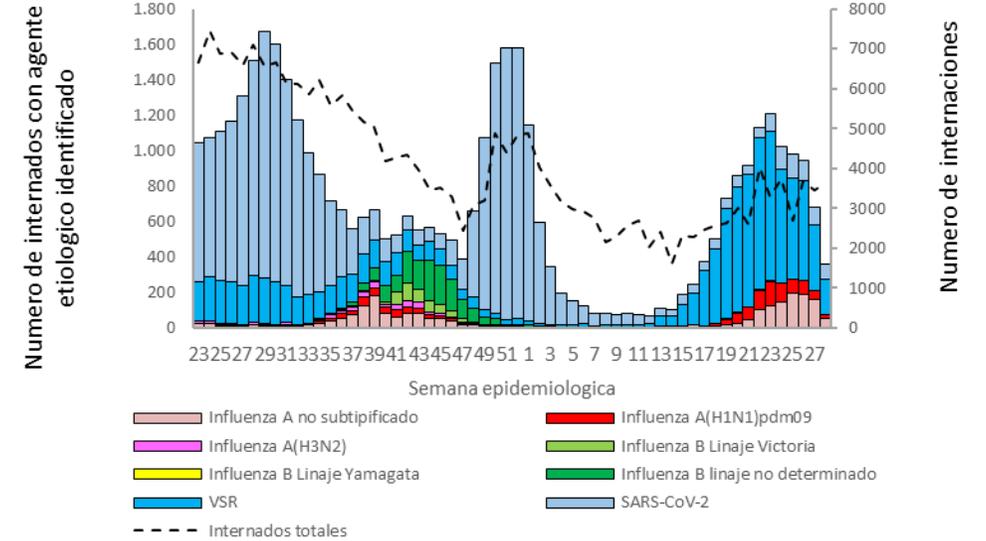
IV JORNADA VIRTUAL DE ACTUALIZACIÓN EN INMUNIZACIONES 2023

Porcentaje de positividad de SARS-CoV-2, influenza y VSR por semana epidemiológica. – SE16/2022 a SE28/2023



Vigilancia de virus respiratorios en personas internadas

Casos notificados internados por IRA y casos con diagnóstico etiológico notificados según agente. Casos hospitalizados - SE23/2022 a SE28/2023.



Entre los casos hospitalizados, para la SE28/2023 el porcentaje de positividad calculado para SARS-CoV-2 es de 6,10%, influenza es de 16,45% y VSR 41,84%.

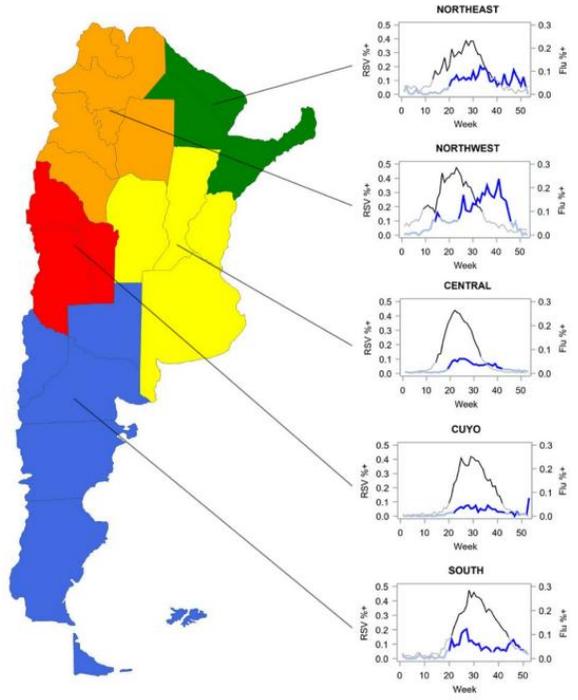
INDICADORES UMA	Ultima semana			SE16/2022 - SE28/2023		
	Muestras estudiadas	Positivos	% Positividad	Muestras estudiadas	Positivos	% Positividad
SARS-CoV-2 Total	471	43	9,13%	160.291	45.731	28,53%
SARS-CoV-2 por PCR	95	9	9,47%	29.386	6.116	20,81%
Influenza	79	13	16,46%	14.627	2.683	18,34%
VSR	37	1	2,70%	10.945	428	3,91%

Fuente: Elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) C2 y SNVS 2.0

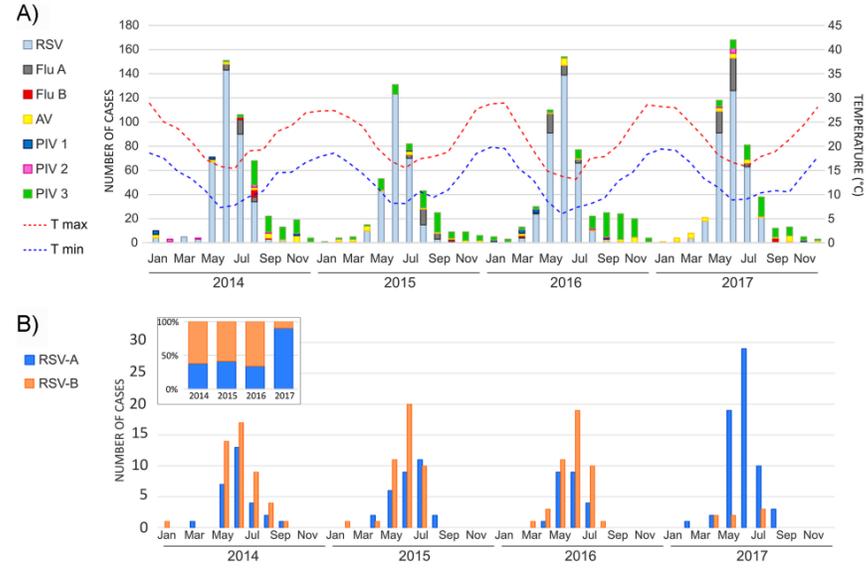


Estacionalidad del VSR en Argentina antes de la pandemia

Circulación de VSR e influenza según el método de la media 2007-2016. (1)



Estacionalidad de VSR en Buenos Aires 2014-2017. (2)



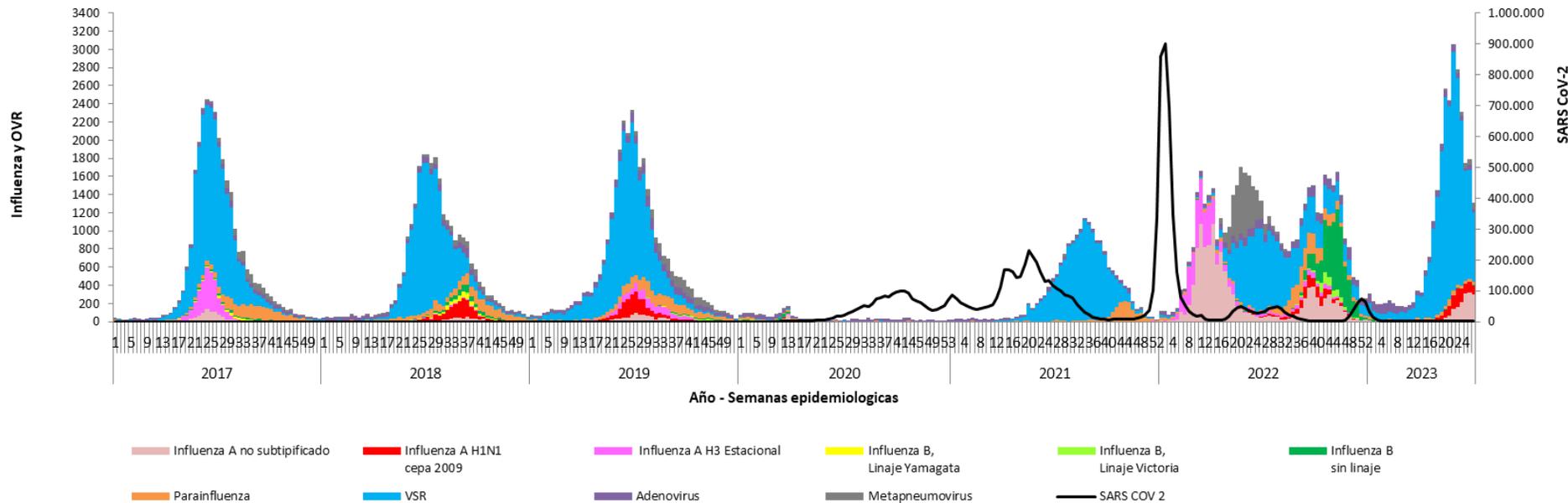
VSR-B dominante en 2014-2016 (60%) y reemplazado abruptamente por **VSR-A** en 2017 (90%).

Positividad VSR: 21-29 %
Inicio temporada en abril (con 16-18 semanas de actividad)

(1) Baumeister et al. Timing of respiratory syncytial virus and influenza epidemic activity in five regions of Argentina, 2007-2016. *Influenza Other Respi Viruses*. 2019; 13: 10– 17.
(2) Goya et al. Evolutionary dynamics of respiratory syncytial virus in Buenos Aires: Viral diversity, migration, and subgroup replacement. *Virus Evolution* 2023;9 (1): 1-10.



Cambios en el patrón epidemiológico de VSR en hospitalizados en argentina

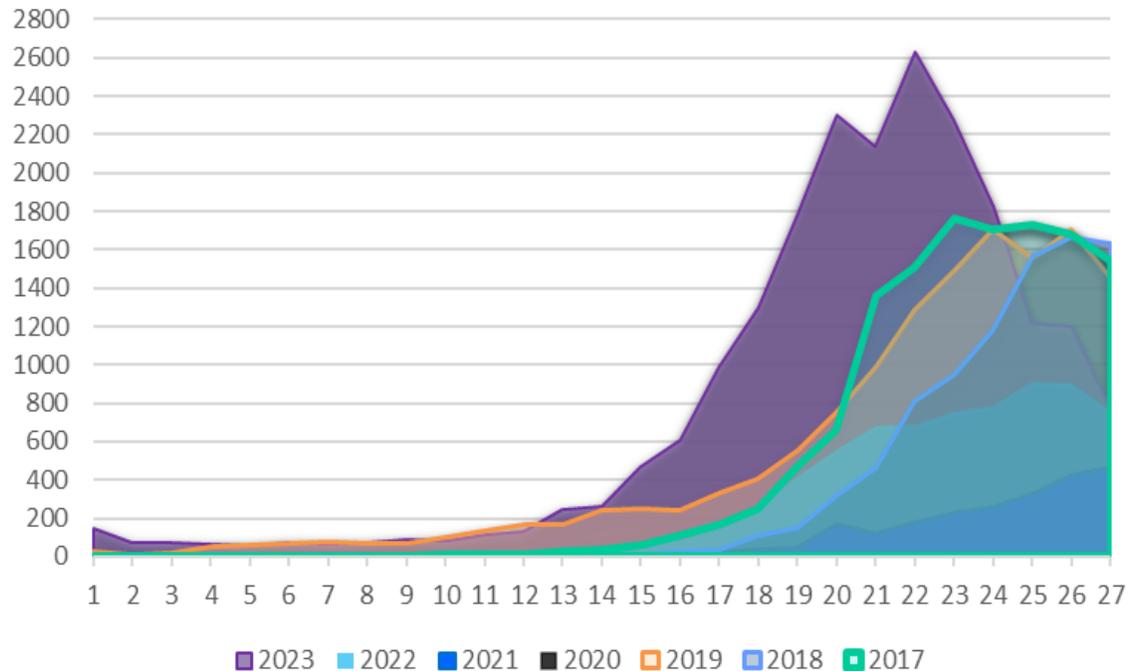


- ✓ Marcado descenso de la circulación en 2020.
- ✓ Durante 2021 y en 2022, vuelven a circular OVR.
- ✓ 2022: comportamiento inusual de influenza y metapneumovirus.
- ✓ 2023: inicio de circulación adelantado.



Patrón de VSR en los últimos 6 años en pacientes hospitalizados

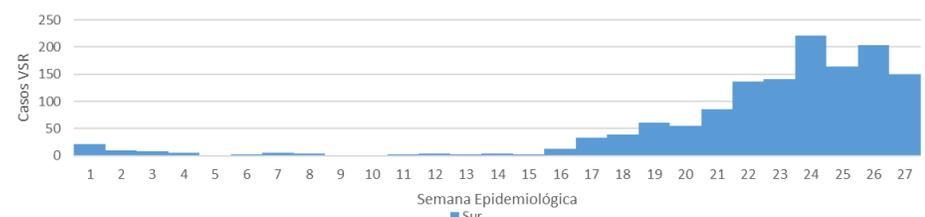
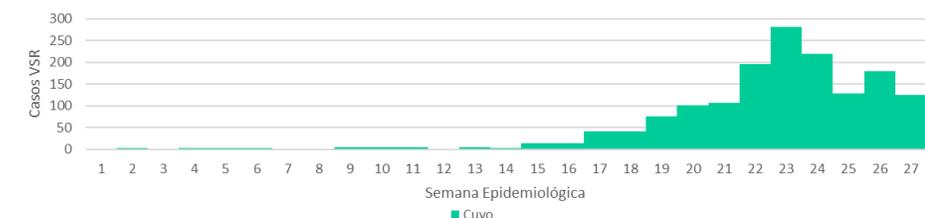
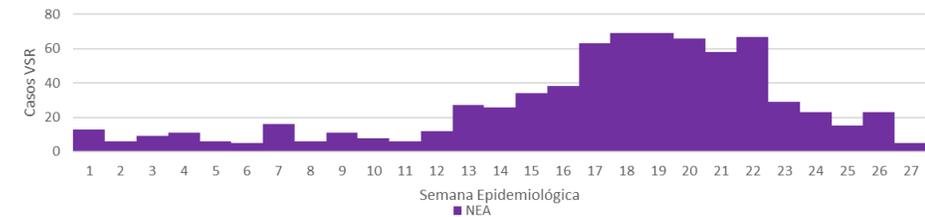
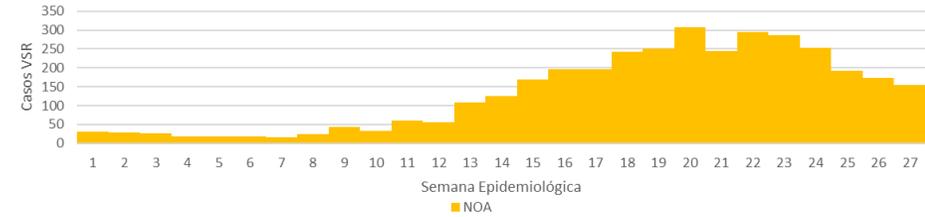
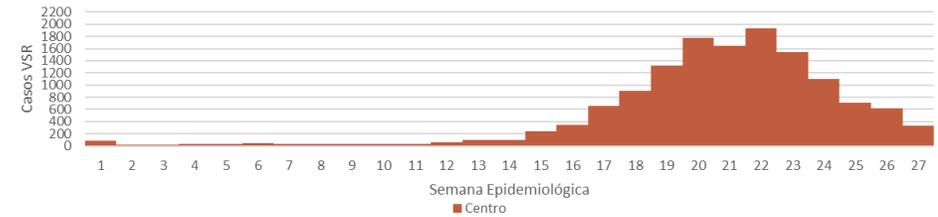
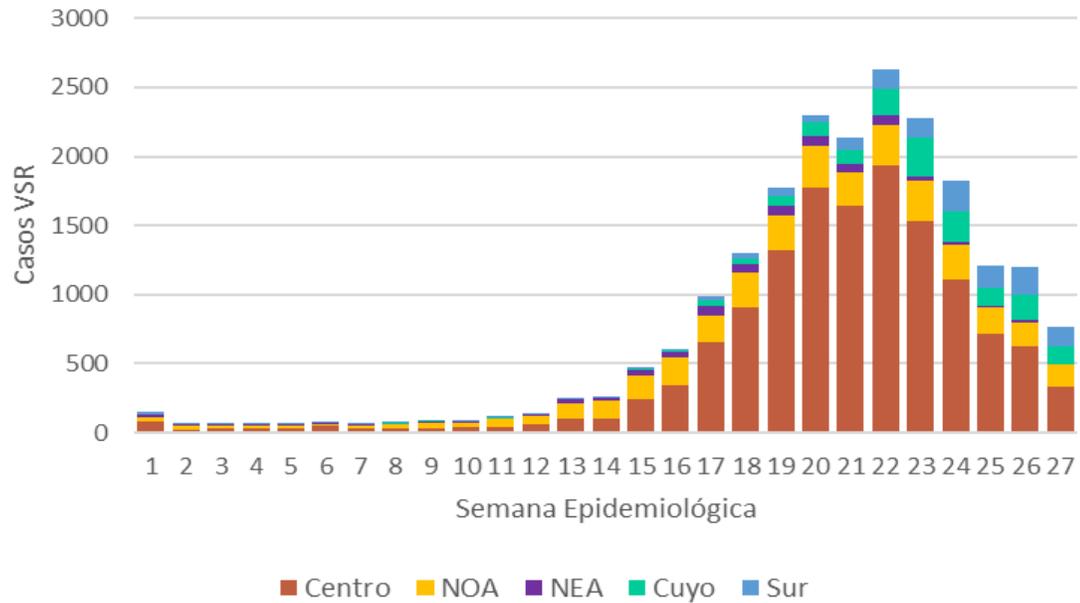
VSR SE1 a SE27 según semana epidemiológica.
Años 2017-2023 Argentina



- 2023: inicio de la actividad estacional de VSR adelantada en comparación con la mayoría de los años previos pre-pandémicos (adelanto entre 2 y 6 semanas).
- Número de casos acumulados: 50,3% mayor al registrado para el mismo período del 2019, año con el mayor número de casos de los últimos 6 años.



Casos de VSR por SE y Región del país – SE01-27. Año 2023



Fuente: Elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) C2 y SNVS 2.0

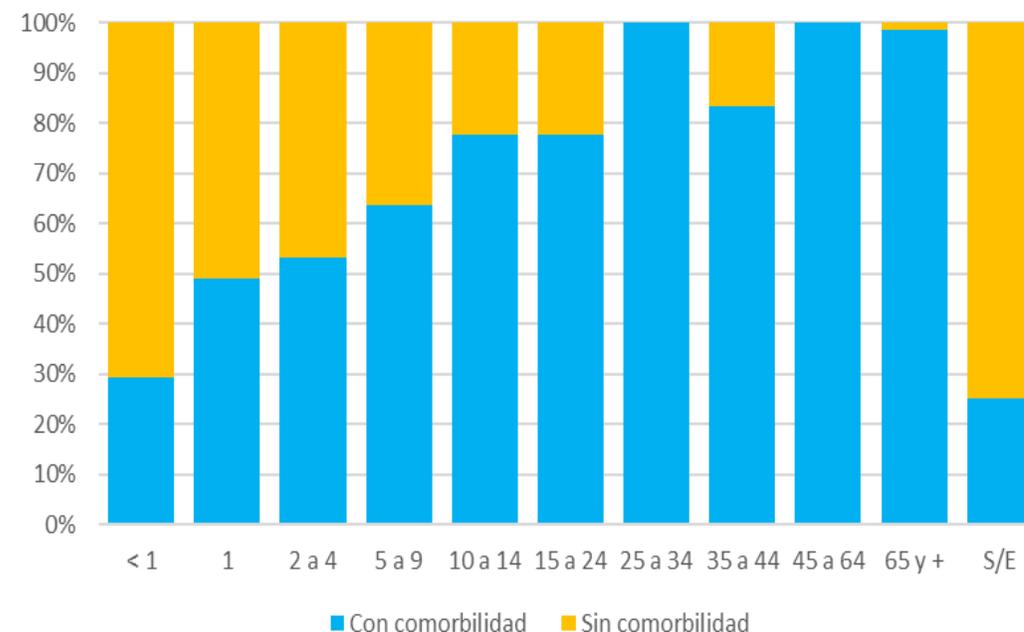


Vigilancia de VSR en personas internadas

Distribución de notificaciones de comorbilidad por grupo de edad. SE23/2022 a SE28/2023.

Grupo de Edad	Con comorbilidad	Sin comorbilidad	Sin dato
< 1	450	1091	5489
1	212	221	1516
2 a 4	212	186	1421
5 a 9	68	39	463
10 a 14	14	4	116
15 a 24	7	2	51
25 a 34	6		27
35 a 44	5	1	17
45 a 64	26		49
65 y +	62	1	89
S/E	1	3	35
Total	1063	1548	9273

Distribución porcentual de notificaciones de comorbilidad por grupo de edad. SE23/2022 a SE28/2023.



Fuente: Elaboración propia del Área de Vigilancia de la Salud de la Dirección de Epidemiología en base a información proveniente del Sistema Nacional de Vigilancia de la Salud (SNVS) C2 y SNVS 2.0



El VSR es el principal agente etiológico que ocasiona IRAB en nuestro país

- Programa de Vigilancia Epidemiológica, para IRAB en el Hospital de Niños Ricardo Gutiérrez (HNRG) en el período 2000-2018

•



16018

Egresos por IRAB



6047

Positivos para virus respiratorios



81,1%

Debido a VSR



7 días

De estadía hospitalaria



86%

Sanos nacidos a término



7 meses

Edad promedio a la internación



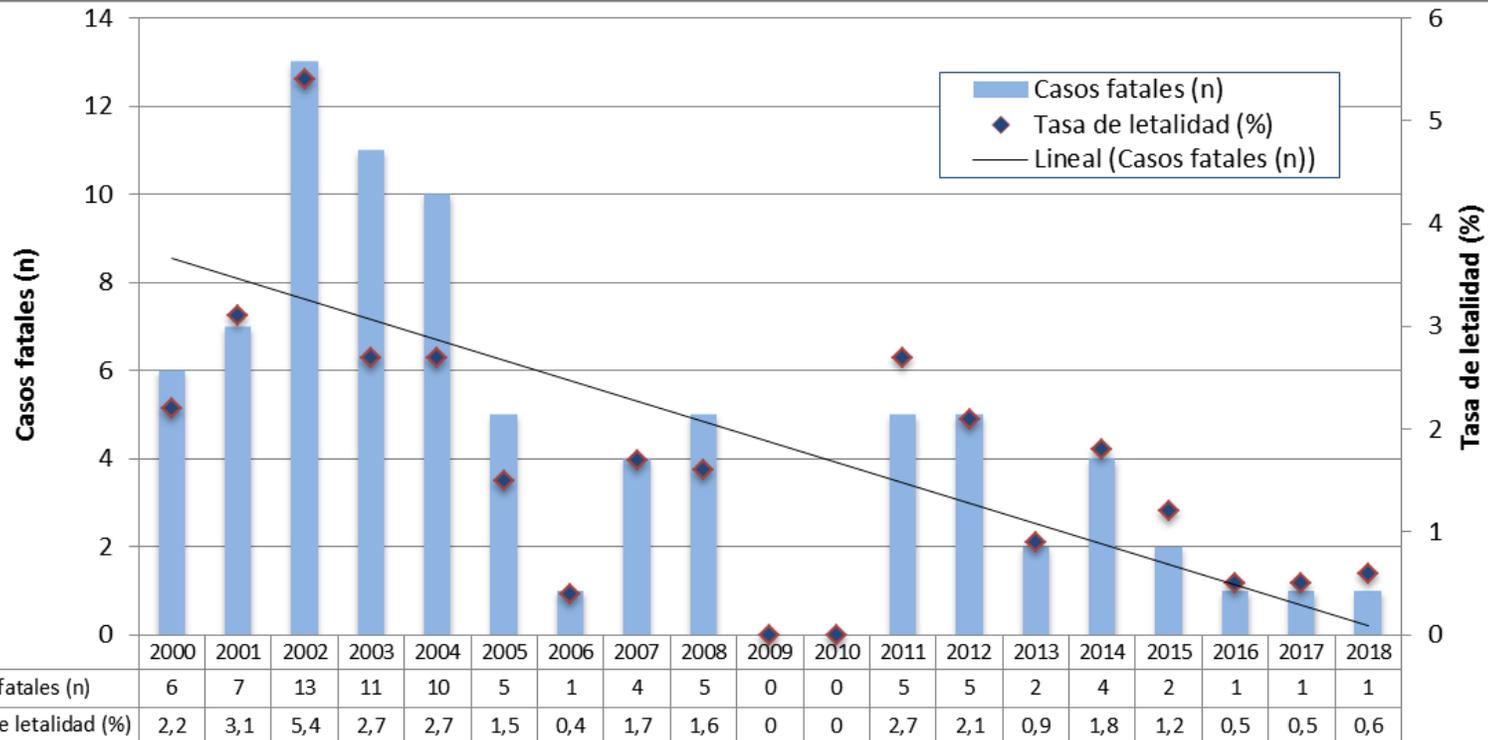
8,5%

Requirieron UCI



Burden of Respiratory Syncytial Virus Disease and Mortality Risk Factors in Argentina: 18 Years of Active Surveillance in a Children’s Hospital

Angela Gentile;María Lucion;María del Juárez;María Areso;Julia Bakir;Mariana Viegas;Alicia Mistchenko;



Distribución anual de la tasa de letalidad de los casos de IRAB por VSR. 2000-2018. HNRG

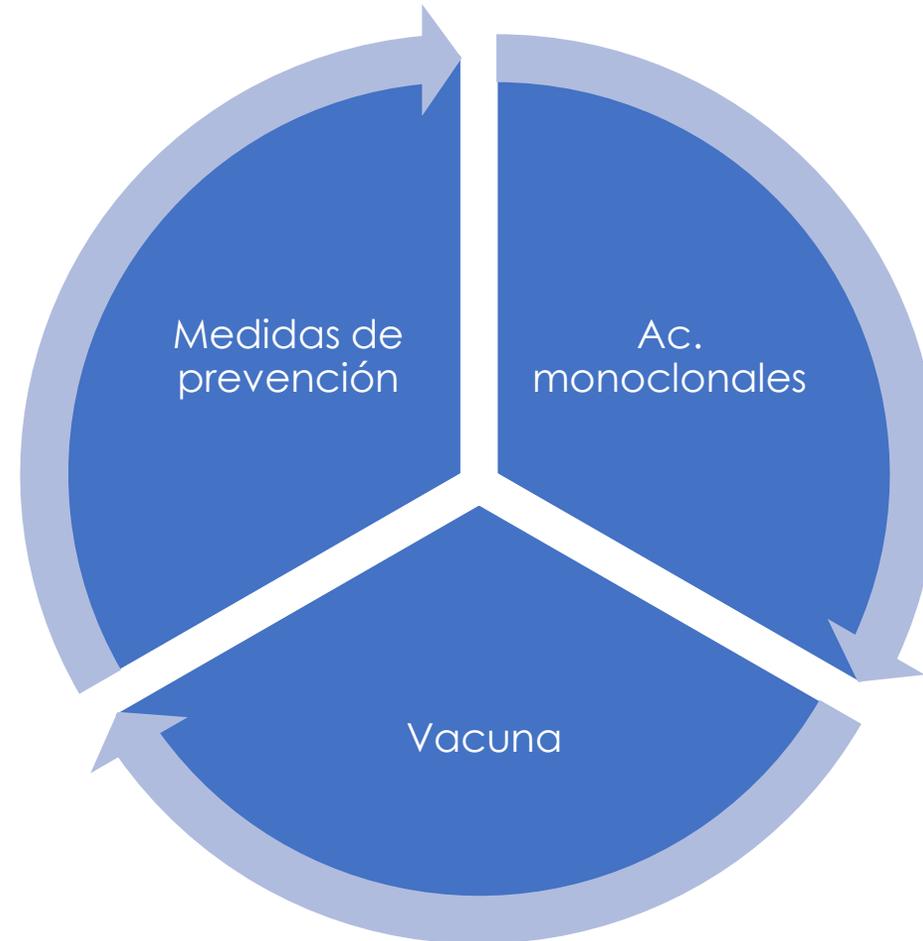
Factores de riesgo de letalidad por VSR. 2000-2018. Análisis multivariado

Predictores independientes	OR	CI 95%	p
Desnutrición moderada a severa	3.64	1.96-6.74	< 0.0001
Enfermedad neurológica crónica	3.99	2.04-7.79	< 0.0001
Cardiopatía congénita	4.10	2.36-7.15	< 0.0001
Edad < 6 meses	1.96	1.23-3.11	0.004





VSR: Estrategias de control





Recomendaciones generales

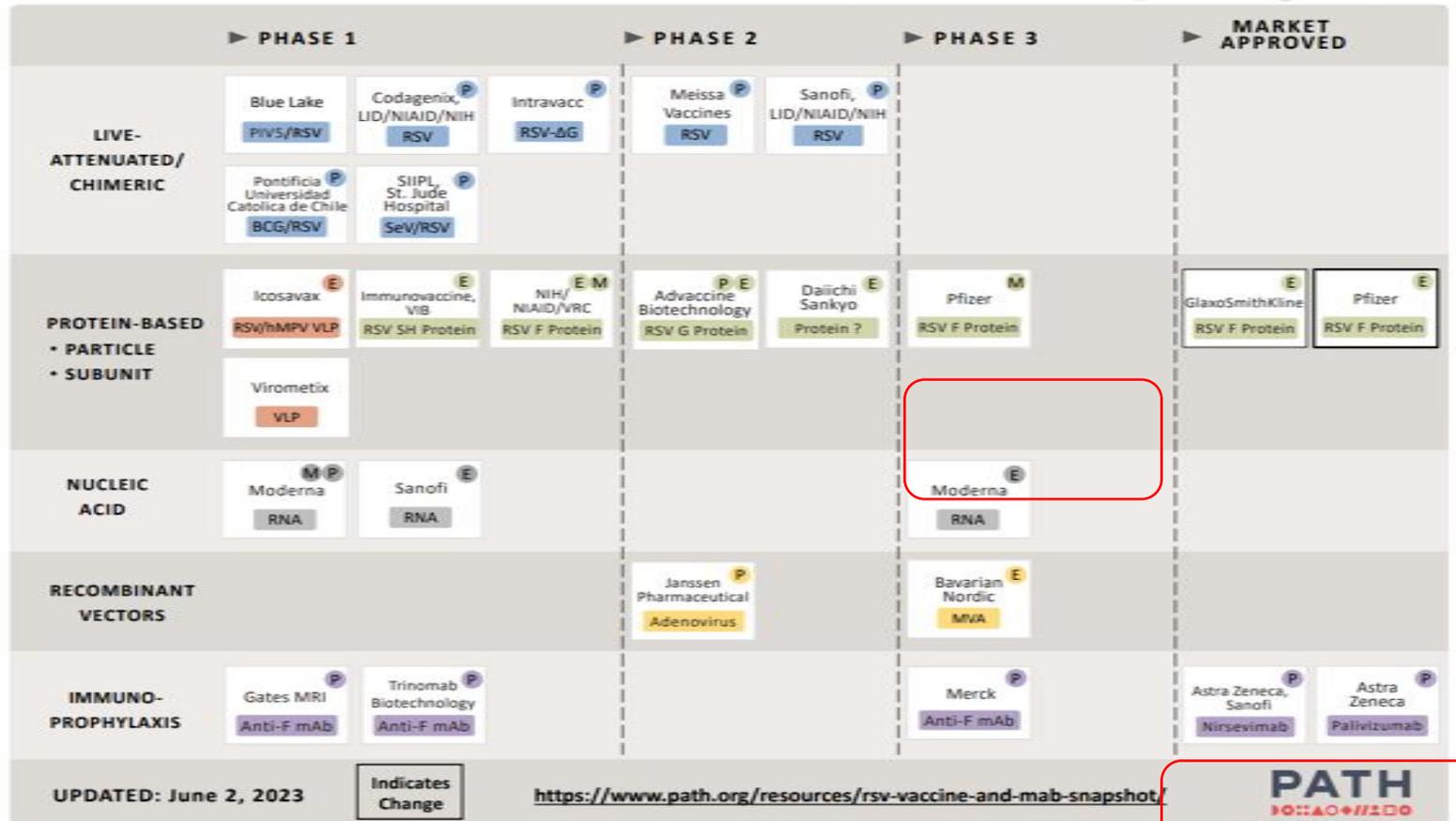
1. Promover la **lactancia materna**.
2. Explicar la importancia de la **higiene de manos**, personal y de la casa.
3. **Evitar la contaminación ambiental** con humo (tabaco, braseros, etc.).
4. Realizar los **controles pediátricos de rutina** para evaluar el estado nutricional y mantener actualizadas las vacunas.
5. Evitar la asistencia a jardines maternos, lugares públicos cerrados en época de riesgo y el **hacinamiento**.
6. Promover la **educación familiar** de pacientes de riesgo y estimular la **consulta precoz** ante los primeros síntomas de la enfermedad.
7. Priorizar la atención de este grupo de pacientes en la demanda espontánea (para disminuir el contacto con otros niños que pueden estar atravesando enfermedades respiratorias).



Estrategias de prevención actuales

RSV Vaccine and mAb Snapshot

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



Actualmente: **26 estrategias** entre vacunas y anticuerpos monoclonales humanizados contra el VSR en desarrollo en ensayos de **Fase 1-3**.

4 de ellas han sido **licenciadas**.



El desarrollo de una vacuna VSR: un gran reto

- Lactantes poseen una respuesta inmunitaria deficiente, sistema inmune inmaduro, frente al VRS¹
- Enfermedad grave por VRS se da principalmente en el primer año de vida (<6 meses)²
- La inmunidad tras una infección natural es limitada
- Re infecciones frecuentes
- Supresión de la respuesta inmune por AC maternos circulantes



Mecanismo de acción

- La vacuna de la subunidad F del VSR se administra a la madre **en el tercer trimestre** del embarazo^{1,2}
- La IgG materna se transporta activamente a través de la placenta, con un pico de transferencia en las **últimas 4 semanas de embarazo**^{3,4}
- Los títulos de anticuerpos fetales/niños aparecen **~2 semanas después de la** vacunación materna^{3,4}

Vacunación materna





Mecanismo de acción del Ac. Monoclonal de acción prolongada

- Los AcM del VSR F se administran al lactante mediante inyección IM y llegan rápidamente al torrente sanguíneo¹⁻³

Monoclonal: solo se reconoce un epítipo, pero puede ser completamente neutralizante



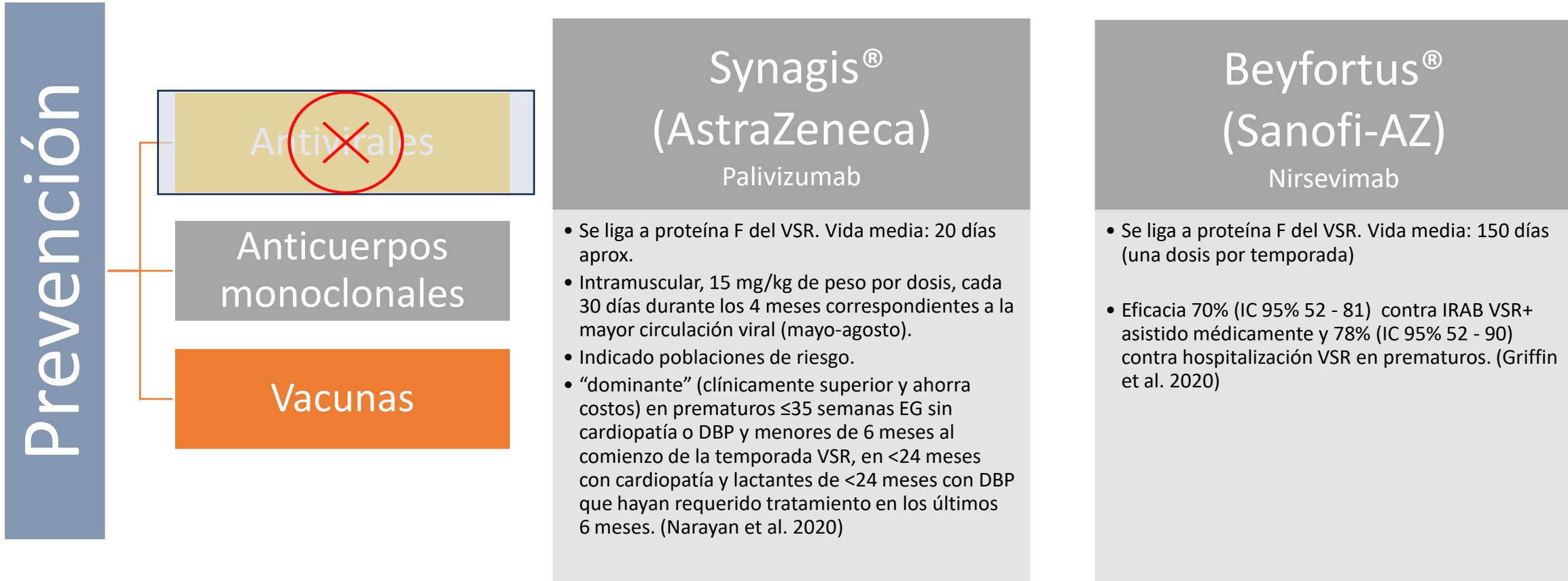
Protección que dura al menos 5 meses (la duración de una temporada típica del VSR)

Imagen adaptada de: Karron RA. *Ciencia*. 2021;372(6543):686-687.

1. Esposito S et al. *Inmunociación delantero*. 2022;13:880368. 2. Zhu Q, et al. *Sci Transl Med*. 2017;9(388):eaaj1928. 3. Tang A et al. *Comunidad Nat*. 2019;10(1):4153 4. Eichinger KM et al. *Vacunas avanzadas de Immunother*. 2021;9:2515135520981516. 5. Pou C et al. *Nat Med*. 2019;25(4):591-596. 6. Saso A et al. *Microbiol delantero*. 2020;11:1499.

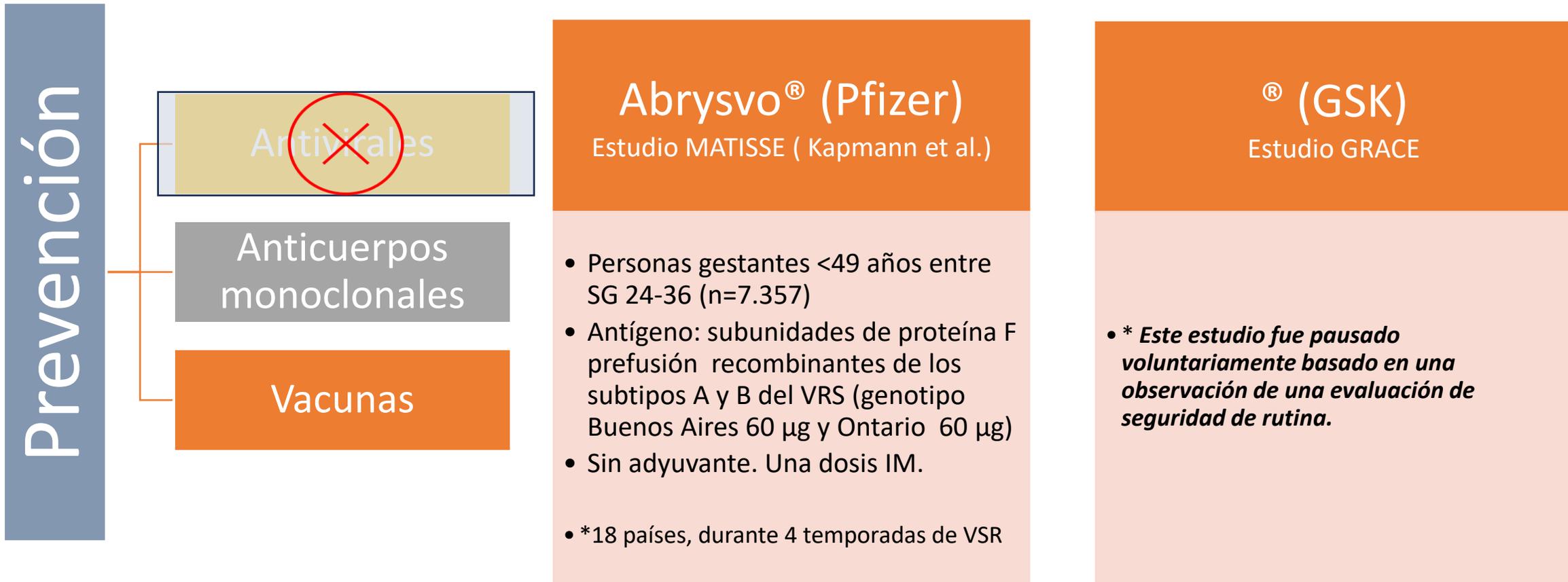


Estrategias de prevención en lactantes





Estrategias de prevención en lactantes

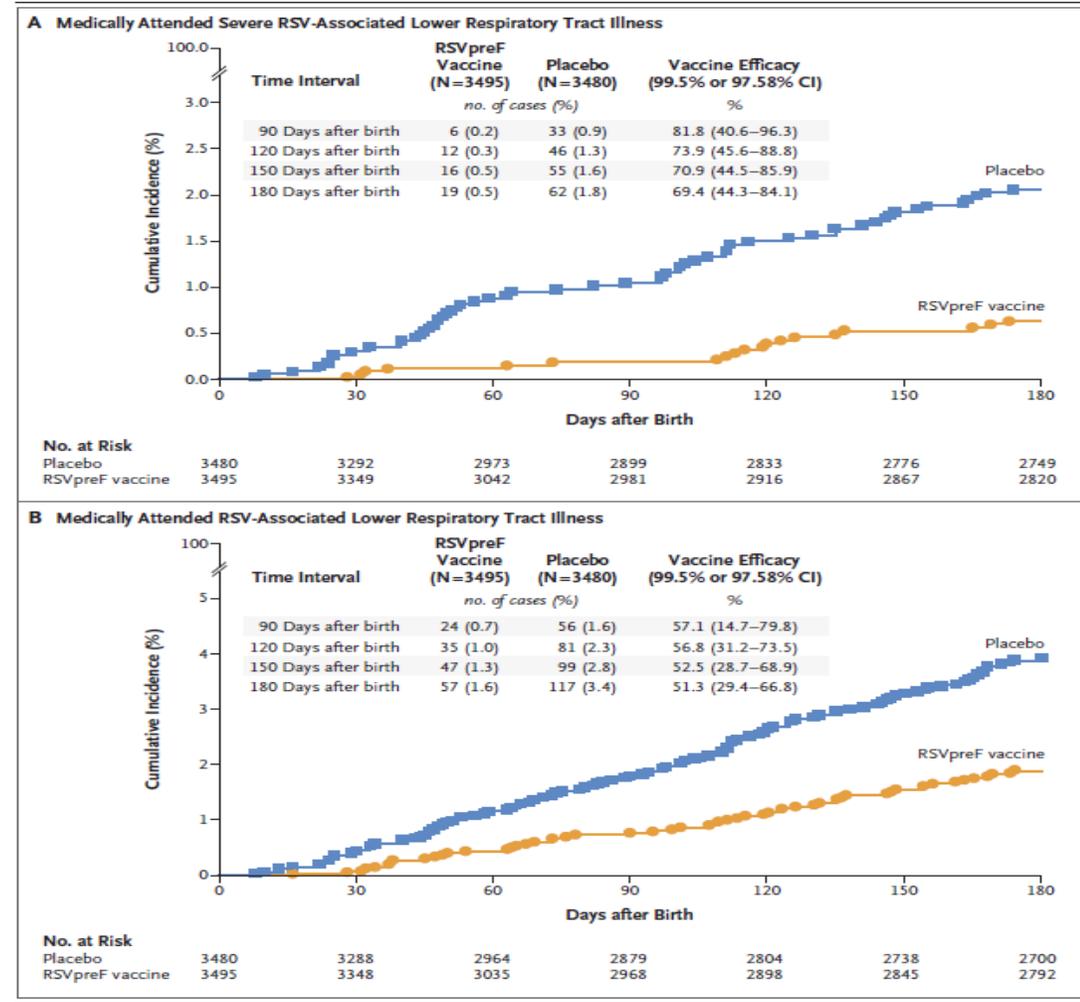


Resultados de los ensayos

® Vacunación materna Abrysvo (Pfizer)⁽¹⁾

- Eficacia para enfermedad grave:
 - **81% (IC 99,5 %: 40,6-96,3 %)** a los 90 días
 - **69% (IC 97,5 %: 44,3-84,1 %)** a los 180 días
- Eficacia para enfermedad con requerimiento de atención médica:
 - **57,1 % (IC 99,5 %: 14,7-79,8 %)** a los 90 días
 - **51,3 % (IC 97,5 %: 29,4-66,8 %)** a los 6 meses

(1)Kapmann et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *N Engl J Med* 2023;388:1451-64.

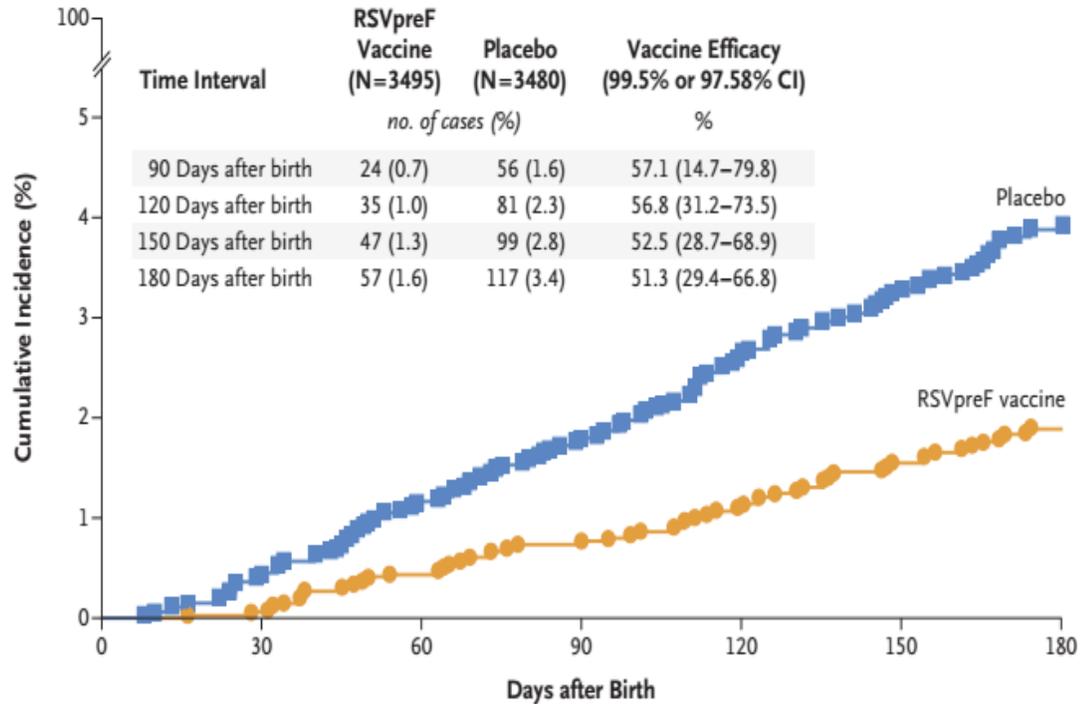




Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants

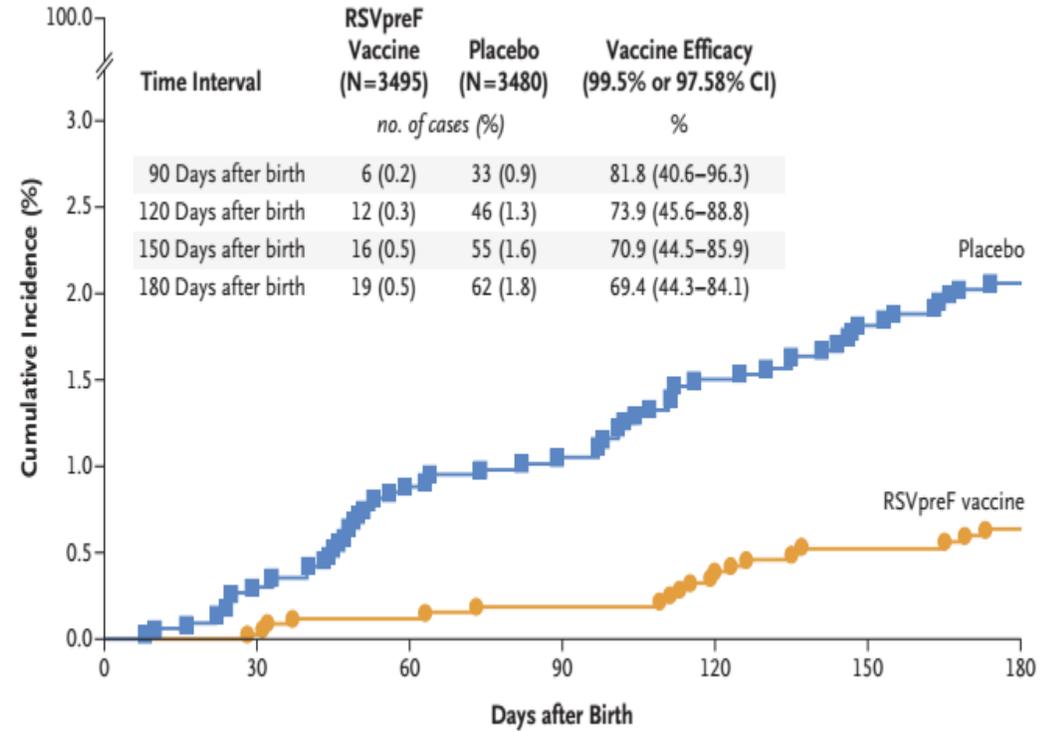
B. Kampmann, S.A. Madhi, I. Munjal, E.A.F. Simões, B.A. Pahud, C. Llapur, J. Baker, G. Pérez Marc, D. Radley, E. Shittu, J. Glanternik, H. Snaggs, J. Baber, P. Zachariah, S.L. Barnabas, M. Fausett, T. Adam, N. Perrerias, M.A. Van Houten, A. Kantele, L.-M. Huang, L.J. Bont, T. Otsuki, S.L. Vargas, J. Gullam, B. Tapiero, R.T. Stein, F.P. Polack, H.J. Zar, N.B. Staerke, M. Duron Padilla, P.C. Richmond, K. Koury, K. Schneider, E.V. Kalinina, D. Cooper, K.U. Jansen, A.S. Anderson, K.A. Swanson, W.C. Gruber, and A. Gurtman, for the MATISSE Study Group*

B Medically Attended RSV-Associated Lower Respiratory Tract Illness

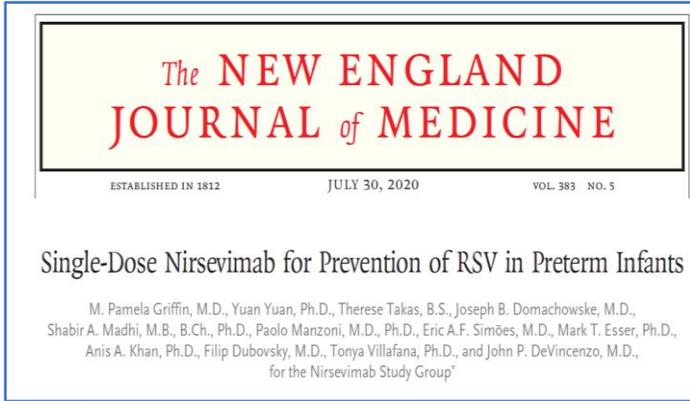


No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180
Placebo	3480	3288	2964	2879	2804	2738	2700
RSVpreF vaccine	3495	3348	3035	2968	2898	2845	2792

A Medically Attended Severe RSV-Associated Lower Respiratory Tract Illness



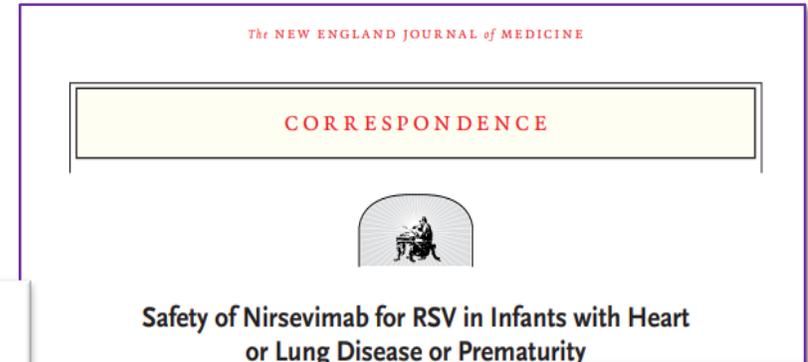
No. at Risk	0	30	60	90	120	150	180
Placebo	3480	3292	2973	2899	2833	2776	2749
RSVpreF vaccine	3495	3349	3042	2981	2916	2867	2820



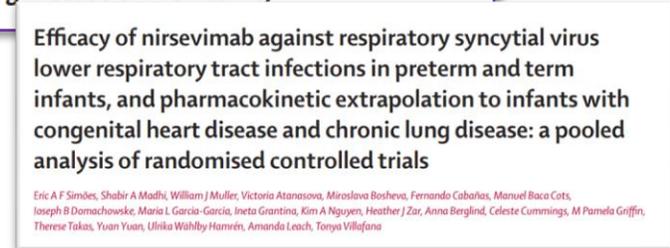
Lactantes sanos de 29 a <35 wGA



Lactantes sanos a término y con >35 wGA



Prematuros de <35 wGA , con EPC Y CC



 Fase 2b
Reducción de IVRI-MA del 70 %

 MELODY
Reducción de IVRI-MA del 75 %

 Análisis agregado preespecificado [Fase IIb (<5 kg con 50 mg) + MELODY]^{4,5}
Reducción del 80 % de IVRI-MA*

Concentraciones séricas de nirsevimab comparables entre cohortes y con datos de MELODY
✓ Extrapolación farmacocinética

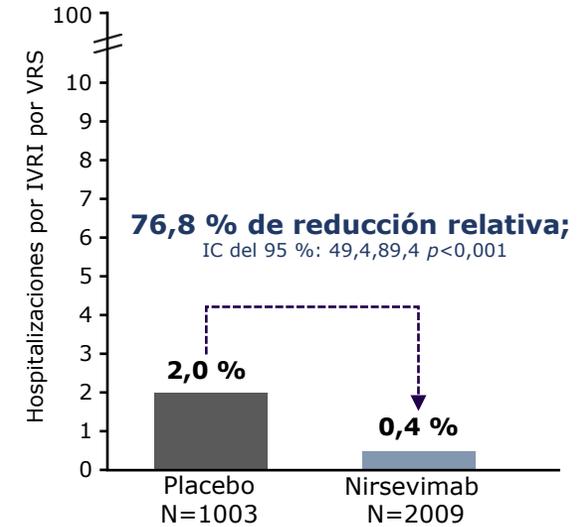
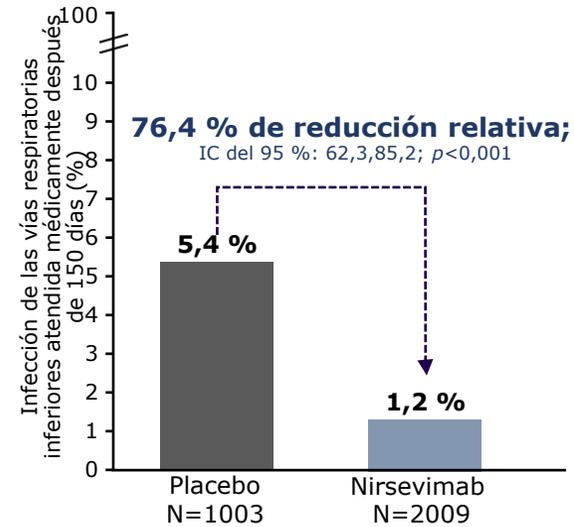
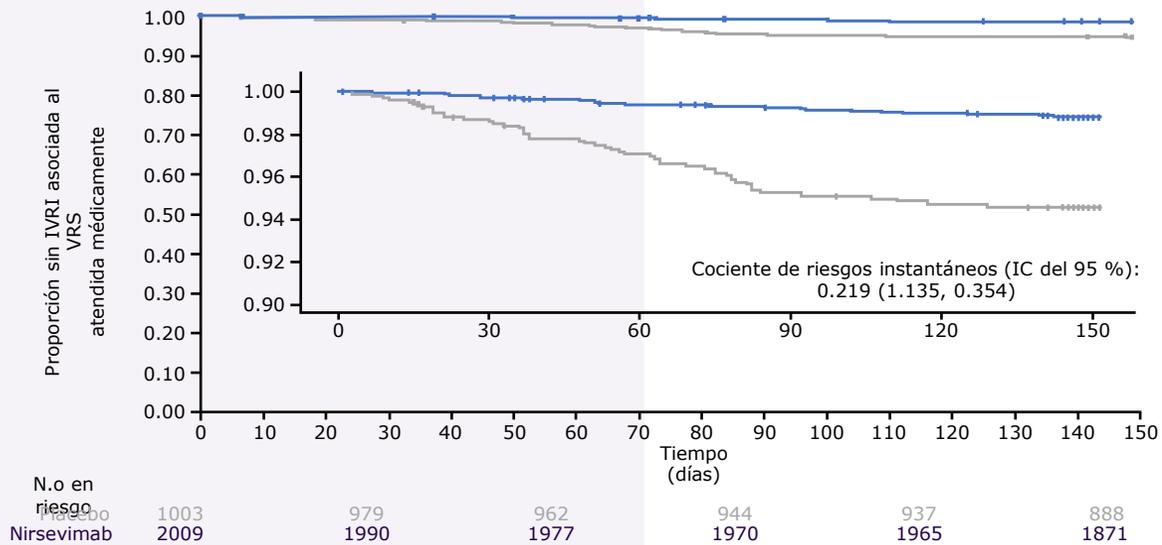
wGA: semanas de edad gestacional (por sus siglas en inglés). EPC: enfermedad pulmonar crónica. CC: cardiopatía congénita. IVRI-MA: infección de las vías respiratorias médicamente atendida.

1. Griffin MP, et al. *N Engl J Med*. 2020;383(5):415-425. 2. Hammit LL et al. *N Engl J Med* 2022;386:837-46. 3. Domachowske, et al. *N Engl J Med* 2022; 386:892-894. 4. Muller WJ, et al. *N Engl J Med*. 2023 Apr 5. 5. Simões EAF et al, *Lancet Child Adol* 2023; S2352-4642(22)00321-2.

Estudio HARMONY: Eficacia para los criterios de valoración principal y secundarios

Población ID1

Gráfico de Kaplan-Meier para el tiempo hasta la primera IVRI por VRS atendida médicamente



Criterio de valoración		Nirsevimab (N = 2009)	Placebo (N = 1003)	RRR de eficacia (IC del 95 %)	Valor P
Criterio de valoración principal	IVRI por VRS atendida médicamente ¹	24 (1,2)	54 (5,4)	76,4 (62,3, 85,2)	<0,0001
Criterio de valoración secundario	IVRI por VRS con hospitalización atendida médicamente ¹	9 (0,4)	20 (2,0)	76,8 (49,4, 89,4)	<0,0001
Criterio de valoración exploratorio	IVRI por VRS atendida médicamente (muy grave)	7 (0,3)	17 (1,7)	78,6 (48,8, 91,0)	<0,0001
	IVRI por cualquier causa, n (%)	171 (8,5)	139 (13,9)	38,2 (23,7, 50,0)	<0,0001
	Hospitalización por IVRI por cualquier causa, n (%)	45 (2,2)	37 (3,7)	38,9 (6,3, 60,2)	<0,0001

^aParticipantes que no tuvieron acontecimientos y no fueron objeto de seguimiento hasta 150 días después de la dosis. Los análisis se realizaron mediante regresión de Poisson con varianza sólida. IC, intervalo de confianza.

1. Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in term and late preterm infants. N Engl J Med. 2023 Apr 5. 2. ACIP meeting presentation. October 2022: [Nirsevimab para la prevención del VRS en todos los lactantes](#).



Co-administración con vacunas de Calendario

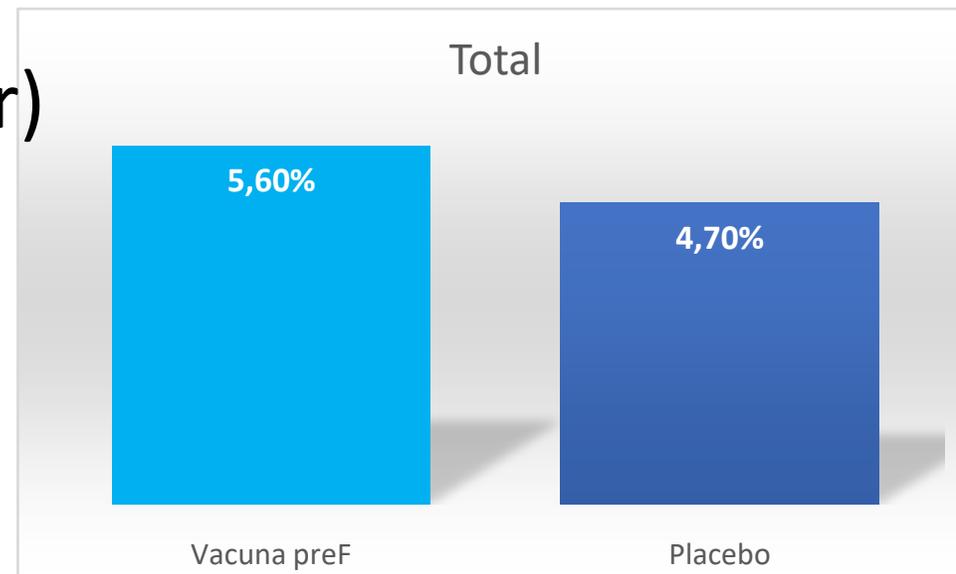
Nirsevimab (SANOFI) se puede co-administrar con todas las vacunas de Calendario o con cualquier intervalo entre ellas.

Abrysvo[®] (Pfizer) debe guardar en la embarazada un intervalo de siete días con la administración de vacuna Influenza y 14 días con Vacuna acelular *pertussis*.



Seguridad Vacuna Abrysvo® (Pfizer)

Ocurrieron **201 (5.6%)** nacimientos prematuros en las madres vacunadas y **169 (4.7%)** en el grupo placebo



Characteristic	RSVpreF Vaccine	Placebo	Total
Gestational age at birth — no./total no. (%)			
24 to <28 wk	1/3568 (<0.1)	1/3558 (<0.1)	2/7126 (<0.1)
28 to <34 wk	20/3568 (0.6)	11/3558 (0.3)	31/7126 (0.4)
34 to <37 wk	180/3568 (5.0)	157/3558 (4.4)	337/7126 (4.7)
37 to <42 wk	3343/3568 (93.7)	3356/3558 (94.3)	6699/7126 (94.0)
≥42 wk	21/3568 (0.6)	30/3558 (0.8)	51/7126 (0.7)

& No fue estadísticamente significativo.



EUROPEAN MEDICINES AGENCY
SCIENCE MEDICINES HEALTH

EMA/776857/2022
EMA/H/C/005304 Corr.¹

Beyfortus (nirsevimab)

Información general sobre Beyfortus y sobre los motivos por los que se autoriza su uso en la UE

¿Qué es Beyfortus y para qué se utiliza?

Beyfortus es un medicamento que se utiliza para prevenir la infección de las vías respiratorias inferiores (pulmones) causada por el virus respiratorio sincitial durante su primera temporada de VRS.

Beyfortus contiene el principio activo nirsevimab.



MHRA Grants Approval of Beyfortus[®] (nirsevimab) for Prevention of RSV Disease in Infants

- Nirsevimab is the first broadly protective option against RSV disease for newborns and infants
- Results from the clinical development programme reinforce nirsevimab's consistency in reducing RSV infections requiring medical care, including hospitalisations^{1,2}

November 09, 2022 07:51 AM Eastern Standard Time

Prevención de la infección de las vías respiratorias inferiores causada por el virus sincitial respiratorio (VSR) en todos los lactantes que entren en su primera temporada del VSR y en niños con enfermedad pulmonar crónica o cardiopatía congénita que entren en su primera y segunda temporada del VRS



Health Canada
BEYFORTUS™
prevention of RSV

NEWS RELEASES SUBSCRIBE MEDIA CONTACTS SOCIAL MEDIA



- BEYFORTUS™ (nirsevimab) is the first and only single-dose immunization designed for the prevention of RSV disease in newborns and infants, including those born healthy, at term or preterm, or with specific health conditions¹
- Clinical trial data show BEYFORTUS™ is effective in reducing medically attended RSV infections including hospitalizations¹

Prevent RSV in
Infants

For Immediate Release: July 17, 2023



Sociedades científicas: uso de nirsevimab para todos los lactantes

- El calendario nacional de vacunación de 2023 publicado por la Asociación Española de Pediatría **recomienda los AcM contra el VRS en todos los lactantes de hasta 6 meses** y en lactantes menores de 2 años con un mayor riesgo de infección grave por VRS¹



La Sociedad Pediátrica Francesa, junto con otras sociedades científicas clave, **recomiendan el uso de Nirsevimab para todos los lactantes <6 meses** durante 23-24 temporadas^{2,3}

La Sociedad Italiana de Neonatología, junto con la alianza Calendar for Life, publicaron su posición sobre el **uso de anticuerpos monoclonales de acción prolongada para la prevención universal del VRS en todos los lactantes**⁴



¹ <https://vacunasaen.org/profesionales/calendario-de-inmunizaciones-de-la-aep-2023/>; ² <https://www.infovac.fr/docman-marc/public/bulletins/2023/1869-lien-1-strategie-de-prevention-des-brucelloses-et-des-brucelloses-pur/>; ³ <https://www.aepa.org/esp/actualites/position-strategique-prevention-brucelloses/>; ⁴ https://www.calendarforlife.org/wp-content/uploads/2023/02/Position-Paper_Anticorpo-monoclonale-per-VRS.pdf



Vacunación materna: Vacuna ABRYSVO (Pfizer)

- Recomendación favorable del Comité de Vacunas y Productos Biológicos Relacionados (Vaccines and Related Biological Products Advisory-VRBPAC) de la FDA.
- Recomendación favorable del Comité para productos médicos para uso humano (Committee for Medicinal Products for Human Use- CHPM) de la EMA.
- Recomendación favorable de la (Comité de Vacunacion e Inmunización (Joint Committee on Vaccination and Immunisation -JCVI)del Reino Unido



Conclusiones

El próximo desafío será definir las estrategias para que el uso de estas herramientas tenga el mayor impacto en la salud de los niños, priorizando la asequibilidad, la seguridad, y el momento de administración según la estacionalidad.



Gracias por su atención!



EPIDEMIOLOGÍA
HOSPITAL DE NIÑOS RICARDO GUTIÉRREZ

RICARDO GUTIÉRREZ
EPIDEMIOLOGÍA