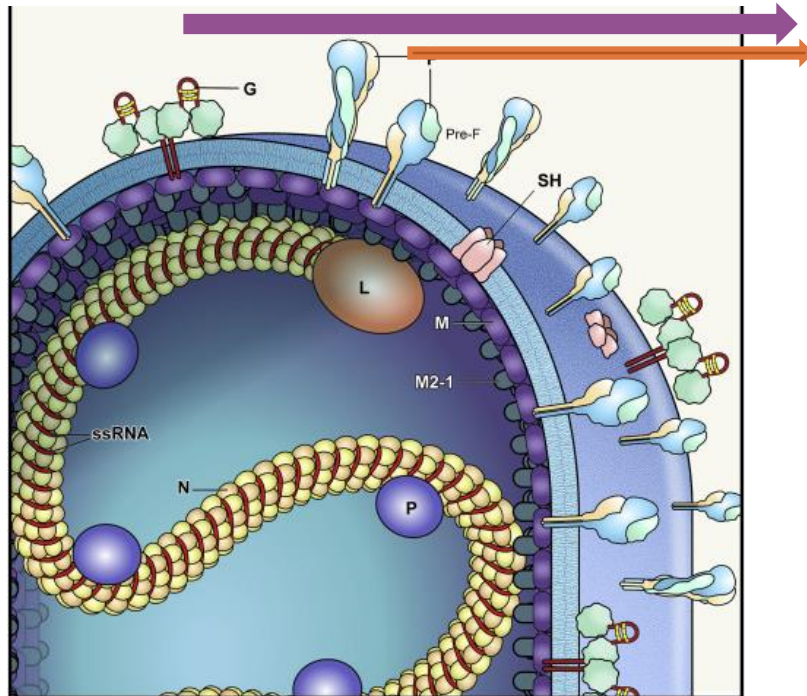


Immunització contra el Virus Respiratori Sincicial

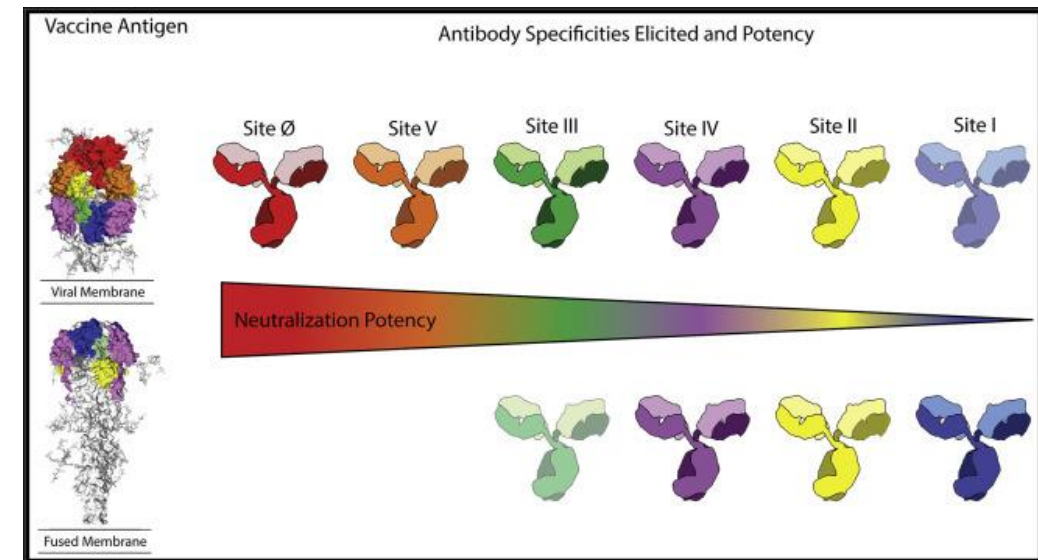
Eva Borràs López

Tècnica de Salut pública
Servei de Vigilància Epidemiològica i Resposta a Emergències de Salut Pública als
Vallés Oriental i Occidental
Universitat de Barcelona
CIBERESP; ISCIII

Arquitectura del virió VRS



Dianes per a
AC
neutralitzants



Proteïna G
Elevada variabilitat
Subtipus A i B

Proteïna F
Es més conservada

Proteïna SH
proteïna hidrofòbica
Canal iònic pentamèric

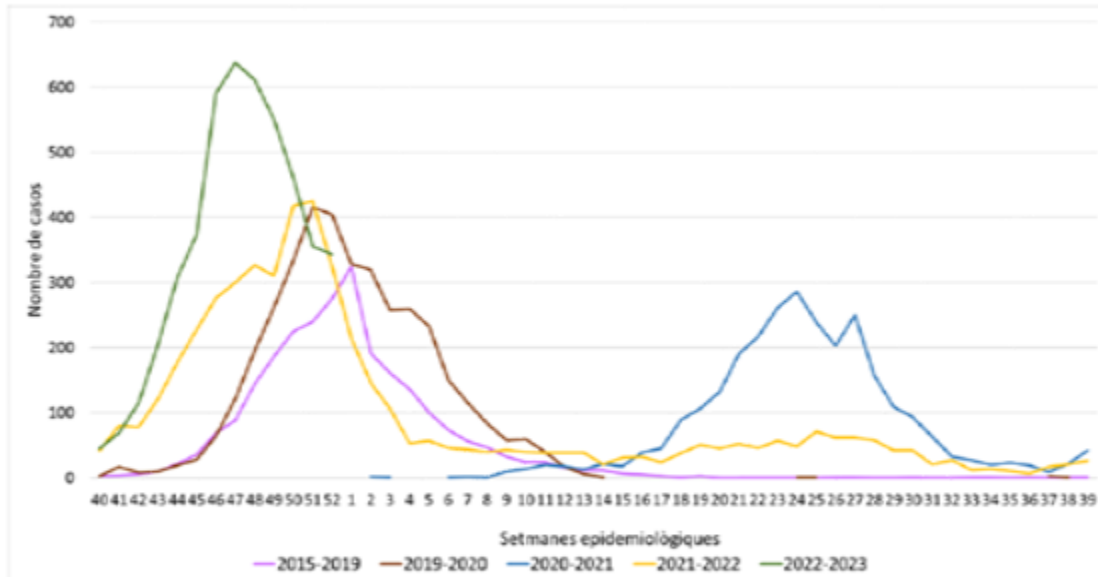
Característiques epidemiològiques del VRS



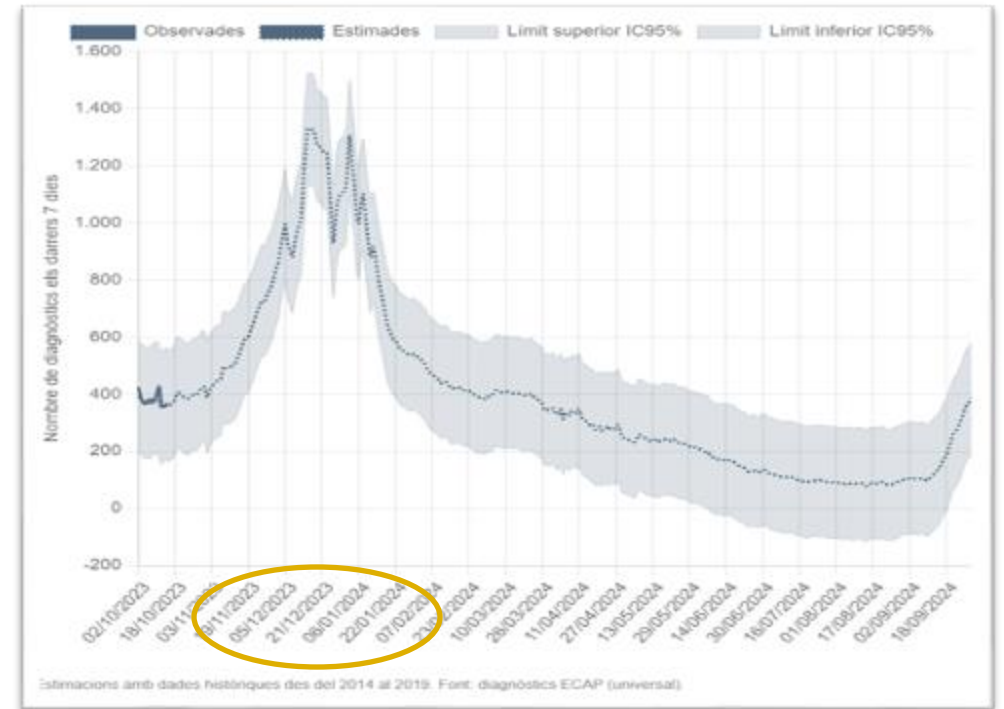
CAMFiC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària



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



Font: Sistema de notificació microbiològica de Catalunya (SNMC)



<https://sivic.salut.gencat.cat/>

Infecció universal, amb estacionalitat (d'octubre a febrer) ?

Impacte del VRS

INFANTS

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

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

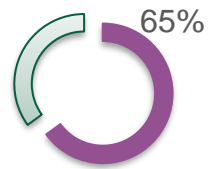
TI: Taxes d'incidència / 100.000 h

* Dades provisionals

Font: Sistema de notificació microbiològica de Catalunya. ASPCAT

En < 1 anys : - 10% bronquiolitis/any
 - 10% hospitalitzats
 - 1-2% gravetat
 - 10% UCI
 ~ 1% Mortalitat

Bronquiolitis



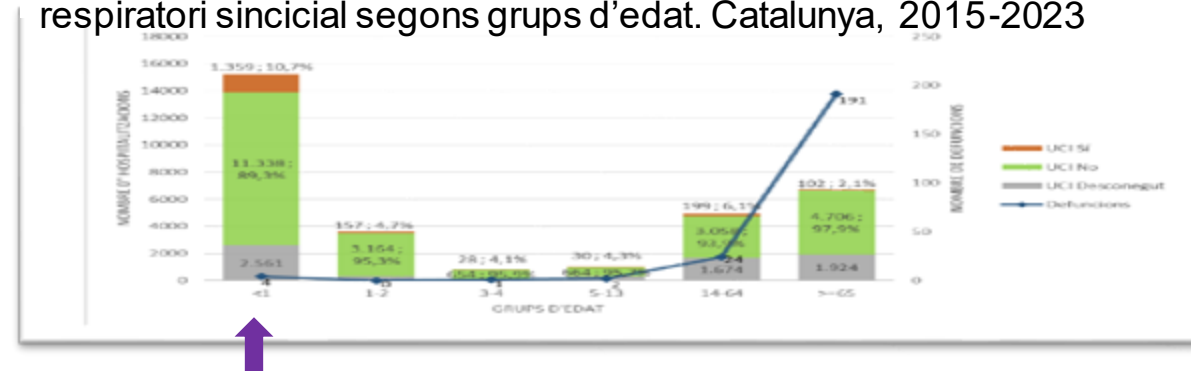
■ VRS □ Altres

Pneumònies



■ VRS □ Altres

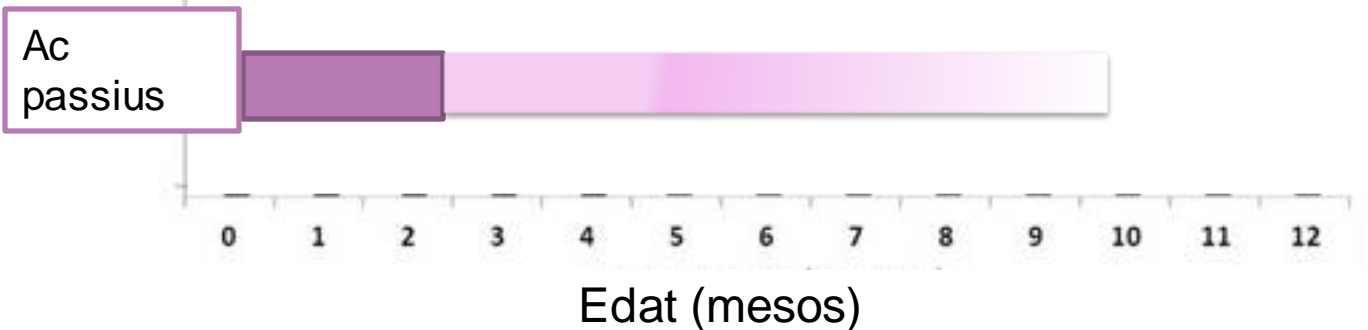
Nombre d'hospitalitzacions, ingressos a l'UCI i defuncions pel virus respiratori sincicial segons grups d'edat. Catalunya, 2015-2023



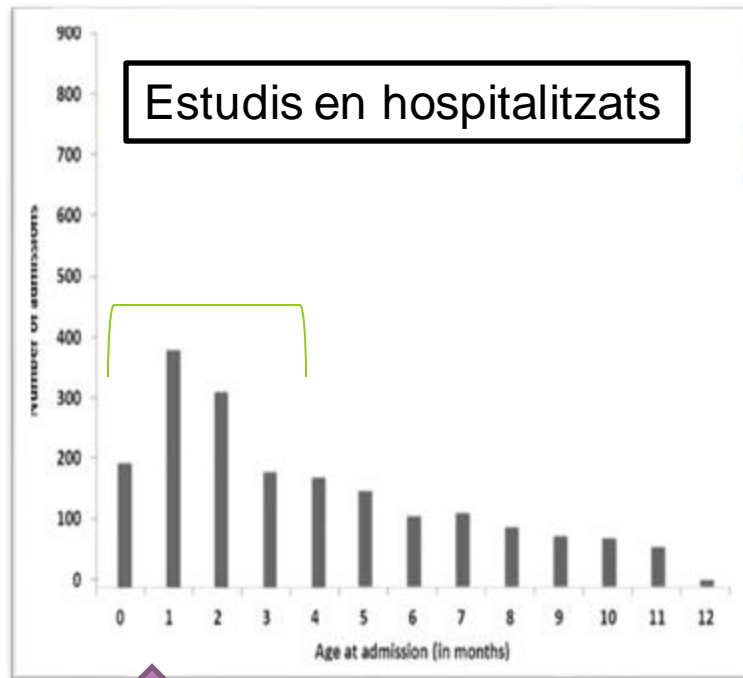
Impacte en infants

- Correlació entre alts títols Ac materns darrer trim. gestació i major protecció infants
- Preterme menys títol d'Ac

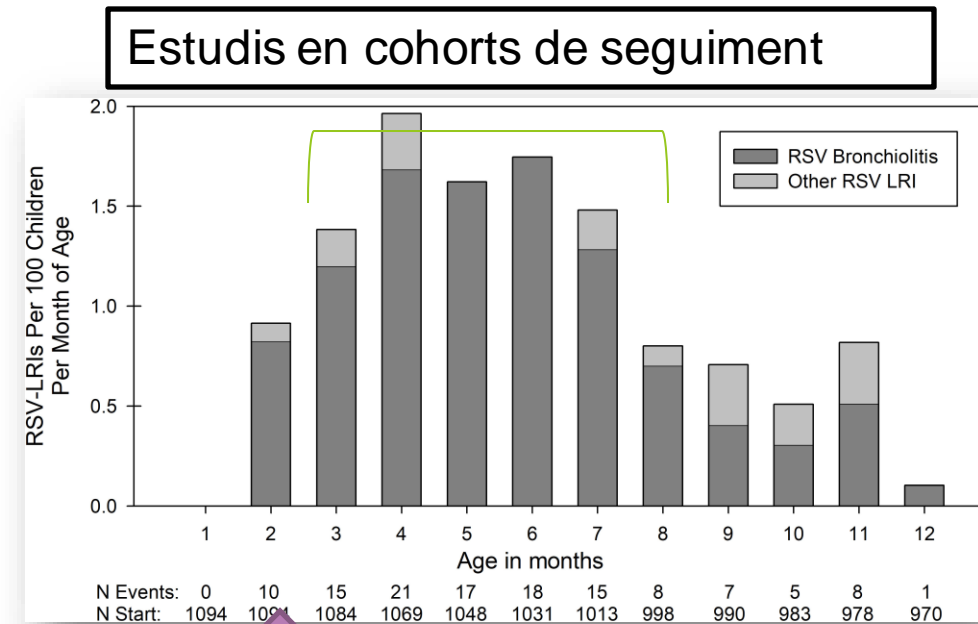
- ~ 65% en <1 any s'infecten
- ~ 95% dels <2 anys
- Reïnfeccions (~ la meitat dels nens)
- 2 -3% són hospitalitzats
- Nadons preterme/prematurs major risc d'hospitalització (3 vegades més)
- ~ 95% dels ingressats son sans



A quina edat hi ha més casos?



Susceptibles



- Segons si la mare va estar exposada a VRS en 3r TTx
- Segons mes de naixement major risc d'exposició?
- Controvèrsia amb els títols d'Ac materns?

Risc d'hospitalització segons mes de naixement



CAMFiC
societat catalana de medicina familiar i comunitària



/Salut

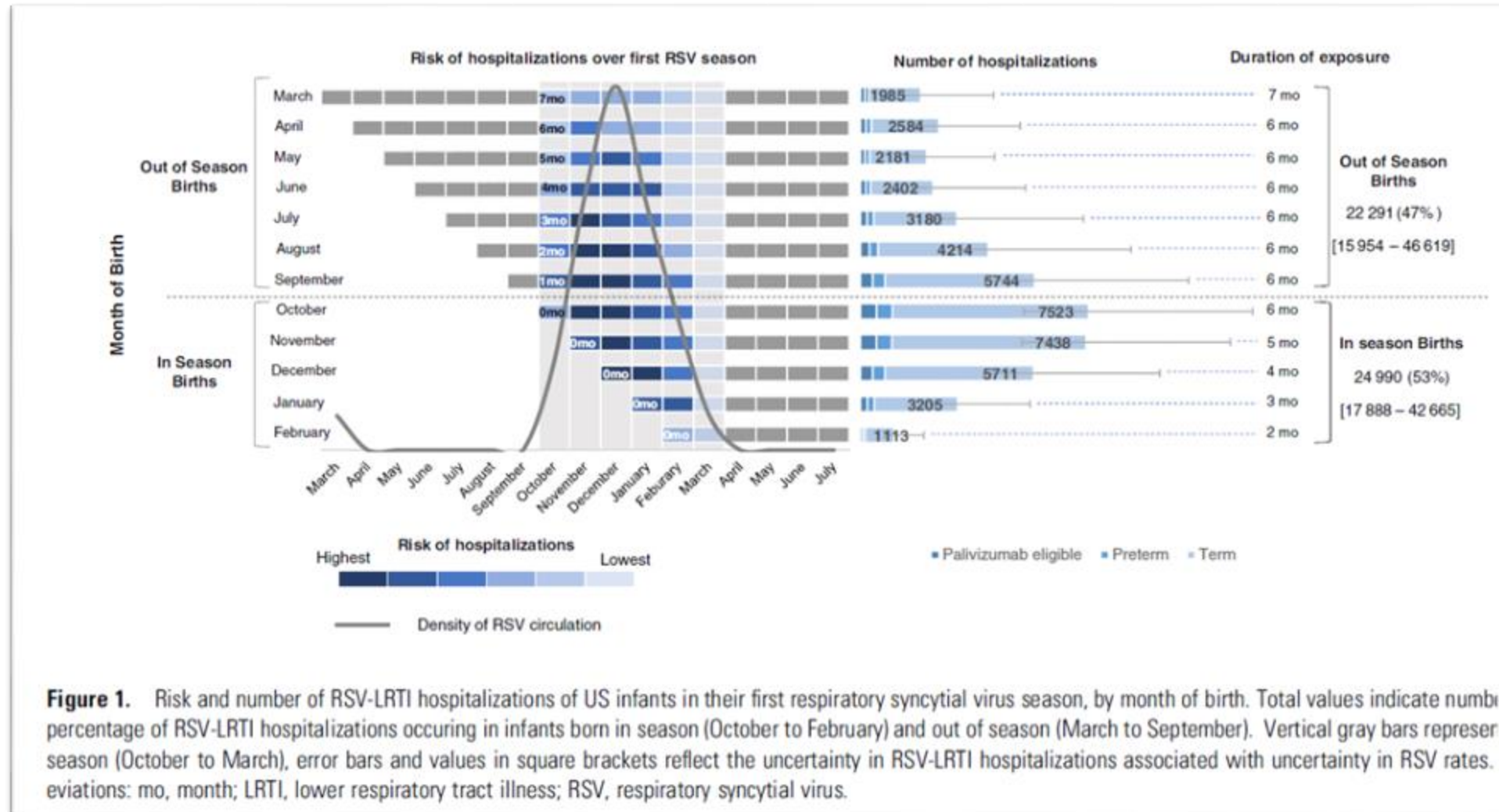
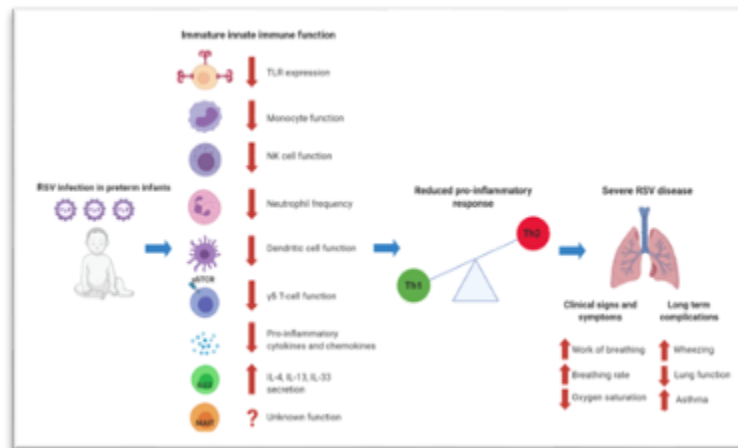


Figure 1. Risk and number of RSV-LRTI hospitalizations of US infants in their first respiratory syncytial virus season, by month of birth. Total values indicate number and percentage of RSV-LRTI hospitalizations occurring in infants born in season (October to February) and out of season (March to September). Vertical gray bars represent the RSV season (October to March), error bars and values in square brackets reflect the uncertainty in RSV-LRTI hospitalizations associated with uncertainty in RSV rates. Abbreviations: mo, month; LRTI, lower respiratory tract illness; RSV, respiratory syncytial virus.

- Resposta immunitària immadura → manca d'eliminació viral
(↑pro-inflamació)
- En preterme major risc d'hospitalitzacions: major immaduresa → RI Innata



- Nadons infectats produeixen baixa resposta humoral i baixa afinitat, i activitat heterogènia enfront pre o post-fusió F → patrons conductuals diferents als adults

Característiques epidemiològiques del VRS

ADULTS

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

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

TI: Taxes d'incidència / 100.000 h

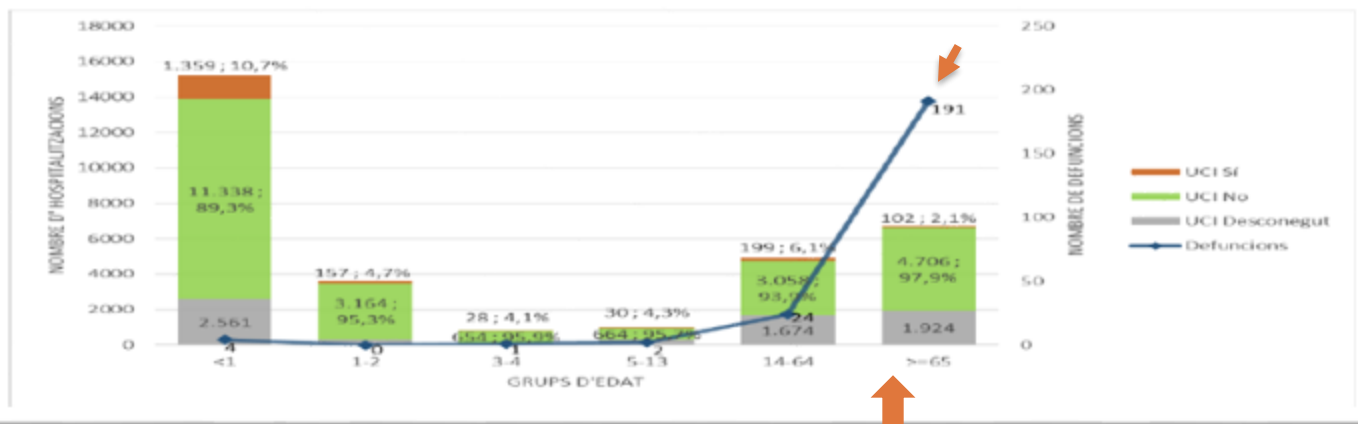
* Dades provisionals

Font: Sistema de notificació microbiològica de Catalunya. ASPCAT

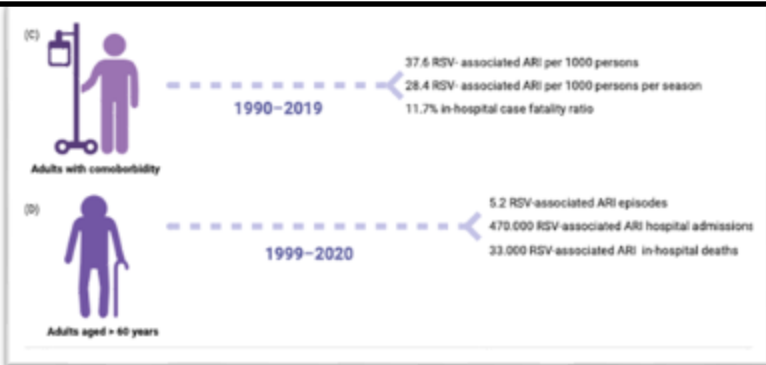
En ≥ 65 anys ingressats a USA:

- 17% UCI
- 4,8% ventilació mecànica
- 4,7% èxits

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



Càrrega de la malaltia per infecció per VRS als països d'ingressos alts entre adults amb comorbiditats



Càrrega en adults

- ❑ Més càrrega de la que ens pensem: TI > 65 anys 136,9–255,6 per 100.000 hab.
- ❑ Més hospitalització, UCI
- ❑ Comorbiditats incrementen l'hospitalització:

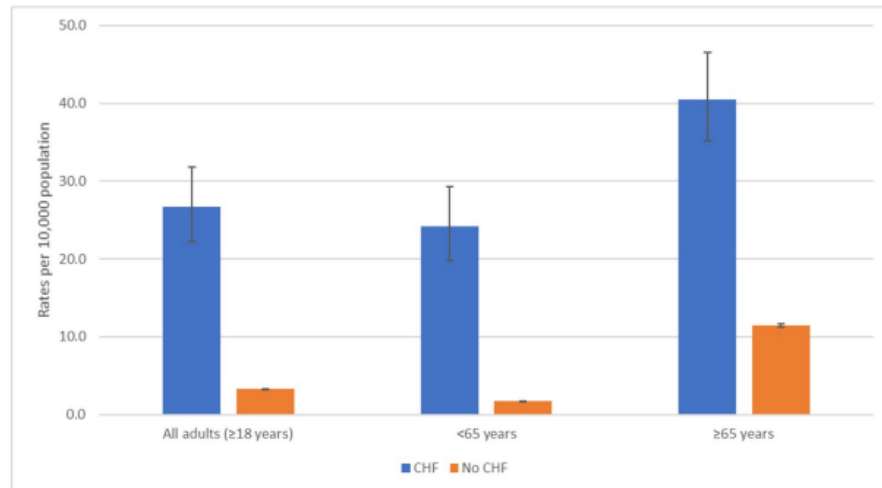


Fig 1. Adjusted rates^a (per 10,000 population) of RSV-associated hospitalization by congestive heart failure (CHF) status, RSV-NET, 2015–2017 (N = 2042). ^aAdjusted for age and the under-detection of RSV.

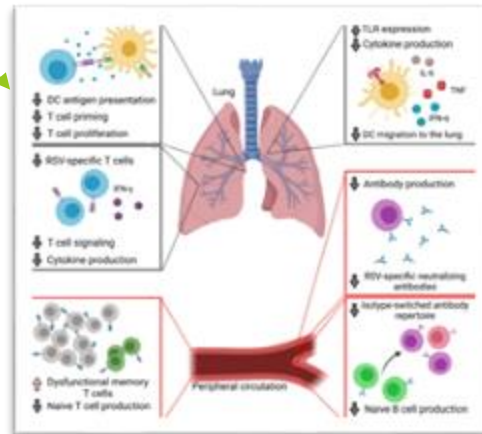
Comorbiditat	Raó TI > 65 anys
MPOC	13,41 (4,29–41,98)
Asma	2,52 (0,81–7,86)
Diabetis	6,44 (2,06–20,17)
Obesitats	3,05 (0,97–9,55)
Insuf Cardíaca congestiva	6,46 (2,06–20,09)
Malaltia de l'artèria coronària	7,63 (2,43–23,93)

- ❑ Afectació en l'estat funcional de les persones grans

Reptes en la formulació de vacunes

□ Diana poblacional: gent gran

- Stma. Immunitari envellit
- immunitat natural preexistent contra el VRS
- Fragilitat



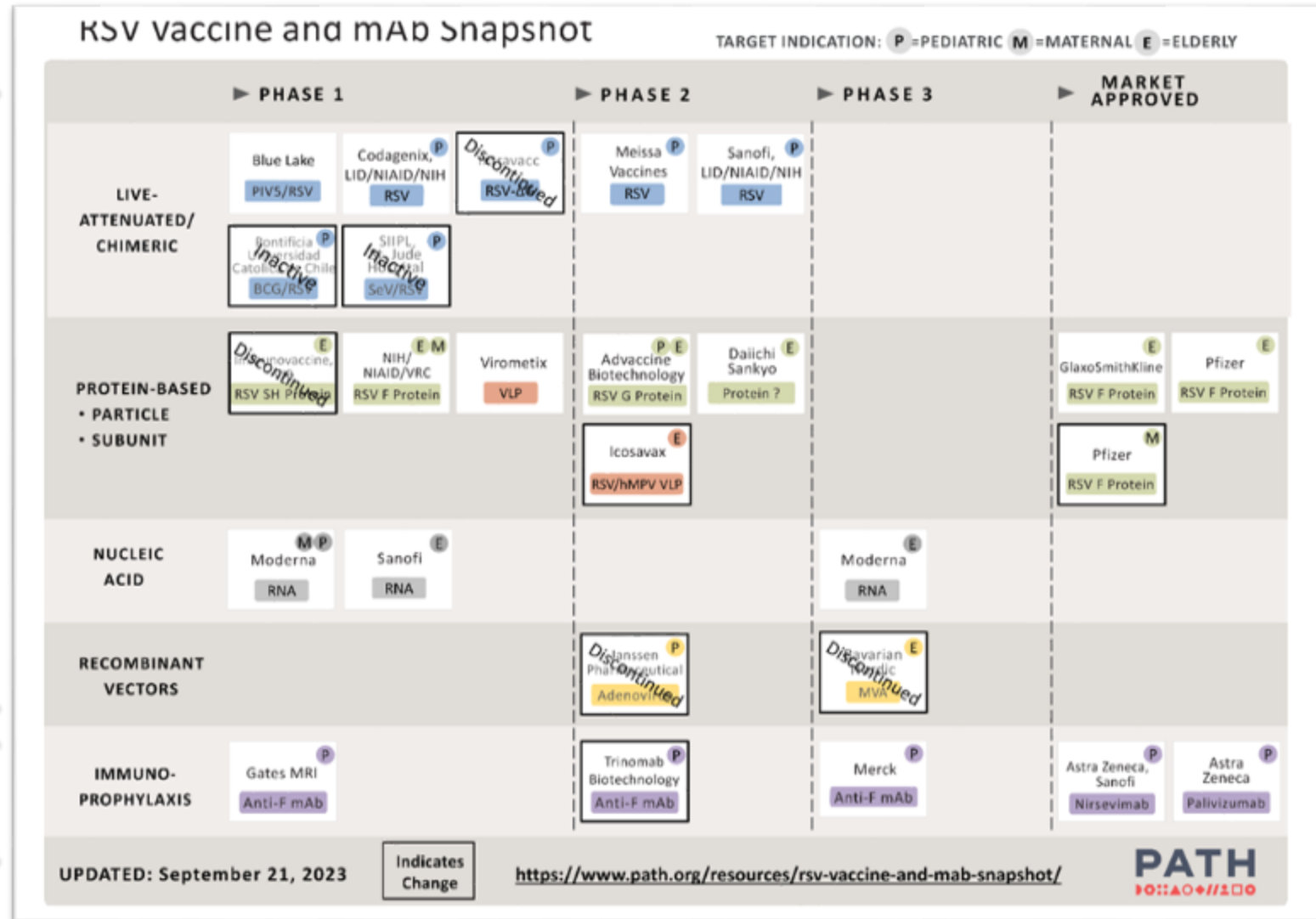
□ Disseny de vacunes candidates:

- Tipus de vacuna
- Ag ideal -> comprensió estructural VRS
- Concentració d'Ag
- Adjuvant
- Via d'administració


Quines són les estratègies preventives?

Vacunes

Anticossos



Tipus d'estratègies preventives

	Anticòs	Vacuna
Tipus d'immunitat	Passiva	Activa
Mecanisme	Circulació d'Ac neutralitzants 	Presentació d'Ag i resposta immunitària Th1 i Th2
Inici efecte	immediat	Probabilitat 14 dies, però aquest dependrà del disseny de la vacuna i de la pauta
Eficàcia	Sí	Sí
	Endpoints diferents	
Duració de l'efecte	Curt Dependrà $t_{1/2}$	"llarg" Creació memòria immunològica

Immunoprofilaxis



	Palizumab Synagis®	Nirsevimab Beyfortus®
	Pal-i-zu-mab (95% humà/5% murí)	Nirse-v-i-mab Modificació de 3 aa (YTE) a la regió Fc
Tipus	Av Monoclonal humanitzat tipus IgG ₁ k	
Data autorització	1999	31/10/2022
Indicació autoritzada	Prevenició d' hospitalització per VRS: a) Nadons <6 mesos nascuts prematurs amb ≤35 setmanes de gestació b) Infants <2 anys que hagin necessitat tractament per a la displàsia broncopulmonar en els darrers 6 mesos c) Infants <2 anys amb cardiopatia congènita hemodinàmicament significativa	Prevenició de MRVI en nounats i lactants durant la seva primera temporada del VRS. Infants d'alt risc que tinguin entre 12 i 24 mesos
Epítop	Locus II conformacions F de prefusió i postfusió	Proteïna F pre-Fusió Locus Ø Altament conservat VRS A i B
Acció	No impedeix l'activació de canvis conformacional d'F, presumiblement bloqueja l'entrada i la fusió de la membrana evitant la conversió de la forquilla intermèdia en conformació postfusió. VRSA i VRSB	Neutralització VRSA i VRSB Bloqueig entrada viral Inhibeix la fusió entre cèl·lules

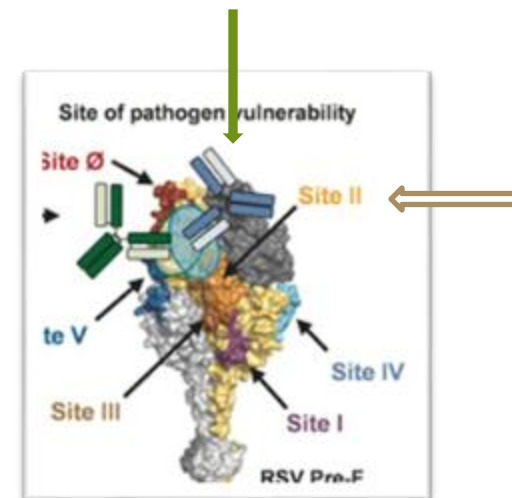
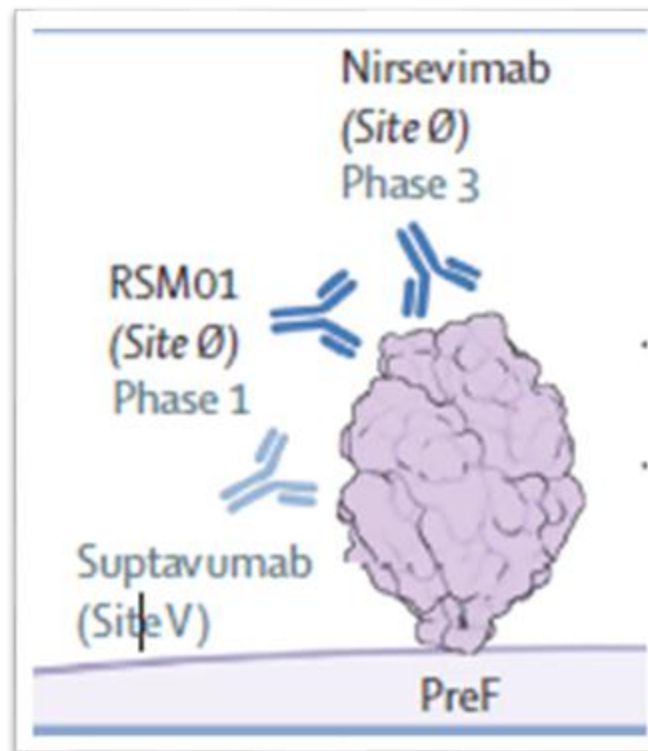
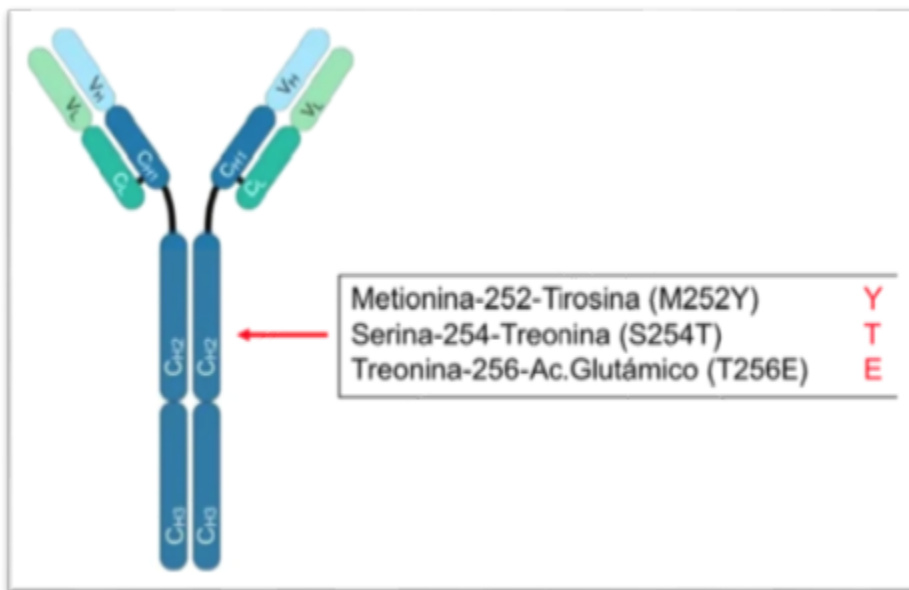
Característiques Nirsemivab



CAMFiC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària

 **Generalitat
de Catalunya**

/Salut



Neutralització

Diferències entre Palizumab i Nirsevimab



CAMFiC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària

 Generalitat
de Catalunya

/Salut

Nirsevimab

■ $T_{1/2}$: 69 dies (62,5-72,9)

■ $T C_{m\grave{a}x}$ 7 dies.

■ Duració: 5 mesos (mín.)

→ Posologia: 1 sola dosi

■ Afinitat: 100 vegades més

Potència de neutralització: 50 vegades més

PALIZUMAB

$T_{1/2}$: 17-20 dies

Duració: 1 mes

Posologia: 1 dosi c/mes = 5 dosis

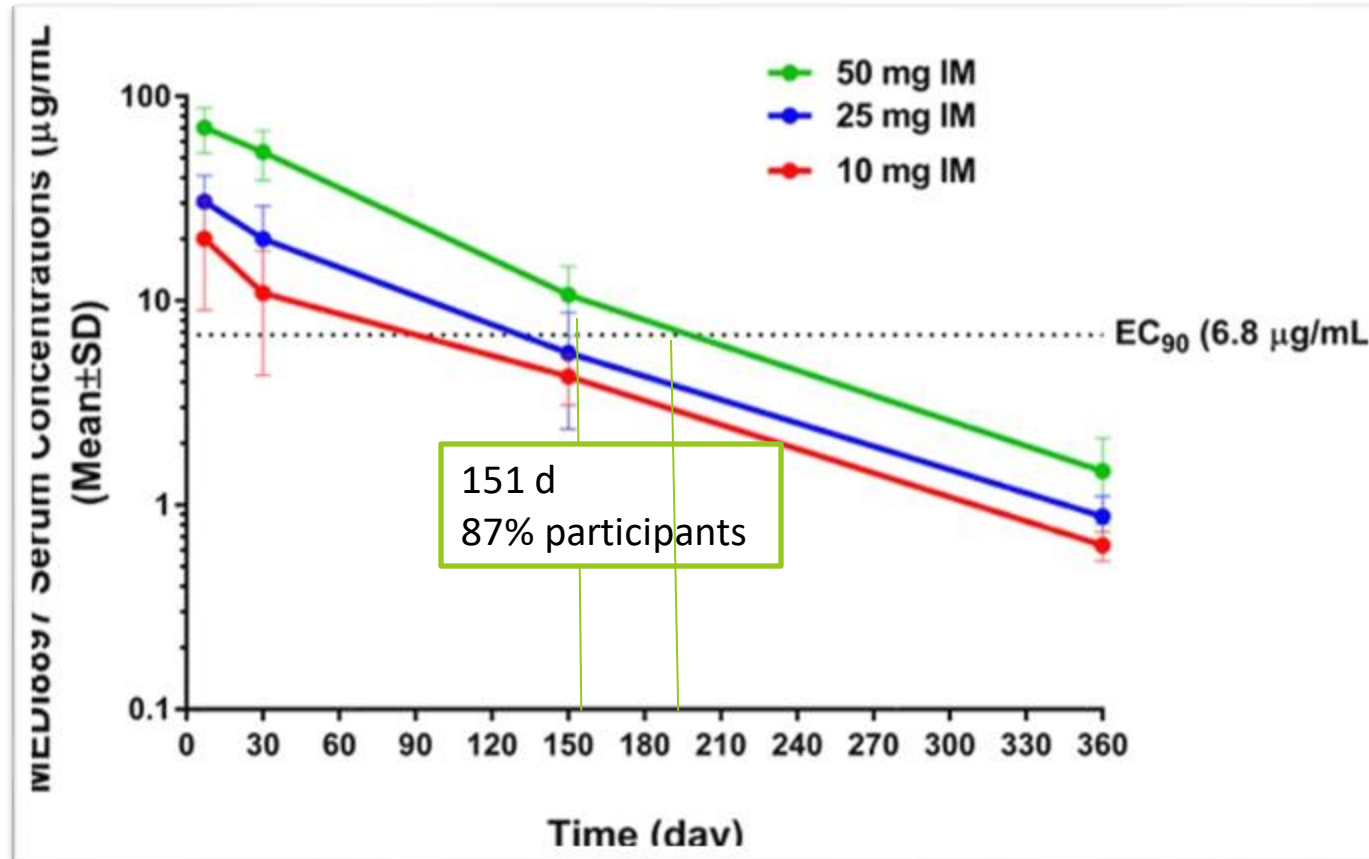
Farmacocinètica Nirsevimab



CAMFiC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària

Generalitat
de Catalunya

/Salut



Defineix
concentració per
tenir un efecte del
90%

~ Potència

Concentracions sèriques mitjanes de MEDI8897 després d'una sola dosi IM.

Eficàcia Nirsevimab (150 dies)

D5290C00003 i MELODY (Primary cohort)

Intenció de tractar

Group	Treatment	N	Incidence % (n)	Efficacy ^a (95% CI)
Efficacy in infants against MA RSV LRTI through 150 days post dose				
Very and moderately preterm GA ≥ 29 to < 35 weeks (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	2.6 (25)	70.1% (52.3, 81.2) ^c
	Placebo	484	9.5 (46)	
Term and late preterm GA ≥ 35 weeks (MELODY Primary cohort)	Nirsevimab	994	1.2 (12)	74.5% (49.6, 87.1) ^c
	Placebo	496	5.0 (25)	
Efficacy in infants against MA RSV LRTI with hospitalisation through 150 days post dose				
Very and moderately preterm GA ≥ 29 to < 35 weeks (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0.8 (8)	78.4% (51.9, 90.3) ^c
	Placebo	484	4.1 (20)	
Term and late preterm GA ≥ 35 weeks (MELODY Primary cohort)	Nirsevimab	994	0.6 (6)	62.1% (-8.6, 86.8)
	Placebo	496	1.6 (8)	
Efficacy in infants against very severe MA RSV LRTI through 150 days post dose				
Very and moderately preterm GA ≥ 29 to < 35 weeks (D5290C00003) ^b	Nirsevimab	969	0.4 (4)	87.5% (62.9, 95.8) ^d
	Placebo	484	3.3 (16)	
Term and late preterm GA ≥ 35 weeks (MELODY Primary cohort)	Nirsevimab	994	0.5 (5)	64.2% (-12.1, 88.6) ^d
	Placebo	496	1.4 (7)	

^a Based on relative risk reduction versus placebo.

^b All subjects who received 50 mg irrespective of weight at the time of dosing.

^c Prespecified multiplicity controlled; p-value ≤ 0.001 .

^d Not multiplicity controlled.

Outcome	Efficacy estimate*
Benefits	
Medically attended RSV LRTI	79.0% (95% CI: 68.5%–86.1%)
RSV LRTI with hospitalization	80.6% (95% CI: 62.3%–90.1%)
RSV LRTI with ICU admission	90.0% (95% CI: 16.4%–98.8%)
Death due to RSV respiratory illness	None recorded
All-cause medically attended-LRTI	34.8% (95% CI: 23.0–44.7%)
All-cause LRTI-associated hospitalization	44.9% (95% CI: 24.9%–59.6%)

Efectes adversos i Coadministració

➤ Efectes adversos

- ❑ Més freqüent (0,9 % vs. 0,6%) erupció d'aparició als 14 dies post administració i reacció en el lloc de punció 7 dies post (0,3% vs. 0%) .
- ❑ Intensitat lleu a moderada.

Table 1. Adverse Events Occurring during Treatment through 360 Days after Administration of the First Dose of Nirsevimab in the As-Treated Population.*

Event	Preterm Cohort		CHD-CLD Cohort	
	Palivizumab (N=206)	Nirsevimab (N=406)	Palivizumab (N=98)	Nirsevimab (N=208)
	<i>number of infants (percent)</i>			
≥1 Adverse event	134 (65.0)	268 (66.0)	72 (73.5)	148 (71.2)
≥1 Treatment-related adverse event	4 (1.9)	6 (1.5)	2 (2.0)	4 (1.9)
≥1 Adverse event of grade ≥3 severity†	7 (3.4)	14 (3.4)	13 (13.3)	30 (14.4)
≥1 Treatment-related adverse event of grade ≥3 severity†	0	0	0	0
Any adverse event with outcome of death (grade 5 severity)‡	0	2 (0.5)	1 (1.0)	3 (1.4)
≥1 Serious adverse event‡	11 (5.3)	28 (6.9)	20 (20.4)	40 (19.2)
≥1 Serious adverse event, grade ≥3 adverse event, or both‡	11 (5.3)	28 (6.9)	21 (21.4)	45 (21.6)
≥1 Treatment-related serious adverse event	0	0	0	0
≥1 Adverse event of special interest§	0	1 (0.2)	0	1 (0.5)
≥1 Covid-19-related adverse event¶	1 (0.5)	8 (2.0)	1 (1.0)	2 (1.0)

➤ Coadministració amb vacunes:

- Elevada especificitat diana → si coadministració vacunes sistemàtiques
- no es necessari respectar cap interval entre dosis



- Data aprovació EMA: Avaluació accelerada 23/08/2023



- 60 µg Proteína F prefusió de VRS A + 60 µg VRS B

Bivalent recombinant



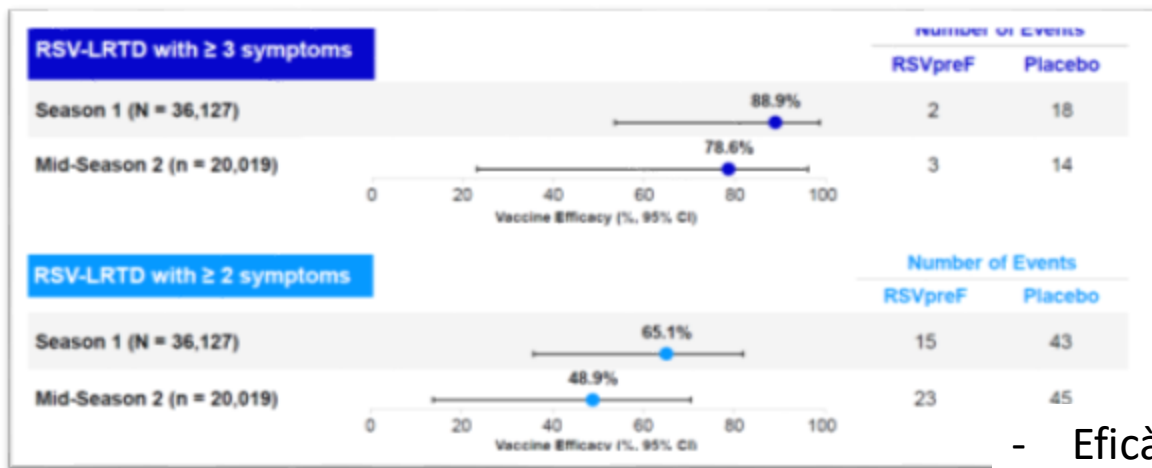
- Inmunización activa de personas ≥ 60 años para la prevención de ETRI causada por el VRS
- Protección pasiva frente a ETRI causada por VRS en los lactantes desde el nacimiento hasta los 6 meses de edad tras la inmunización materna durante el embarazo



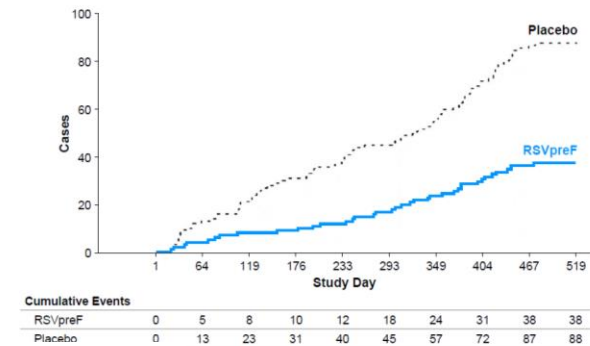
- ≥ 60 anys: 1 dosi IM
- Embarassades: 1 dosi IM entre la 24 -36 sg

ABRYSVO® (Pfizer)

≥ 60 anys



Persistent VE against RSV-LRTD with ≥ 2 Symptoms through Mid-Season 2



- Eficàcia 1.5 temporades

FT; CDC;22/06/2023

- ❑ Dolor en el lloc de punció (11 %) i Miàlgia; d'intensitat lleu de durada 1- 2 dies.
- ❑ Activitats de Vigilància addicional: - SGB, S Miller-Fisher
- Immunocompromesos i altres

- ❑ Grip estacional
- ❑ Ampliar estudis amb vacunes sistemàtiques en aquest grup





ABRYSVO® (Pfizer)

Embarassades



Vaccine Efficacy by Cumulative Days after Birth for Two Primary Outcomes

Maternal Vaccine Group (as Randomized)			
RSV-Positive Severe MA-LRTI	RSVpref 120 µg (N=3495)	Placebo (N=3480)	
Time Interval	Number of Cases (%)	Number of Cases (%)	Vaccine Efficacy ^a (%) (CI ^a)
90 Days after birth	6 (0.2)	33 (0.9)	81.8 (40.6, 96.3)
120 Days after birth	12 (0.3)	46 (1.3)	73.9 (45.6, 88.8)
150 Days after birth	16 (0.5)	55 (1.6)	70.9 (44.5, 85.9)
180 Days after birth	19 (0.5)	62 (1.8)	69.4 (44.3, 84.1)
RSV-Positive MA-LRTI			
Time Interval	Number of Cases (%)	Number of Cases (%)	Vaccine Efficacy ^a (%) (CI ^a)
90 Days after birth	24 (0.7)	56 (1.6)	57.1 (14.7, 79.8)
120 Days after birth	35 (1.0)	81 (2.3)	56.8 (31.2, 73.5)
150 Days after birth	47 (1.3)	99 (2.8)	52.5 (28.7, 68.9)
180 Days after birth	57 (1.6)	117 (3.4)	51.3 (29.4, 66.8)

FT
CDC;22/06/2023



- Aparició desbalanç en parts prematurs (6 vs. 5%), baix pes (5 vs. 4%) i anomalies congènites (5 vs. 6%) → Estudis addicionals



- ❑ Grip estacional
- ❑ Interval mín. 2 setmanes amb dTpa

AREXVY® (GSK)



- Data aprovació EMA: Avaluació accelerada 06/06/2023



- 120 µg Proteïna F prefusió Recombinant Adjuvant: AS01E



- Immunització activa de persones ≥ 60 anys per a la prevenció de MTRI causada per el VRS



- ≥ 60 anys: 1 dosi IM

AREXVY® (GSK)

	Median Follow-Up (months)	Number of events		VE (95% CI)	VE (95% CI)
		AREXVY	Placebo		
Single Dose					
Season 1* VE 1	6.7	7 / 12,466	40 / 12,494	82.6% (57.9, 94.1)	82.6% (57.9, 94.1)
Mid Season 2 Post dose 1	14	15 / 12,469	85 / 12,498	80.9%* (66.7, 89.8)	77.3%* (60.2, 87.1)
Season 2 Only Post dose 2	6.4	20 / 4,991	91 / 10,031	56.1% (28.2, 74.4)	56.1% (28.2, 74.4)
Season 1 + 2**	18	30 / 12,469	139 / 12,498	74.5%* (60.0, 84.5)	67.2%* (48.2, 80.1)
Annual (2 doses, ~12 months apart)					
Season 2 Only Post dose 2	6.4	20 / 4,966	91 / 10,031	55.9% (27.9, 74.3)	55.9% (27.9, 74.3)
Seasons 1 + 2**	18	30 / 12,469	139 / 12,498	74.5%* (60.0, 84.4)	67.1%* (48.1, 80.1)

Modified exposed set

- Anàlisi amb revacunació anual no ofereix eficàcia addicional
- Eficàcia ~ 2 temporades

FT
CDC;22/06/2023

- ❑ Dolor en el lloc de punció (61 %) majoritàriament d'intensitat lleu de durada 1- 2 dies.
- ❑ Cansament (34 %), mialgia (29 %), cefalea (28 %) i artràlgia (18 %).de intensidad leve o moderada
- ❑ Activitats de Vigilància addicional: - SGB, S Miller-Fisher

- ❑ Grip estacional (QV, aQV, HDQV)
- ❑ Ampliar estudis amb vacunes sistemàtiques en aquest grup



Situacions de combinació d'estratègies.



- Nascuts abans de l'administració de la vacuna: Nirsevimbab → protecció individual
- Setmanes de gestació amb indicació: vacunació → protecció directa GESTANT
→ Protecció indirecte LACTANT

- Vacunació als grups en que s'indiqui en > 60 anys



- Reducció de casos
- Interval de temps entre administració i temporada
- Efecte en NF?
- Efecte en la transmissió?
- Persistència dels Ac protectors
- Drifts del VRS?

I que em deixo?



- Una bona actuació preventiva ha d'anar acompanyada de Coneixement:
 - ❑ Microbiològic, immunològic, patogènic.....
 - ❑ Adequar els sistemes de vigilància a les característiques de la malaltia:
Vies de notificació | Confirmació Dx | Adequació mostreig
 - ❑ Registrar correctament el tipus de producte administrat i diagnòstic.
 - ❑ Nous productes “idealitzats” amb respostes policlonals per tal d’evitar possible evasió immunitària.
 - ❑ Recorregut a realitzar

Classificació de la família *Paramyxoviridae* en subfamílies i gèneres

Subfamília	Gènere	Virus
Paramyxovirinae		
	Respirovirus:	Parainfluenza 1 i 3
	Rubulavirus:	Parotiditis Parainfluenza 2 i 4 Newcastle
	Morbilivirus	Xarampió
Pneumovirinae		
	Pneumovirus	VRS (humà) BRSV (boví), ORSV (oví), CRSV (caprí), PMV (ratolí), TRT V (paó)
	Metapneumovirus	hMPV



CAMFiC
societat catalana de medicina
familiar i comunitària



**Generalitat
de Catalunya**

/Salut



Moltes gràcies!

www.camfic.cat