

Nuevos monoclonales al rescate

Irene Rivero Calle

Hospital Clínico Universitario de Santiago de Compostela

Grupo GENVIP



XV JORNADAS DE
INMUNIZACIONES **AEP**
GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024
vacunasaep.org

Potencial conflicto de intereses

He colaborado en:

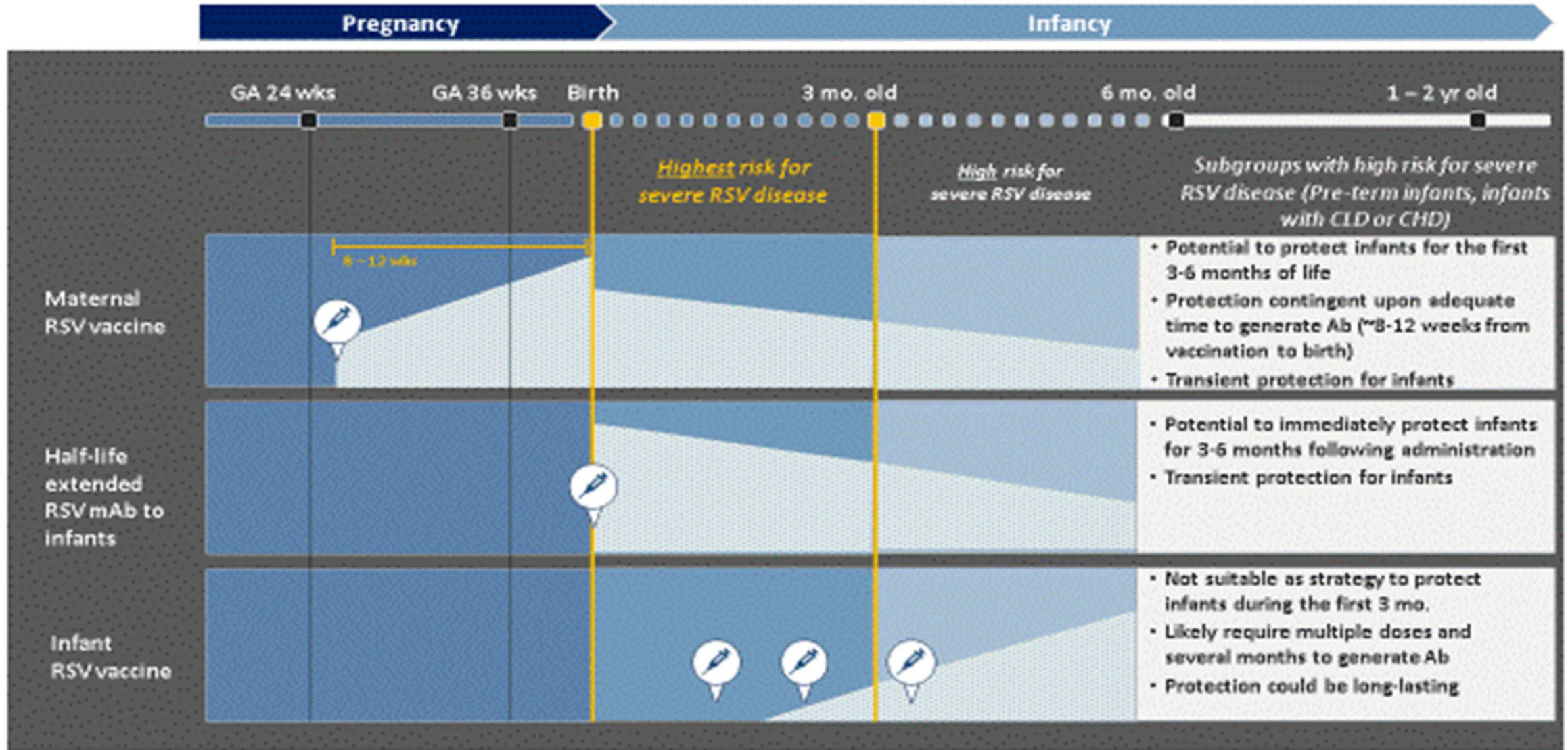
- actividades docentes subvencionadas por GlaxoSmithKline, Moderna, MSD, Pfizer, Sanofi Pasteur
- como investigadora en ensayos clínicos de vacunas de Abbot, Astrazeneca, Enanta, Gilead, GlaxoSmithKline, Janssen, Medimmune, Merck, Moderna, MSD, Novavax, Pfizer, Reviral, Roche, Sanofi Pasteur y Seqirus;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



La inmunización frente a VRS, camino largo y tortuoso



Estrategias de inmunización del lactante



Vaccines (Basel). 2021 Aug 28;9(9):961

Sarampión, rubéola y parotiditis
 SARS-CoV-2 Gripe
 Meningococos C y ACWY
 Neumococo VRS VAR
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina
 Virus del papiloma humano

XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES **AEP**
 GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024
 vacunasaep.org

Rotavirus
 SARS-CoV-2 Gripe
 Meningococos C y ACWY
 Neumococo VRS VAR
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina
 Virus del papiloma humano

Conociendo al enemigo: VRS

Proteínas de superficie:



Proteína hidrofóbica pequeña SH



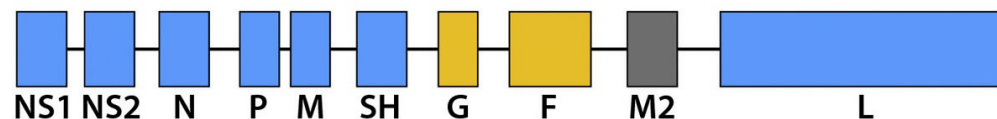
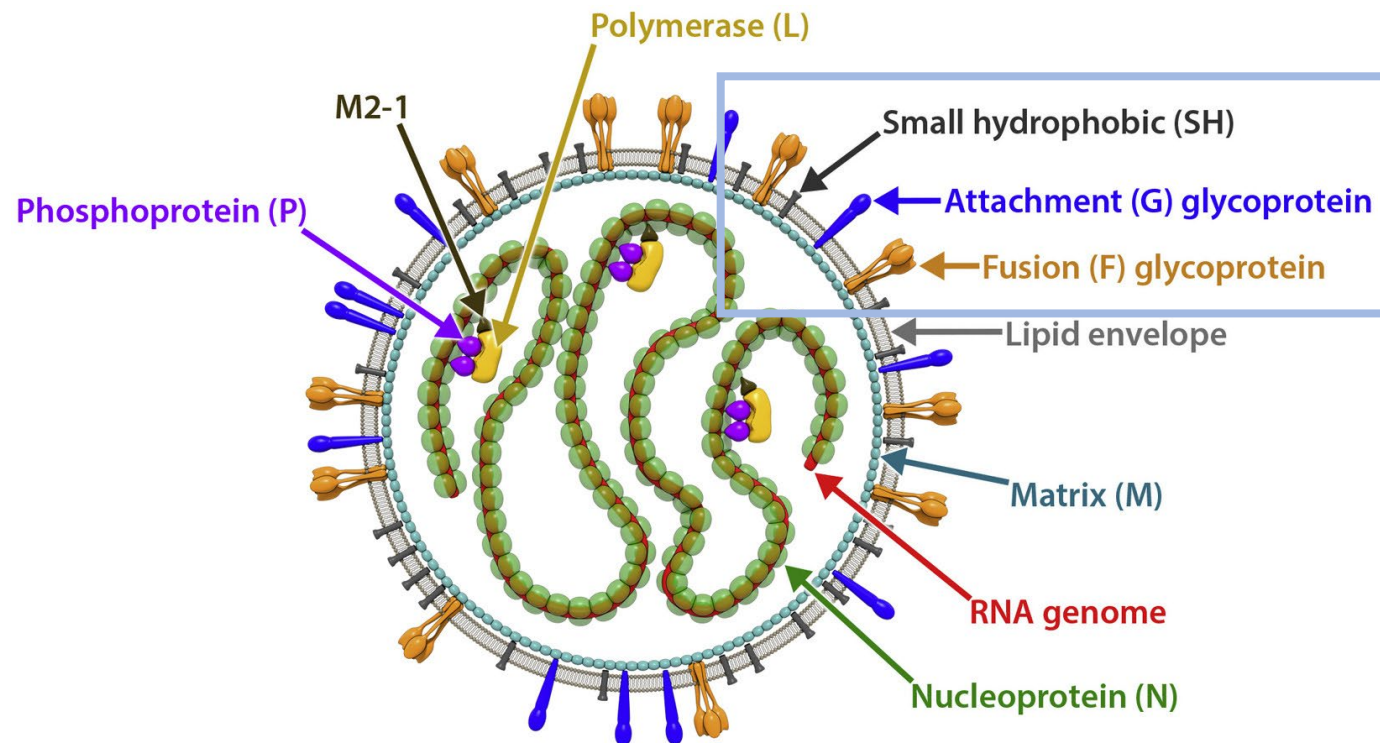
Glicoproteína de adhesión G



Glicoproteína de fusión F



Target preferente en estrategias de prevención (vacunas y Ac)



Estructura del virus respiratorio sincitial

La configuración estructural: SI IMPORTA!

NEWSFOCUS

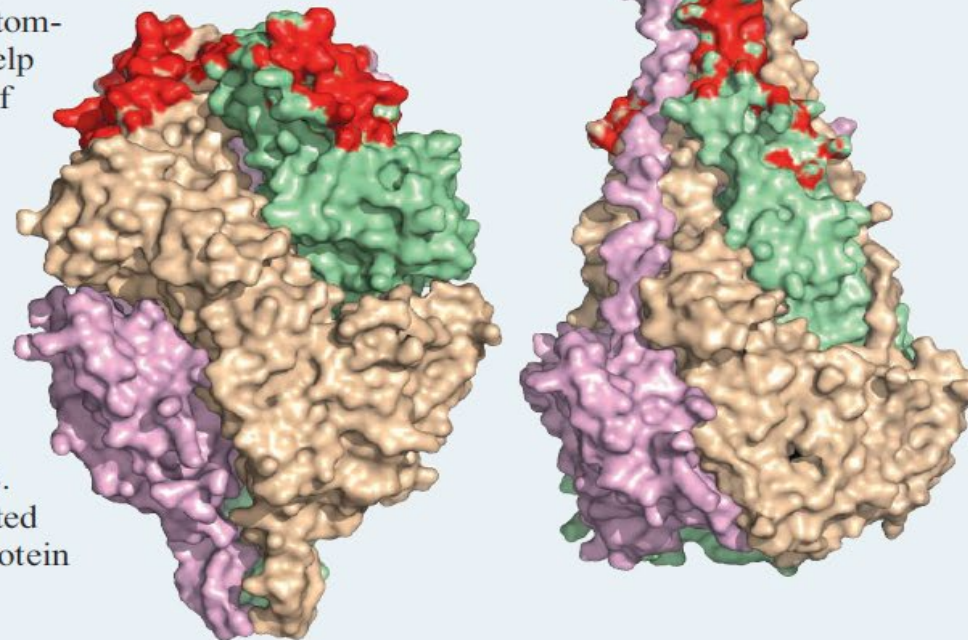
2013
Runners-Up

In Vaccine Design, Looks Do Matter

For decades, researchers have hoped that structural biology—the near-atom-level study of the molecules that make up living organisms—would help them design better vaccines. This year, they finally found convincing proof that the approach can deliver big-time payoffs.

Respiratory syncytial virus (RSV) hospitalizes millions of infants each year with pneumonia and other lung diseases, and it has defied many a vaccine developer. For children at high risk of developing severe RSV disease—which worldwide kills 160,000 kids each year—a monoclonal antibody on the market, palivizumab, can cut the risk of hospitalization in half. But palivizumab must be used repeatedly and costs nearly \$1000 a dose, placing it far out of reach of many.

Antibodies that have 10- to 100-fold more potency than palivizumab recently have been isolated, and in May, a research team at the U.S. National Institute of Allergy and Infectious Diseases (NIAID) reported that it had crystallized one of them in action. The antibody binds to a protein



Barney Graham



Jason McLellan

Science 2013; 342: 1442-43

Sarampión, rubéola y parotiditis
SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
HB ROTAVIRUS
VARICELA * VNC RV
DTPa * HEPATITIS B
MenACWY
Hib

SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
HB ROTAVIRUS
VARICELA * VNC RV
DTPa * HEPATITIS B
MenACWY
Hib

Sarampión, rubéola y parotiditis
SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
HB ROTAVIRUS
VARICELA * VNC RV
DTPa * HEPATITIS B
MenACWY
Hib

XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES AEP
GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024
vacunasaep.org

Sarampión, rubéola y parotiditis
SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
HB ROTAVIRUS
VARICELA * VNC RV
DTPa * HEPATITIS B
MenACWY
Hib

SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
HB ROTAVIRUS
VARICELA * VNC RV
DTPa * HEPATITIS B
MenACWY
Hib

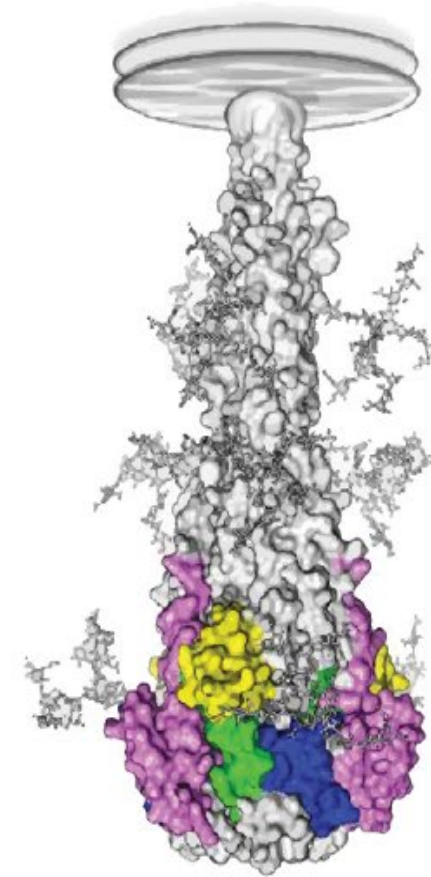
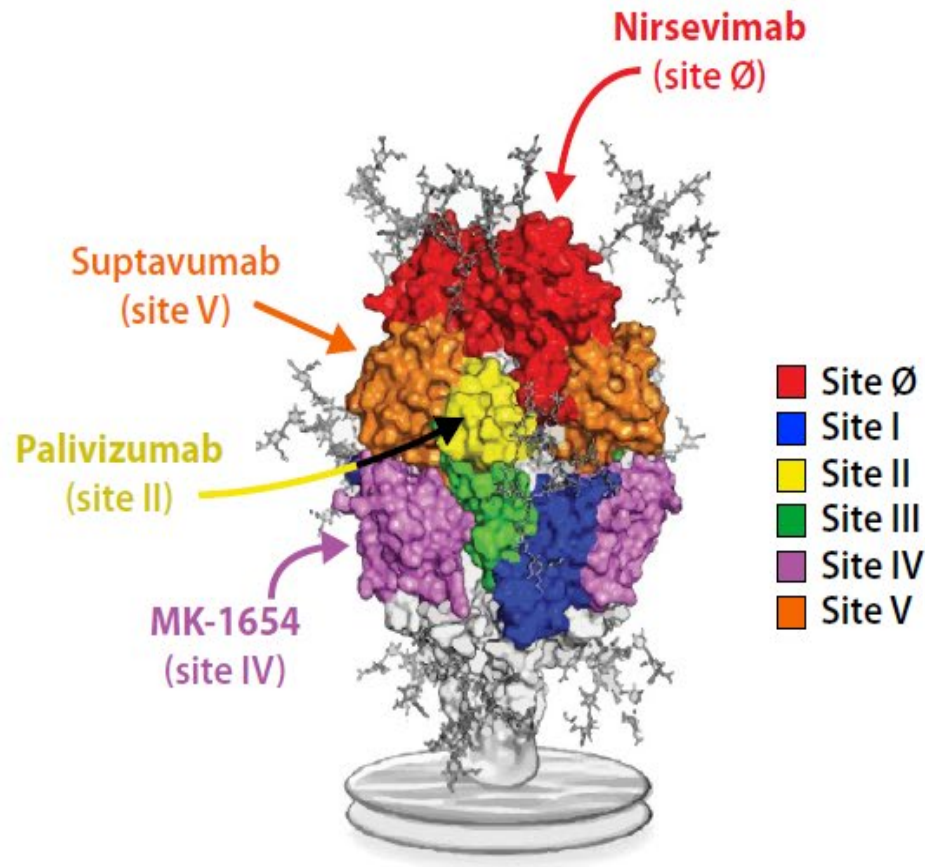
Sarampión, rubéola y parotiditis
SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
HB ROTAVIRUS
VARICELA * VNC RV
DTPa * HEPATITIS B
MenACWY
Hib

Epítomos en las formas Pre-F y Post-F

Pre-F

Post-F



Neutralization Sensitivity



Location

- ⊘ Pre-F only
- V Pre-F only
- III Pre-F > Post-F
- IV Pre-F & Post-F
- II Pre-F & Post-F
- I Post-F > Pre-F

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

Lo que teníamos antes: PALIVIZUMAB

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

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



Recomendación de profilaxis con palivizumab en prematuros sin DBP ni cardiopatía congénita (3, 10)

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

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

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

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

Todos en el primer año de edad cronológica

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

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

ha demostrado disminuir las tasas de hospitalización por VRS



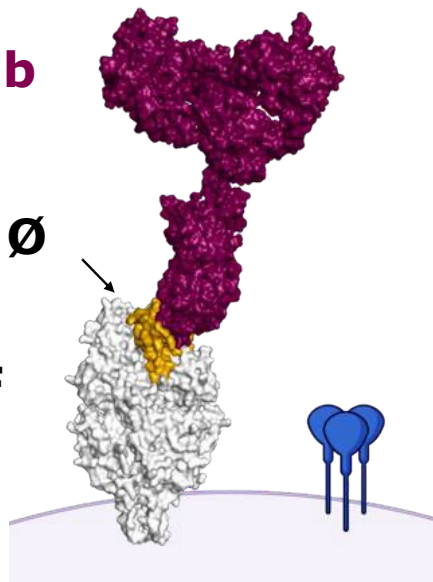
- no reduce la estancia hospitalaria, la necesidad de oxigenoterapia o ventilación mecánica ni la mortalidad,
- elevado coste.

Lo que tenemos ahora: NIRSEVIMAB

Nirsevimab

Site Ø

Prefusion F protein



Nirsevimab inhibe el cambio conformacional de la proteína pre-F, previniendo la fusión de la membrana viral con la del huésped

Tecnología

- AcM recombinante humano IgG1 kappa altamente potente
- Tiene como diana el epítipo altamente conservado de la proteína de pre-fusión F del VRS (sitio Ø)
- Vida media prolongada (tecnología YTE)

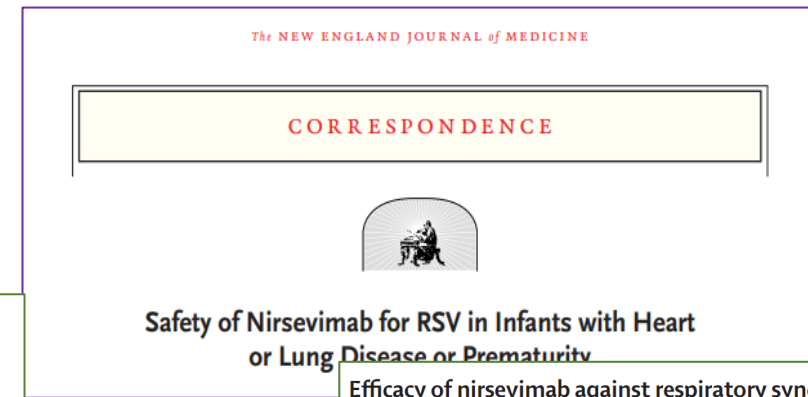
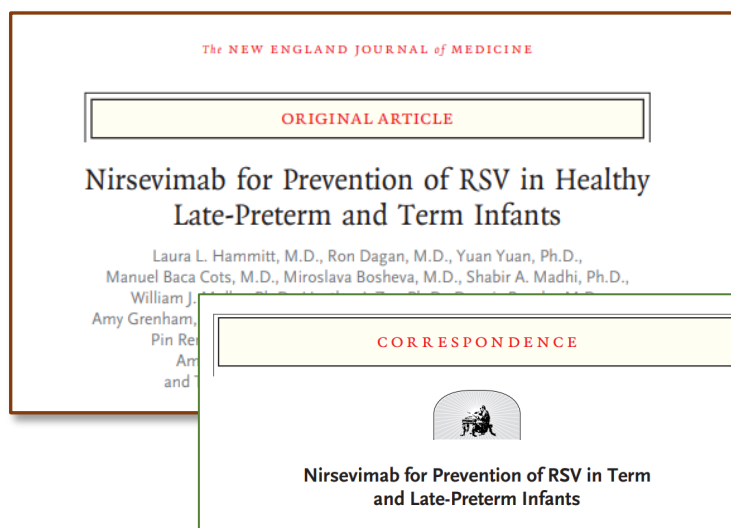
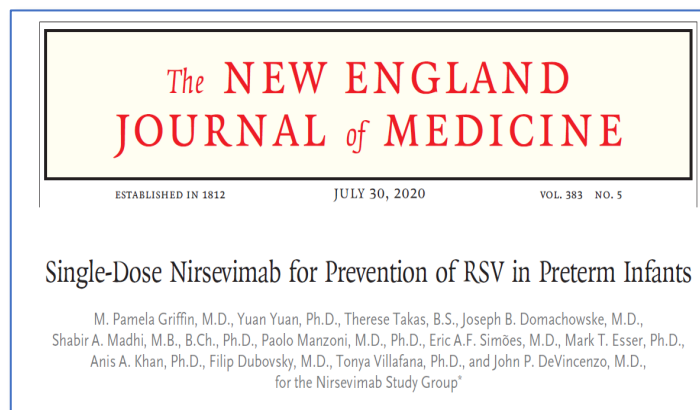
Ventajas

- Inmunización pasiva
- Protección rápida y directa
- Una dosis única IM protege durante toda la temporada típica de VRS
- Administración flexible: justo al nacer o justo antes de la temporada
- Posibilidad de administrar concomitantemente con vacunas rutinarias pediátricas

1. Zhu Q, et al. *Sci Transl Med*. 2017;9(388):eaaj1928.

2. EMA. Beyfortus - nirsevimab. Disponible en: <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/beyfortus>

Consistencia en la prevención de todos los lactantes en su **desarrollo clínico**




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

Eric A.F. Simões, Shabir A. Madhi, William J. Muller, Victoria Atanosova, Miroslava Bosheva, Fernando Cabañas, Manuel Baca Cots, Joseph B. Domachowske, Maria L. Garcia-Garcia, Ineta Grantina, Kim A. Nguyen, Heather J. Zar, Anna Berglind, Celeste Cummings, M. Pamela Griffin, Therese Takas, Yuan Yuan, Ulrika Wahlby Hamrin, Amanda Leach, Tonya Villafana


 Lactantes sanos de 29 a <35 wGA

Lactantes sanos a término y con >35 wGA

Prematuros de <35 Wg , con EPC Y ECC

 Phase 2b
70% MA LRTI reduction

 MELODY
75% MA LRTI reduction

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

 Pre-specified pooled analysis [Phase 2b (<5kg with 50mg) + MELODY]⁴
80% MA LRTI reduction †‡

Hammit LL et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants N Engl J Med 2022;386:837-46.DOI: 10.1056/NEJMoa2110275
Domachowske, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity N Engl J Med 2022; 386:892-894 DOI: 10.1056/NEJMc2112186



XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES **AEP**  
GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024
vacunasaep.org



Nirsevimab: ítems adicionales destacados

Eficacia consistente según el tipo de VRS que circule (A y B)

Eficacia en lactantes nacidos en temporada (79,0% (IC 95% 61,2-89,1)) y fuera (85,7% (IC 95% 62,9-95,2))

Duración de la protección sostenida durante al menos de 5 meses

Ausencia de evidencia de desplazamiento de enfermedad respiratoria en el 2do año tras su administración

Anticuerpos Antifármaco a Nirsevimab detectados en baja frecuencia sin efecto clínico discernible

Los escapes de mutantes con Nirsevimab se han visto poco probables

Simões EAF et al. *Lancet Child Adolesc Health*. 2023

ACIP Meeting minutes, Octubre 2022. <https://www.cdc.gov/accines/acip/meetings/downloads/slides-2022-10-19-20/02-RSV-Mat-Ped-Felter-508.pdf>

Griffin MP, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. *N Engl J Med*. 2020;33(5):415-425

Hammitt LL, et al. *N Engl J Med*. 2022;386(9):837-846

Domachowske, et al. *N Engl J Med* 2022; 386:892-894

Deirdre Wilkins et al. *Lancet Infect Dis* 2023



HARMONIE – estudio pragmático, fase 4



- 8.058 lactantes aleatorizados
- 4016 (49,8%) recibieron Nirsevimab (1 en el grupo control)
- 8.026 siguieron el estudio (16 discontinuaron en cada grupo)

250 centros de Francia, Alemania y Reino Unido durante la temporada de VRS 2022-2023

Objetivo	Nirsevimab (N=4.037)	Placebo (N=4.021)	Eficacia	NNI
Eficacia en IVRI-VRS hospitalización %	11 (0.3)	60 (1.5)	83,21 % (67,77-92,04)	82
Eficacia en IVRI-VRS hospitalizados mayor gravedad %	5 (0.1)	19 (0.5)	75,71% (32,75-92,91)	285
Eficacia en IVRI cualquier causa %	45 (1.1)	98 (2.4)	58% (39,69- 71,19)	

El **perfil de seguridad** en este amplio estudio ha sido **favorable y consistente** con los datos ya presentados en los diferentes estudios pivotaes

SB Drysdale, (2023, May 8–12). A Phase 3 randomized open-label study of nirsevimab (versus no intervention) in preventing hospitalizations due to respiratory syncytial virus (RSV) in infants (HARMONIE) [Oral presentation]. ESPID 2023: Lisbon, Portugal.



Efectividad de Nirsevimab: evidencia en vida real

Valencia, Murcia y Castilla y León

Datos agrupados (diseño de prueba negativa):
70,2%

Datos agrupados (diseño cribado): 84,4 %

Cataluña

87,6% para prevenir hospitalización

90,1% prevención ingreso en UCI

Galicia

86,9% IVRB por VRS grave que requiere O2

69,2 % frente a todas las hospitalizaciones por IVRB

66,2% hospitalización por cualquier causa

EEUU: 90% de efectivo para prevenir hospitalización

Effectiveness of Nirsevimab Immunoprophylaxis Against Respiratory Syncytial Virus-Related Outcomes in Hospital and Primary Care Settings: A Retrospective Cohort Study in Infants in Catalonia (Spain). <http://dx.doi.org/10.2139/ssrn.4749763>

Effectiveness and impact of universal prophylaxis with nirsevimab in infants against hospitalization for respiratory syncytial virus. First results of a population-based longitudinal study in Galicia, Spain. Aceptado en LID

MMWR Morb Mortal Wkly Rep. 2024 Mar 7;73(9):209-214

Euro Surveill. 2024 Feb;29(6):2400046

RSV Vaccine and mAb Snapshot

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

	▶ PHASE 1	▶ PHASE 2	▶ PHASE 3	▶ MARKET APPROVED
LIVE-ATTENUATED/CHIMERIC	<div data-bbox="377 192 593 301">Blue Lake^E PIV5/RSV</div> <div data-bbox="614 192 830 301">Codagenix,^P LID/NIAID/NIH RSV</div>	<div data-bbox="1103 192 1319 301">Blue Lake^P PIV5/RSV</div> <div data-bbox="1340 192 1556 301">Meissa Vaccines^P RSV</div>		
	<div data-bbox="377 325 593 434">Pontificia Universidad Católica de Chile^P Inactive BCG/RSV</div> <div data-bbox="614 325 830 434">SIPL, Jude Hospital^P Inactive SeV/RSV</div>	<div data-bbox="1103 325 1319 434">Sanofi,^P LID/NIAID/NIH RSV</div>		
PROTEIN-BASED • PARTICLE • SUBUNIT	<div data-bbox="377 468 593 576">NIH/^{E M} NIAID/VRC RSV F Protein</div> <div data-bbox="614 468 830 576">Virometix VLP</div>	<div data-bbox="1103 468 1319 576">Advaccine Biotechnology^{P E} RSV G Protein</div> <div data-bbox="1340 468 1556 576">Daiichi Sankyo^E Protein ?</div>		<div data-bbox="2086 468 2303 576">GlaxoSmithKline^E RSV F Protein</div> <div data-bbox="2323 468 2540 576">Pfizer^E RSV F Protein</div>
		<div data-bbox="1103 601 1319 709">Icosavax^E RSV/hMPV VLP</div>		<div data-bbox="2086 601 2303 709">Pfizer^M RSV F Protein</div>
NUCLEIC ACID	<div data-bbox="377 743 593 852">Sanofi^E RNA</div>	<div data-bbox="1103 743 1319 852">Moderna^{M P} RNA</div>	<div data-bbox="1595 743 1811 852">Moderna^E RNA</div>	
RECOMBINANT VECTORS				
IMMUNOPROPHYLAXIS	<div data-bbox="377 1039 593 1148">Gates MRI^P Anti-F mAb</div>	<div data-bbox="1103 1039 1319 1148">Trinomab Biotechnology^P Anti-F mAb</div>	<div data-bbox="1595 1039 1811 1148">Merck^P Anti-F mAb</div>	<div data-bbox="2086 1039 2303 1148">Astra Zeneca,^P Sanofi Nirsevimab</div> <div data-bbox="2323 1039 2540 1148">Astra Zeneca^P Palivizumab</div>

UPDATED: January 5, 2024

Indicates Change

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

PATH
PEDIATRIC ALLIANCE FOR THE HEALTH OF THE CHILDREN



XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES **AEP**
 GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024
 vacunasaeop.org

Clesrovimab



Sarampión, rubéola y parotiditis
SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
H.B. ROTAVIRUS
VARICELA * VNC Rv
DTPa * HEPATITIS B
MenACWY
Hib Tdap *
Menc VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
H.B. ROTAVIRUS
VARICELA * VNC Rv
DTPa * HEPATITIS B
MenACWY
Hib Tdap *
Menc VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

Sarampión, rubéola y parotiditis
SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES **AEP**  
GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024
vacunasaep.org

Haemophilus influenzae tipo b
ROTAVIRUS
VARICELA * VNC Rv
HEPATITIS B
Menc VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

Sarampión, rubéola y parotiditis
SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
H.B. ROTAVIRUS
VARICELA * VNC Rv
DTPa * HEPATITIS B
MenACWY
Hib Tdap *
Menc VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

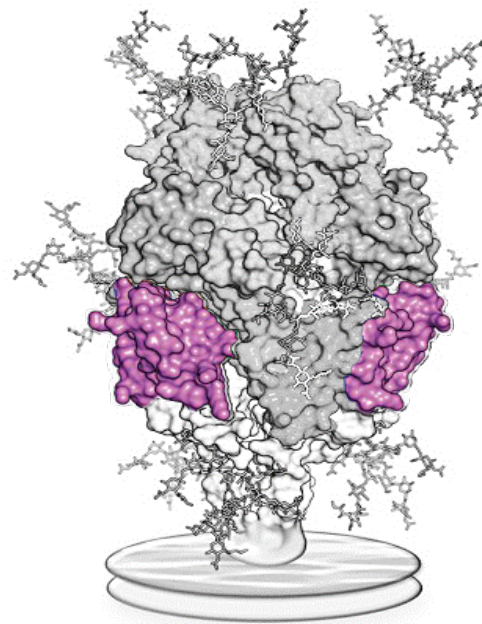
Haemophilus influenzae tipo b
H.B. ROTAVIRUS
VARICELA * VNC Rv
DTPa * HEPATITIS B
MenACWY
Hib Tdap *
Menc VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

Sarampión, rubéola y parotiditis
SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

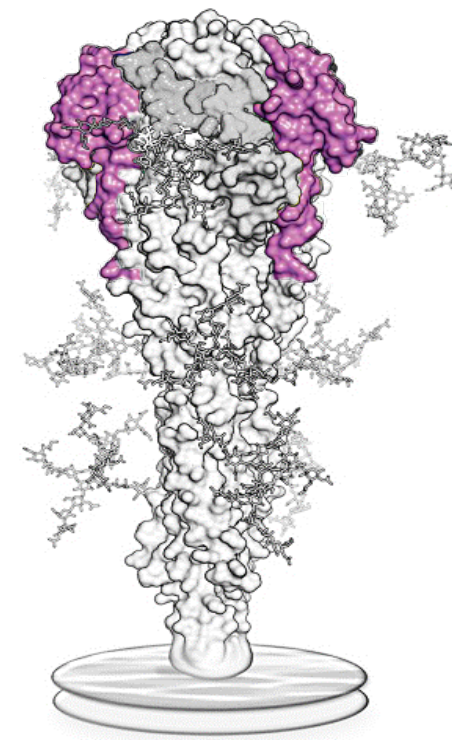
Clesrovimab

- **AcM recombinante humano IgG1 kappa**
- Tiene como diana el **epítipo de la proteína de pre y post-fusión F del VRS (sitio IV)**
- **Vida media prolongada** (tecnología YTE)
- Actualmente **en desarrollo** para la inmunización pasiva de lactantes <1 año en su 1ª temporada por VRS y <2 años de alto riesgo en su 2ª temporada por VRS

■ Site IV



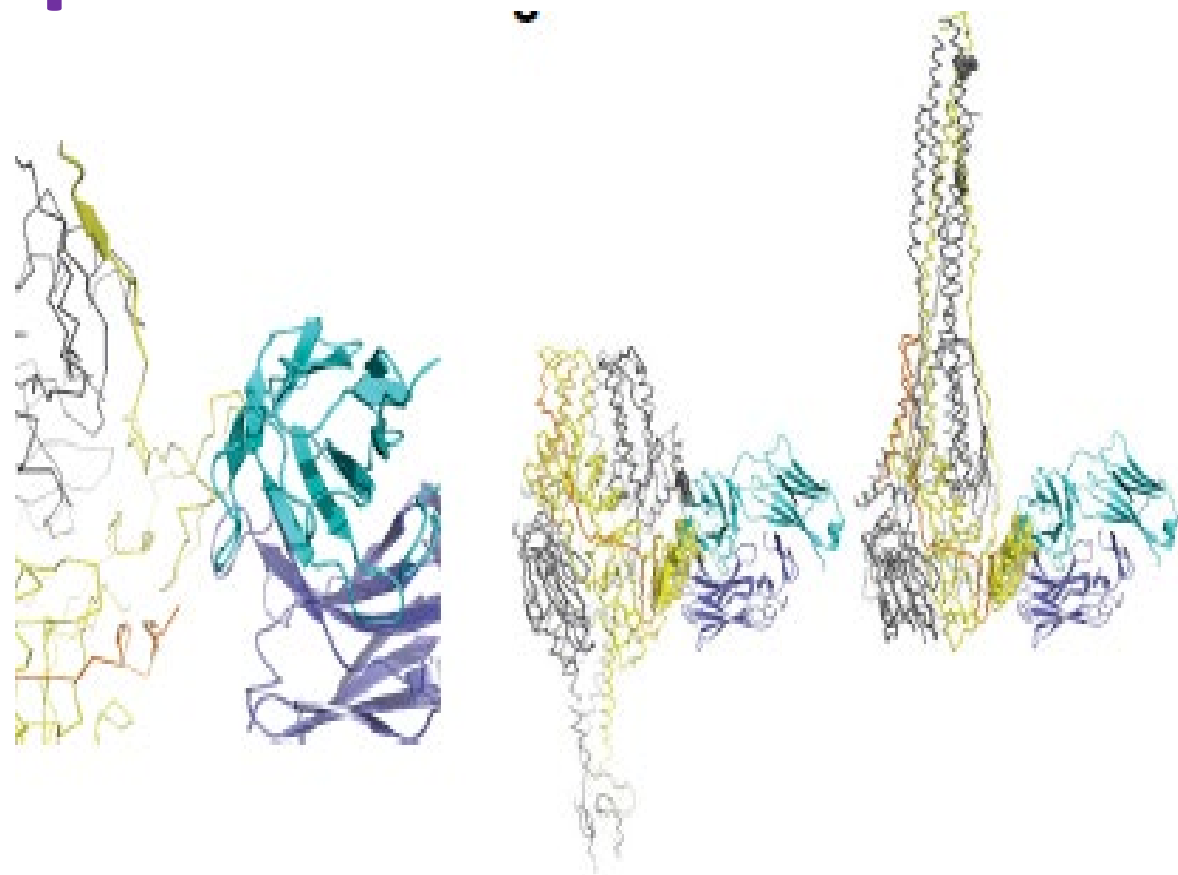
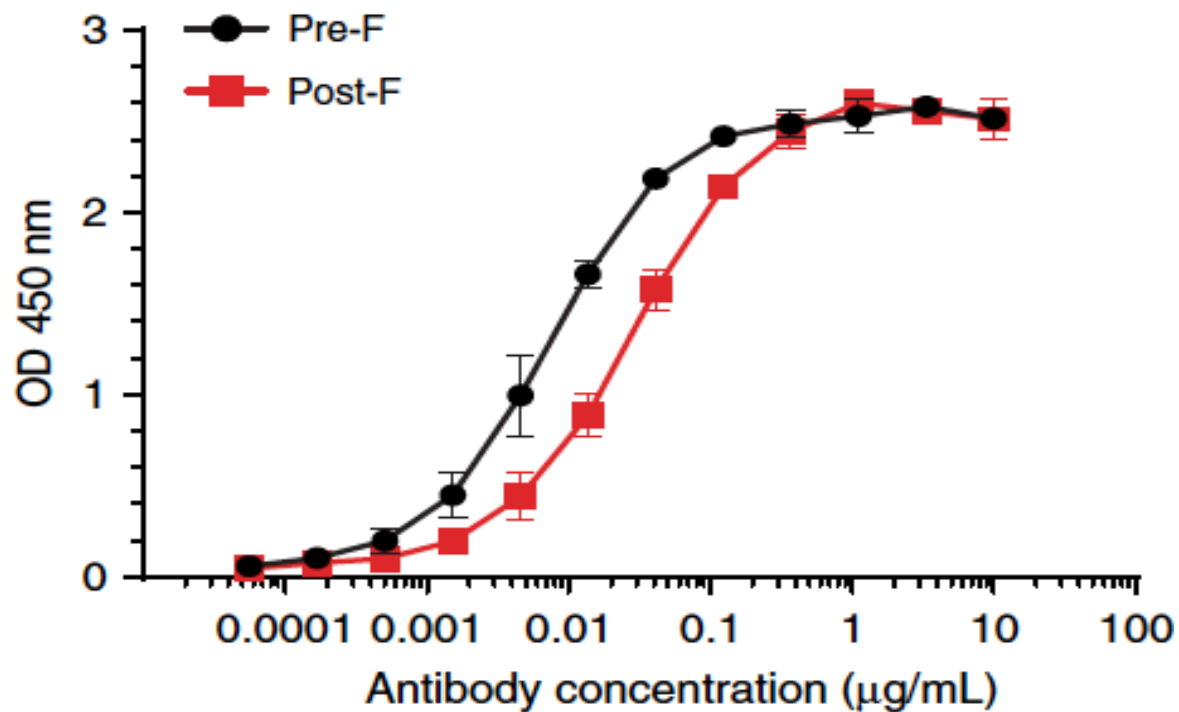
Pre-fusion RSV F



Post-fusion RSV F

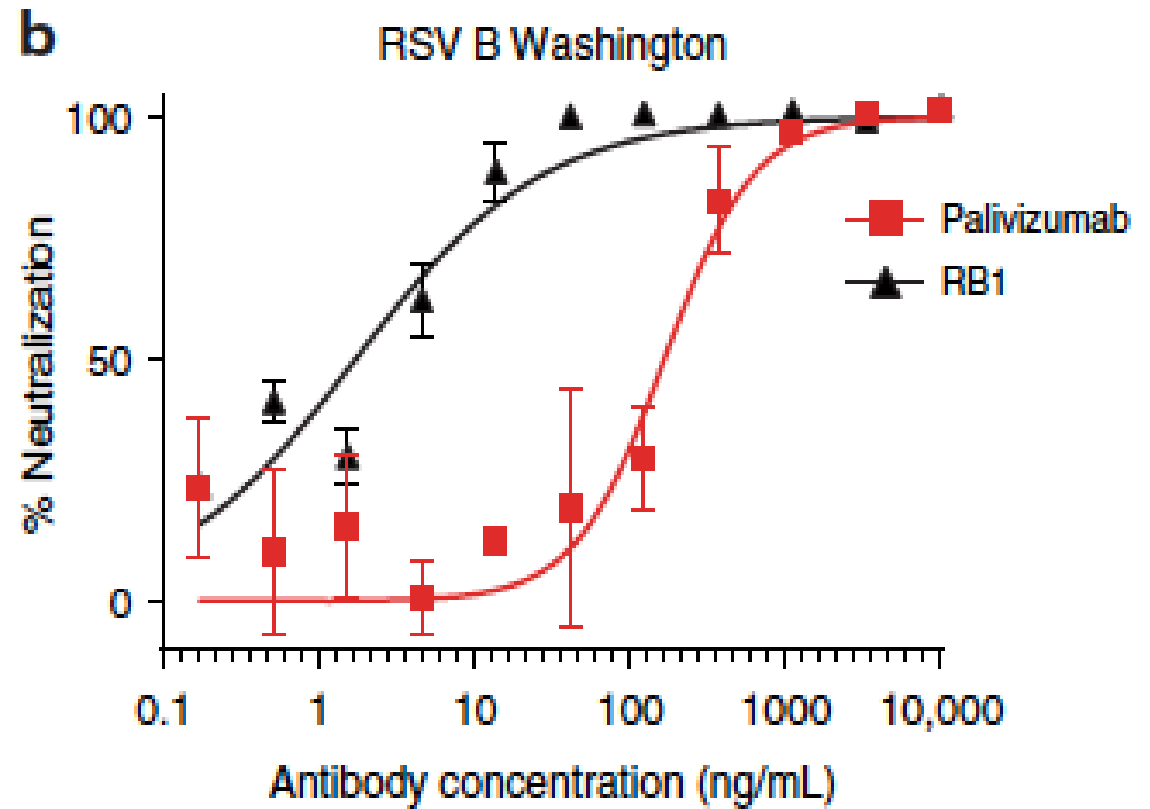
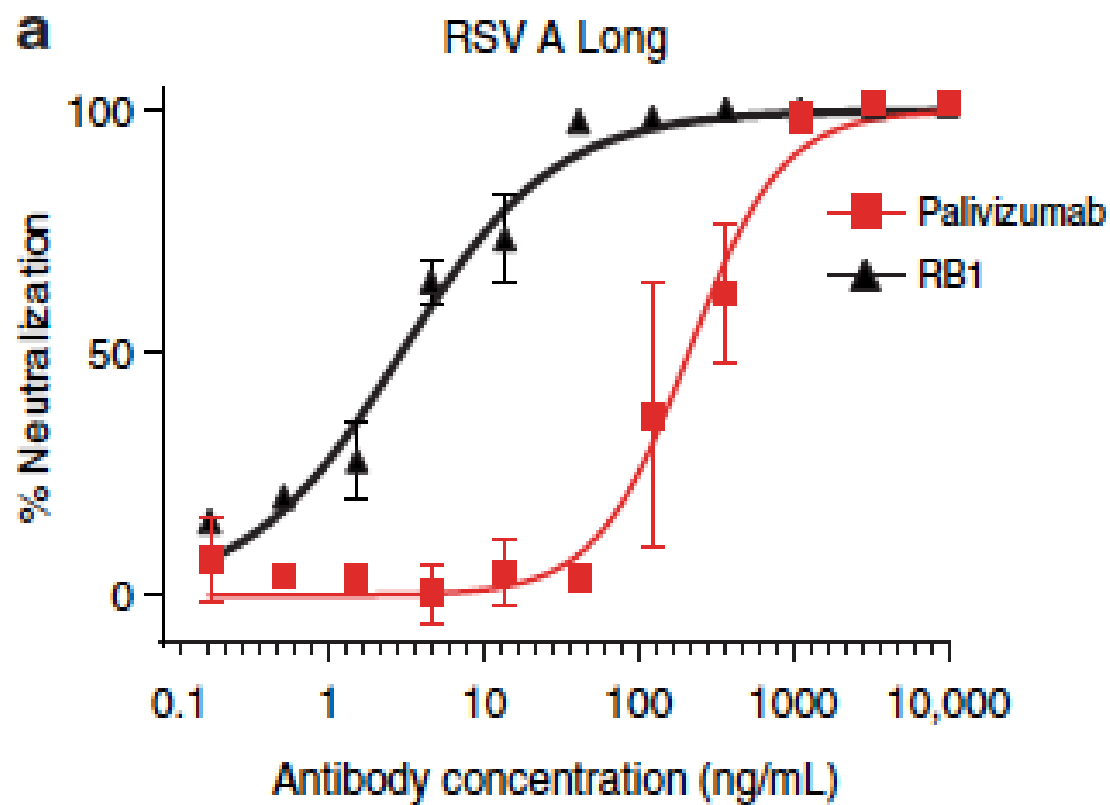
Graham BS. *Current Opinion in Virology*. 2017;23:107-112. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28525878/>
Adapted with permission under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial-NoDerivatives License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0>).

Actividad pre y post-fusión



↑↑ afinidad por la conformación en pre-fusión

x20 veces más potente que Palivizumab



Sci China Life Sci. 2023 Apr;66(4):729-742

Sarampión, rubéola y parotiditis
 SARS-CoV-2 Gripe
 Meningococos C y ACWY
 NEUMOCOCCO VRS VAR
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina
 Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
 ROTAVIRUS
 H.B. ROTAVIRUS
 VARICELA * VNC RV
 DTPa * HEPATITIS B

SARS-CoV-2 Gripe
 Meningococos C y ACWY
 NEUMOCOCCO VRS VAR
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina
 Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
 ROTAVIRUS
 H.B. ROTAVIRUS
 VARICELA * VNC RV
 DTPa * HEPATITIS B

SARS-CoV-2 Gripe
 Meningococos C y ACWY
 NEUMOCOCCO VRS VAR
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina
 Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
 ROTAVIRUS
 H.B. ROTAVIRUS
 VARICELA * VNC RV
 DTPa * HEPATITIS B

SARS-CoV-2 Gripe
 Meningococos C y ACWY
 NEUMOCOCCO VRS VAR
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina
 Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
 ROTAVIRUS
 H.B. ROTAVIRUS
 VARICELA * VNC RV
 DTPa * HEPATITIS B

SARS-CoV-2 Gripe
 Meningococos C y ACWY
 NEUMOCOCCO VRS VAR
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina
 Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
 ROTAVIRUS
 H.B. ROTAVIRUS
 VARICELA * VNC RV
 DTPa * HEPATITIS B

SARS-CoV-2 Gripe
 Meningococos C y ACWY
 NEUMOCOCCO VRS VAR
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina
 Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
 ROTAVIRUS
 H.B. ROTAVIRUS
 VARICELA * VNC RV
 DTPa * HEPATITIS B

SARS-CoV-2 Gripe
 Meningococos C y ACWY
 NEUMOCOCCO VRS VAR
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina
 Virus del papiloma humano

XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES AEP
 GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024
 vacunasaep.org

Rotavirus
 SARS-CoV-2 Gripe
 Meningococos C y ACWY
 NEUMOCOCCO VRS VAR
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina
 Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
 ROTAVIRUS
 H.B. ROTAVIRUS
 VARICELA * VNC RV
 DTPa * HEPATITIS B

SARS-CoV-2 Gripe
 Meningococos C y ACWY
 NEUMOCOCCO VRS VAR
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina
 Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
 ROTAVIRUS
 H.B. ROTAVIRUS
 VARICELA * VNC RV
 DTPa * HEPATITIS B

SARS-CoV-2 Gripe
 Meningococos C y ACWY
 NEUMOCOCCO VRS VAR
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina
 Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
 ROTAVIRUS
 H.B. ROTAVIRUS
 VARICELA * VNC RV
 DTPa * HEPATITIS B

SARS-CoV-2 Gripe
 Meningococos C y ACWY
 NEUMOCOCCO VRS VAR
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina
 Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
 ROTAVIRUS
 H.B. ROTAVIRUS
 VARICELA * VNC RV
 DTPa * HEPATITIS B

SARS-CoV-2 Gripe
 Meningococos C y ACWY
 NEUMOCOCCO VRS VAR
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina
 Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
 ROTAVIRUS
 H.B. ROTAVIRUS
 VARICELA * VNC RV
 DTPa * HEPATITIS B

SARS-CoV-2 Gripe
 Meningococos C y ACWY
 NEUMOCOCCO VRS VAR
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina
 Virus del papiloma humano

Epítipo del sitio IV altamente conservado

Table 3 Conservation of RSV F protein amino acids in the RB1 binding epitope

Count	Frequency	Amino acid position 426 427 428 429 / 432 433 / 440 441 / 443 / 445 446 447	Subtype	Country of Isolation	Year	Accession #
3054	99.86%	NKNR/IK/DY/S/KGV	RSV A, B			AHY2137 ^a
1	0.03%	NKNR/IK/DY/S/KEV	RSV A	USA	1982	AHY21320
1 ^b	0.03%	NKNR/IK/DY/S/KGM	RSV A	n/a	n/a	AAB59858
1	0.03%	NKNR/IK/DY/S/RGV	RSV A	USA	1987	AMA67163
1	0.03%	NKNR/IK/NY/S/KGV	RSV B	China	2016	AVQ93607

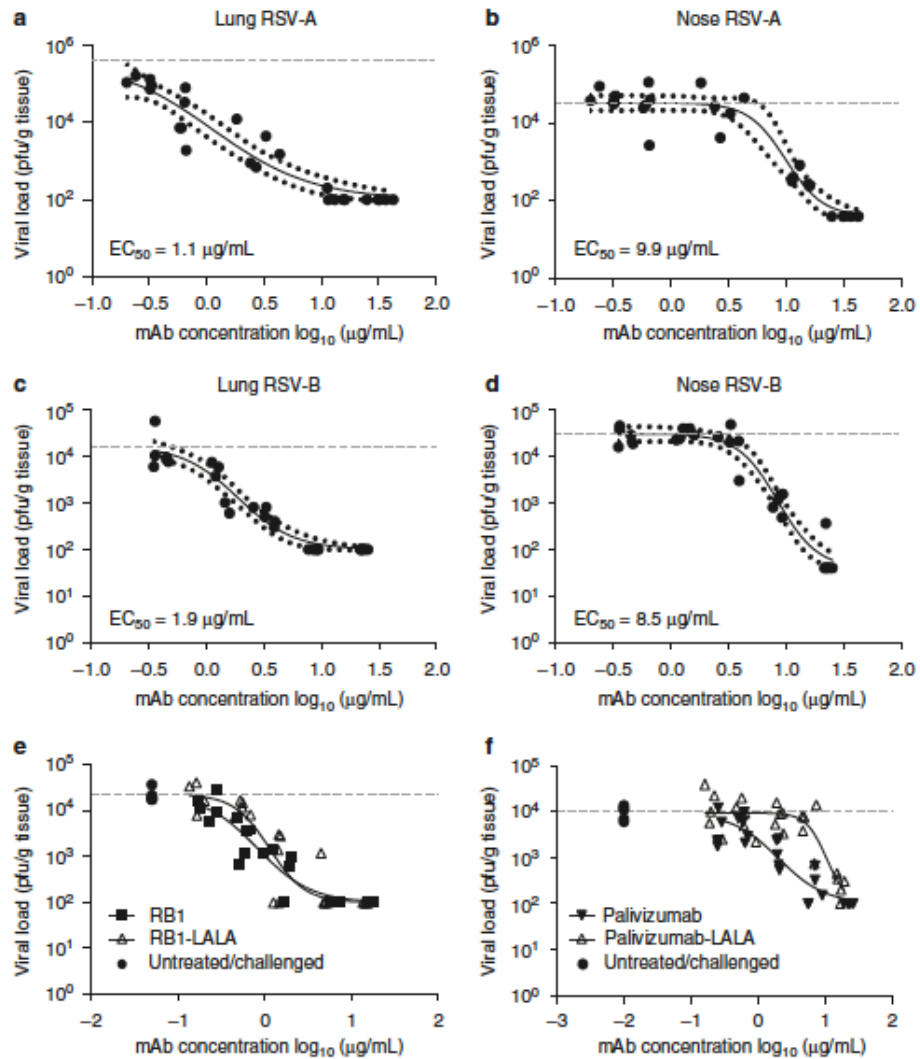
Table 4 Monoclonal antibody-resistant mutants (MARMS) for RSV A and B

Designation	In vitro selection virus	RSV F Sequence Change	Neutralization IC ₅₀ (ng/ml)
RB1-A1	RSV Strain A2	G446E	>1000
RB1-A2	RSV Strain A2	S443P; K445N	>1000
RB1-A5	RSV Strain A2	S443P; G446	>1000
RB1-B6	RSV Strain A2	S443P	>1000
RB1-PIA1	RSV B Washington	S443P	ND

Baja probabilidad de mutaciones y escapes mutantes

Sci China Life Sci. 2023 Apr;66(4):729-742

Neutralización in vivo (modelo de ratón)



Vías altas



Vías bajas

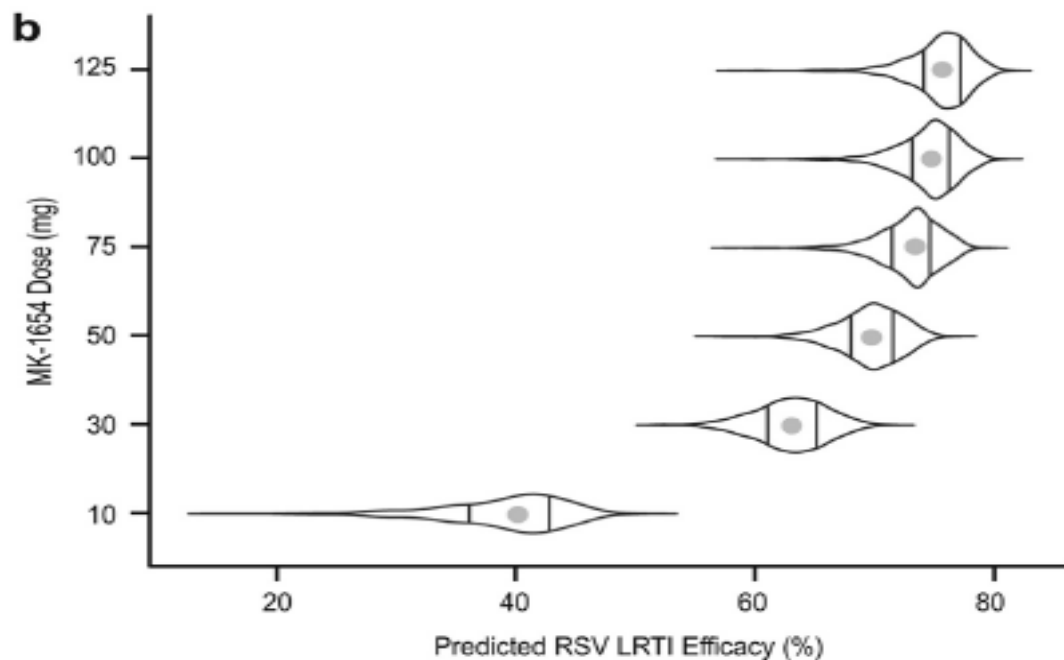
XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES | AEP | FEP | GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024 | vacunasaep.org

Rotavirus, Gripe, Sars-CoV-2, Meningococos C y ACWY, Neumococo VRS VAR, HIB, Varicela, VNC RV, DTPa, Hepatitis B, MenACWY, Hib, Tdpa, VPI, Difteria, tétanos y tosferina, Virus del papiloma humano.

Modelización de eficacia in vivo

a

MK-1654 Dose (mg)	Median RSV LRTI Predicted Incidence Rate (%/study)	Mean (95% CI) Predicted LRTI Efficacy
125	3.46	78.5 (73.2 – 82.8)
100	3.62	77.5 (72.2 – 81.8)
75	3.89	75.7 (70.3 – 80.2)
50	4.47	72.1 (66.1 – 77.1)
30	5.62	64.9 (58.0 – 70.7)
10	9.73	39.7 (28.9 – 48.9)
Placebo	16.0	-



Una dosis única de 75mg de MK-1654 podría proporcionar una **eficacia profiláctica >75%** durante 5 meses en lactantes

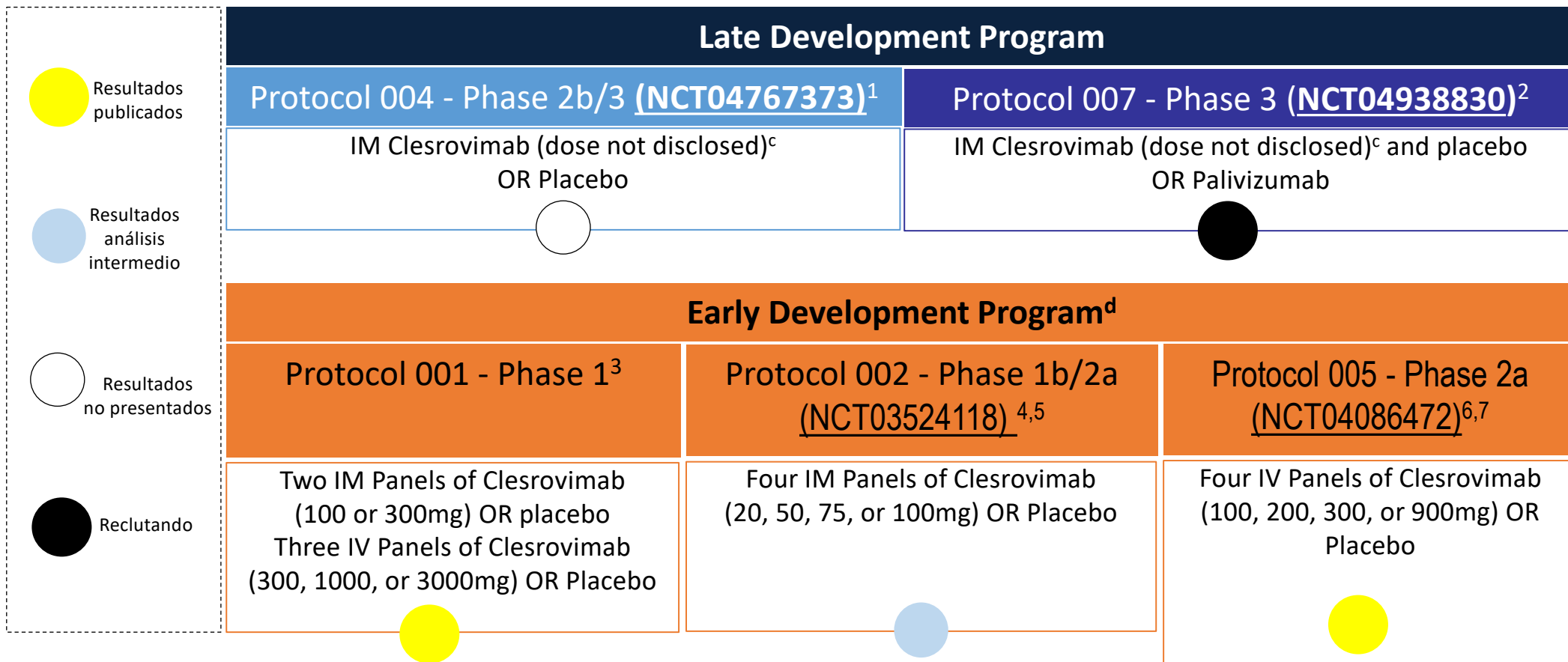
EBioMedicine 73 (2021) 103651

Sarampión, rubéola y parotiditis
 SARS-CoV-2 Gripe
 Meningococos C y ACWY
 NEUMOCOCCO VRS VAR
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina
 Virus del papiloma humano

XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES AEP
 GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024
 vacunasaep.org

Rotavirus
 ELA * VNC RV
 Meningococo C y ACWY
 NEUMOCOCCO VRS VAR
 DTPa * HEPATITIS B
 MenACWY Hib Tdpa *
 VPI * Difteria, tétanos y tosferina
 Virus del papiloma humano

Desarrollo clínico de Clesrovimab



^aThe generic name clesrovimab is now a rINN; ^bThe doses and route(s) of administration of clesrovimab ranged according to clinical trial protocols; ^cThe Clesrovimab dose has not been publicly disclosed;

^dThe early development program trials are not presented in this resource

IM=intramuscular; IV=intravenous; rINN=recommended International Nonproprietary Name

¹ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04767373>. Accessed: 2 August 2023; ²ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT04938830>. Accessed: 2 August 2023;

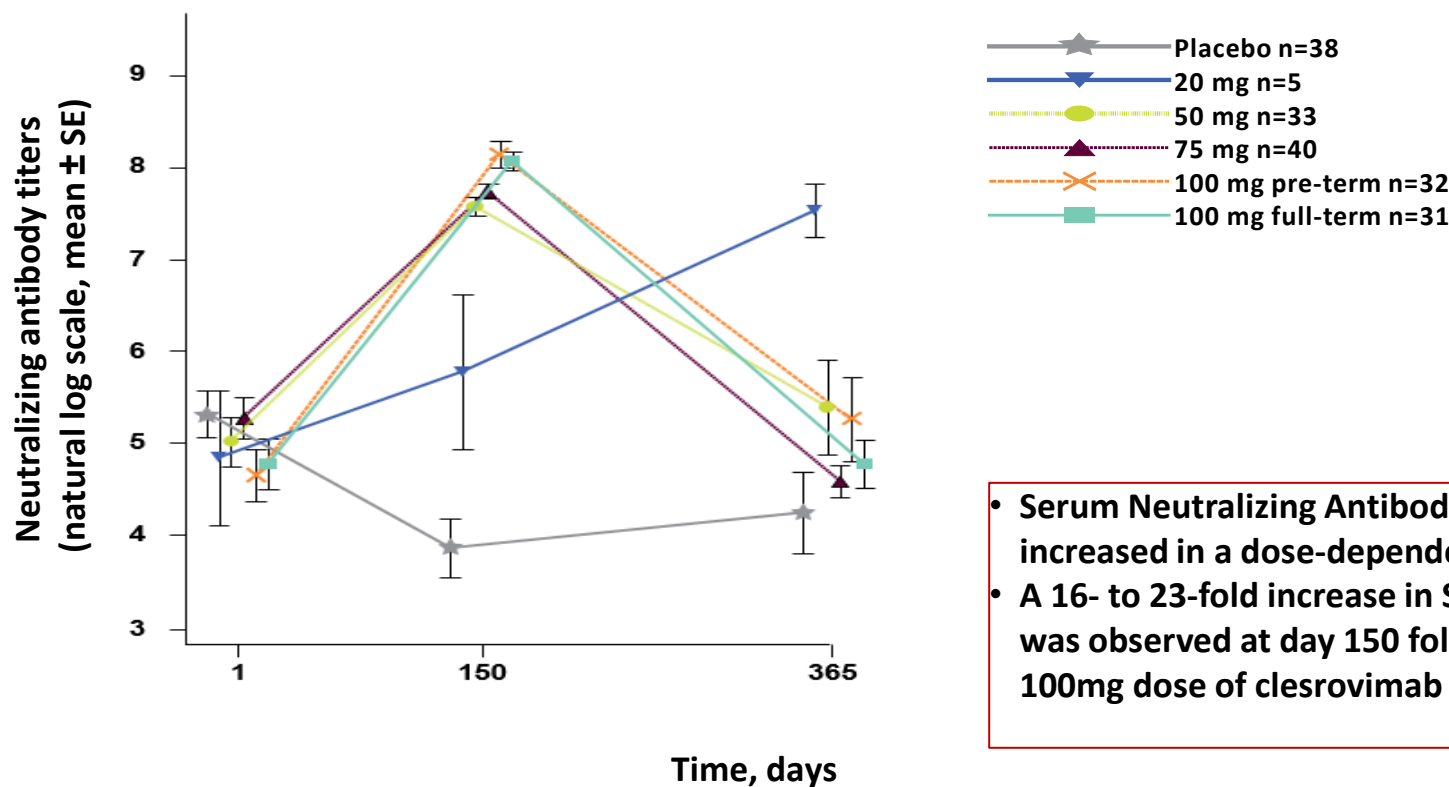
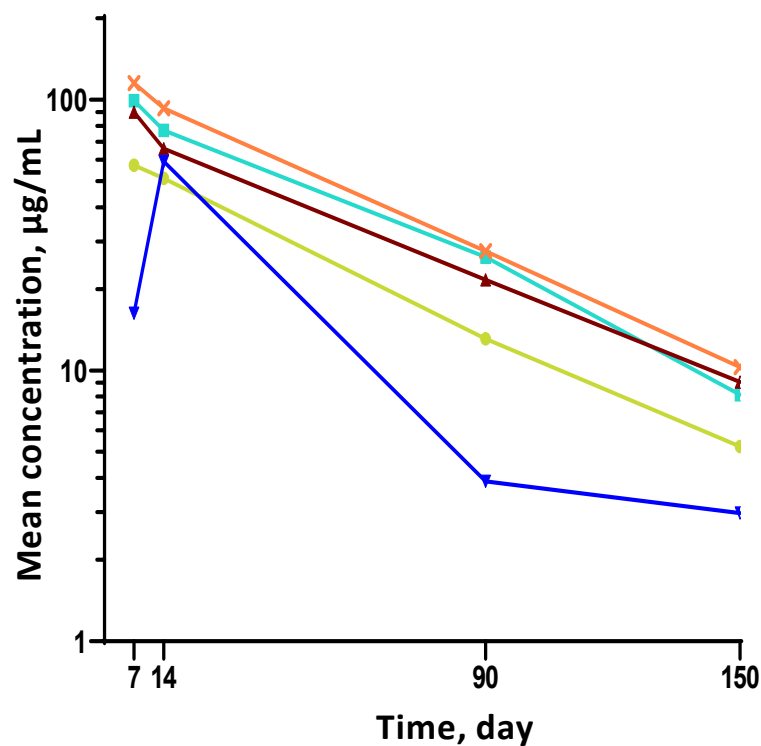
³Alprantis et al. *Clinical pharmacology in drug development*. 2021;10(5):556-566. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33125189/>; ⁴ClinicalTrials.gov. <https://clinicaltrials.gov/study/NCT03524118?term=>; ⁵Maas et al. *European Society for Paediatric Infectious Diseases (ESPID) 2023 - Oral Presentation*; ⁶Maas et al. *EBioMedicine*. 2021;73:103651. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/34775220/>; ⁷ClinicalTrials.gov. [Study Record | ClinicalTrials.gov](https://clinicaltrials.gov/study/NCT04086472)



Fase 1b/2a Randomizado, Doble-ciego, controlado con placebo

Pretérminos (≥ 29 sem EG) y términos sanos de 2sem a 8 meses de vida.
Randomizados 4:1, dosis única, con placebo
5 paneles de dosis (pretérminos: 20, 50, 75 o 100mg, términos: 100 mg)

183 randomizados
93% completaron estudio



- Serum Neutralizing Antibody Titers increased in a dose-dependent manner
- A 16- to 23-fold increase in SNA titers was observed at day 150 following a 100mg dose of clesrovimab

Madhi SA et al. A phase 1b/2a single-ascending-dose study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of an RSV-neutralizing antibody, clesrovimab, in pre-term and full-term infants. 8th ReSVINET Conference February 13-16, 2024 Mumbai.

Fase 1b/2a Randomizado, Doble-ciego, controlado con placebo

Perfil de seguridad comparable a placebo

All participants as treated	Clesrovimab					Placebo
	20mg n (%)	50mg n (%)	75mg n (%)	100mg pre-term n (%)	100mg full-term n (%)	
	n=6	n=33	n=40	n=32	n=32	n=38
≥ 1 AE	6 (100)	27 (82)	33 (83)	26 (81)	27 (84)	33 (87)
Solicited injection-site AEs ^a	3 (50)	3 (9)	3 (8)	2 (6)	2 (6)	2 (5)
Solicited systemic AEs ^a	2 (33)	8 (24)	9 (23)	2 (6)	3 (9)	9 (24)
Treatment-related AEs ^b	3 (50)	9 (27)	11 (28)	4 (13)	8 (25)	7 (19)
SAEs	1 (17)	4 (12)	1 (3)	3 (9)	6 (19)	6 (16)

There were no reported deaths, discontinuations due to AEs, treatment-related SAEs, or treatment-related allergic reactions

Madhi SA et al. A phase 1b/2a single-ascending-dose study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of an RSV-neutralizing antibody, clesrovimab, in pre-term and full-term infants. 8th ReSVINET Conference February 13-16, 2024 Mumbai.



XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES **AEP**  
GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024
vacunasaep.org

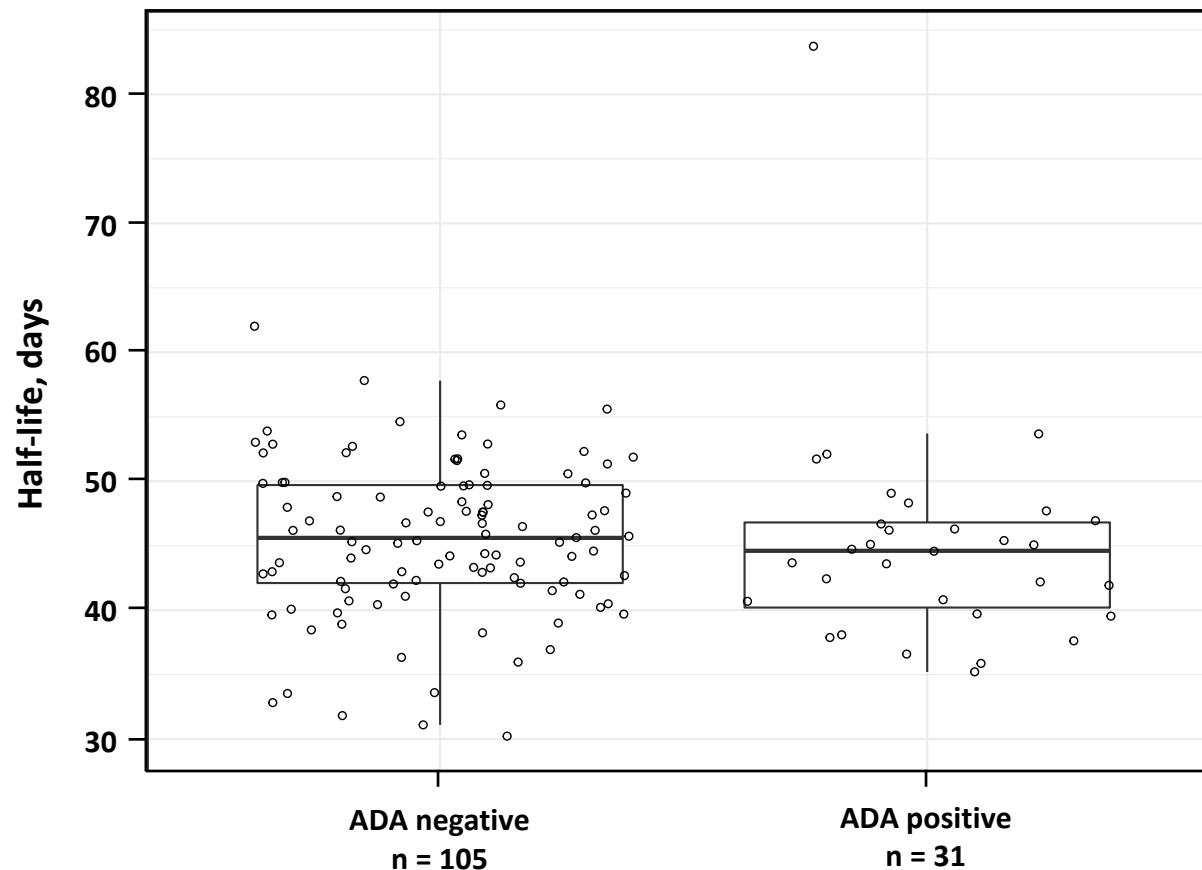
Fase 1b/2a Randomizado, Doble-ciego, controlado con placebo

Proportion of infants who received clesrovimab with ADAs:

- 13.1% through day 150
- 22.8% through day 365

No apparent impact of ADAs on clesrovimab PK

Half-life by ADA status through day 365



ADA=anti-drug antibodies; PK=pharmacokinetics

Madhi SA et al. A phase 1b/2a single-ascending-dose study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of an RSV-neutralizing antibody, clesrovimab, in pre-term and full-term infants. 8th ReSVINET Conference February 13-16, 2024 Mumbai.

Fase 1b/2a Randomizado, Doble-ciego, controlado con placebo

RSV-Associated Clinical Endpoint	Comparison	Clesrovimab		Placebo		Observed Efficacy (95% CI)
		Participants in Full Analysis Set	Cases	Participants in Full Analysis Set	Cases	
Medically-Attended Lower Respiratory Tract Infection (MALRI)	Combined* clesrovimab dose groups vs. Placebo	N=143	3	N=38	3	74.2% (-92.9%, 96.5%)
	Clesrovimab 100 mg vs. placebo	N=64	1	N=38	3	80.6% (-141.2%, 99.6%)
Acute Respiratory Infection	Combined* clesrovimab dose groups vs. Placebo	N=143	8	N=38	4	48.7% (-132.8%, 86.3%)
	Clesrovimab 100 mg vs. placebo	N=64	2	N=38	4	71.6% (-97.8%, 97.4%)
Hospitalization	Combined* clesrovimab dose groups vs. Placebo	N=143	0	N=38	3	100% (37.9%, 100%)
	Clesrovimab 100 mg vs. placebo	N=64	0	N=38	3	100% (-39.4%, 100%)

Madhi SA et al. A phase 1b/2a single-ascending-dose study to evaluate the safety, tolerability, and pharmacokinetics of an RSV-neutralizing antibody, clesrovimab, in pre-term and full-term infants. 8th ReSVINET Conference February 13-16, 2024 Mumbai.

XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES | AEP | GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024 | vacunasaep.org



Fase 2b/3 Randomizado, Doble-ciego, controlado con placebo



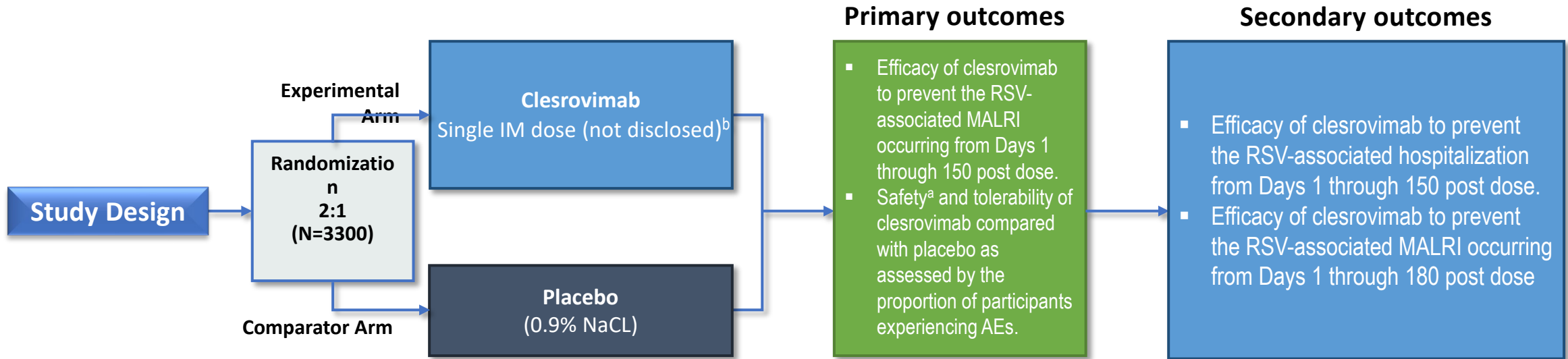
Criterios de inclusion

- Lactantes sanos: prematuros moderados (≥ 29 sem a 34+6 sem), prematuros tardíos o a término (≥ 35 sem)
- **Cohorte fase 2b:** edad cronológica de >2 semanas de edad hasta 1 año al inicio de su 1ª temporada de VRS (n=300)
- **Cohorte fase 3:** edad cronológica desde el nacimiento hasta 1 año y entrada en su 1ª temporada de VRS (n=3000)



Key Exclusion Criteria

- Haber recibdo palivizumab
- Hipersensibilidad conocida a cualquier componente de Clesrovimab o trastorno hemorrágico que contraindique la administración IM
- Enfermedad reciente con fiebre
- Haber recibido alguna vacuna o Ac monoclonal para la prevención del VRS o participación previa en estudio de investigación



Start Date/Recruitment Status/Completion Date

07-April-2021/Active (not recruiting)/15-Aug-2024



Fase 3 Multicéntrico, randomizado, parcialmente ciego, controlado con palivizumab



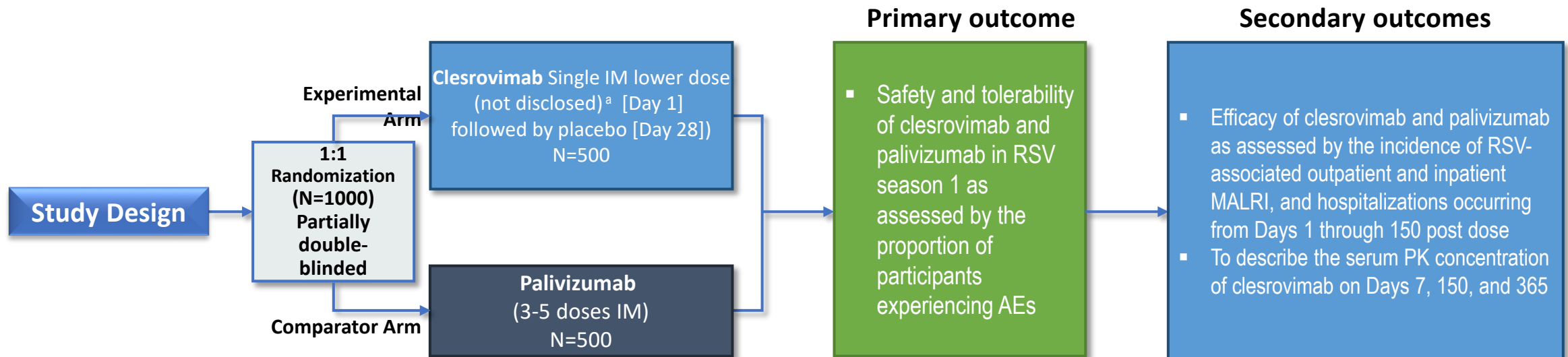
Criterios de inclusion

- Participantes (n=1000) con riesgo Elevado de infección grave por VRS en el que palivizumab está recomendado (<1 año en su 1ª temporada por VRS) de acuerdo a guías nacionales o locales o recomendaciones oficiales
- 1ª Temporada:** ≥200 pretérminos con EPC; ≥100 niños con CC; ≤700 pretérminos sin ninguna de las previas



Key Exclusion Criteria

- Ventilación mecánica en el momento de su inclusión
- Esperanza de vida <6 meses u hospitalización en el momento de su randomización a menos que el alta esté prevista en los 7 días siguientes
- Enfermedad hepática o disfunción renal o enfermedad epiléptica conocida, inmunodeficiencia o inmunosupresión grav, o hipersensibilidad conocida a cualquier componente de clesrovimab o palivizumab



Start Date^a/Recruitment Status/Completion Date^b

30-November-2021/Recruiting/ 27-April-2026



Fase 3 Multicéntrico, randomizado, parcialmente ciego, controlado con palivizumab



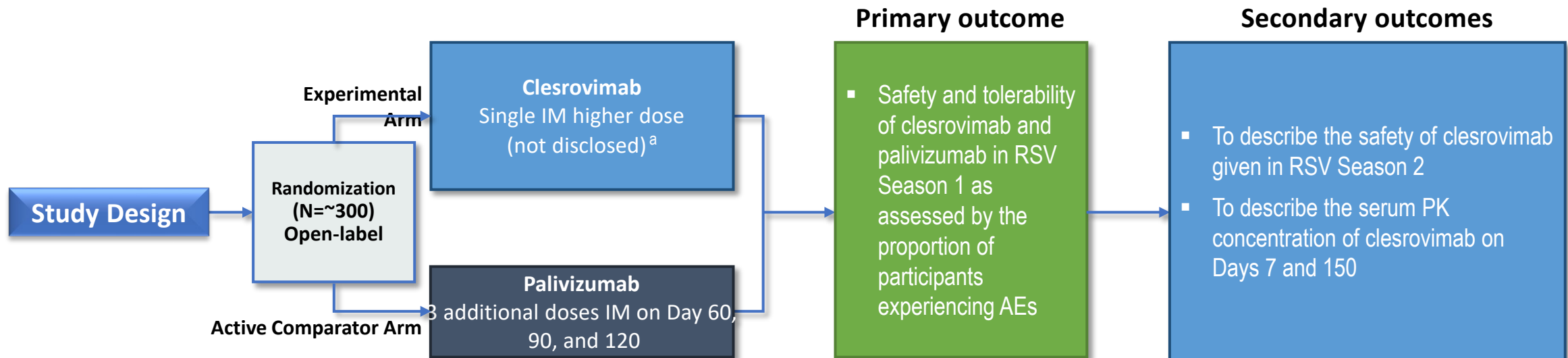
Crterios de inclusion

- Participantes (n=1000) con riesgo Elevado de infecci3n grave por VRS en el que palivizumab est3 recomendado (<1 a1o en su 1ª temporada por VRS) de acuerdo a guias nacionales o locales o recomendaciones oficiales
 - 2ª Temporada:** EPC, CC u otras condiciones de riesgo de enfermedad grave por VRS (N=~300)



Key Exclusion Criteria

- Ventilaci3n mec3nica en el momento de su inclusi3n
- Esperanza de vida <6 meses u hospitalizaci3n en el momento de su randomizaci3n a menos que el alta est3 prevista en los 7 d3as siguientes
- Enfermedad hepatica o disfunci3n renal o enfermedad epil3ptica conocida, inmunodeficiencia o inmunosupresi3n grav, o hipersensibilidad conocida a cualquier componente de clesrovimab o palivizumab



Start Date^a/Recruitment Status/Completion Date^b

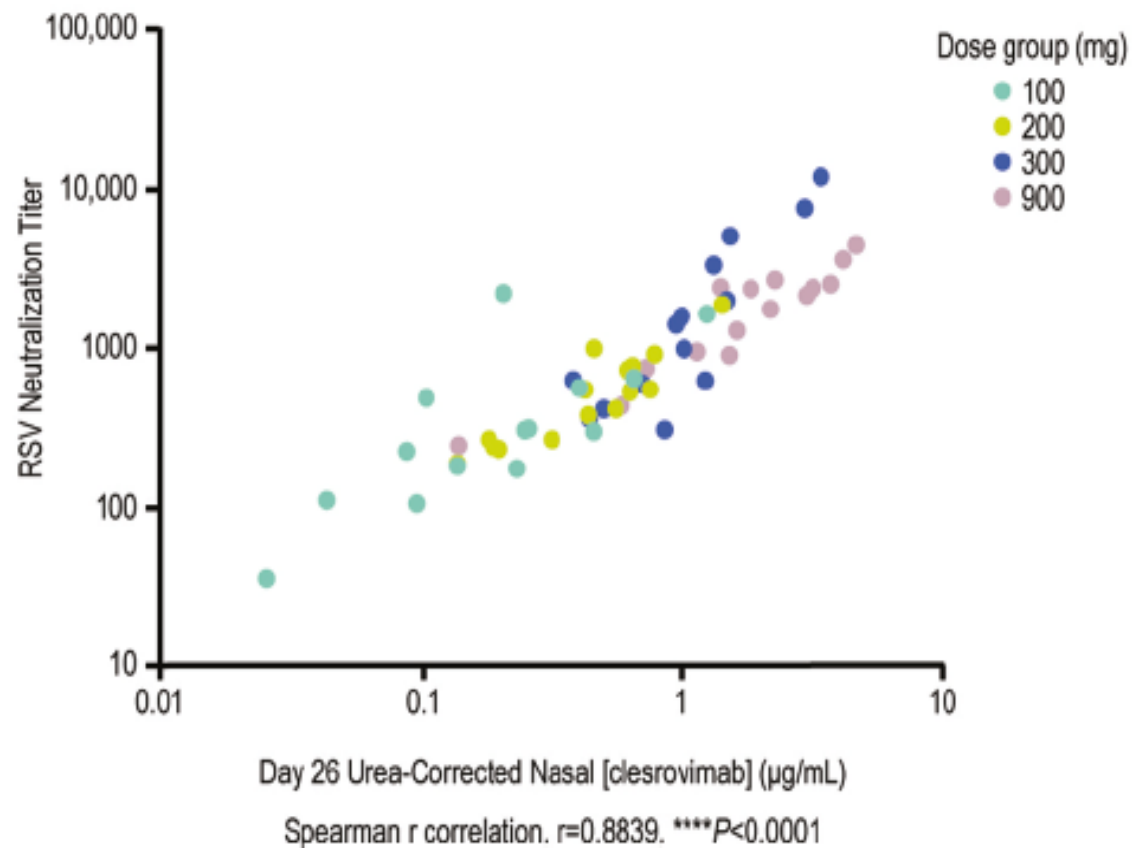
30-November-2021/Recruiting/ 27-April-2026



Clesrovimab en el compartimento nasal

- ✓ Las **concentraciones séricas** de clesrovimab están **altamente correlacionadas con las concentraciones nasales** de clesrovimab
- ✓ La **disponibilidad de clesrovimab** es mayor que la de otros mAb que contienen YTE
- ✓ Clesrovimab presente en el compartimento nasal es **capaz de neutralizar VRS in vitro.**
- ✓ Estos hallazgos podrían traducirse en un **beneficio potencial de clesrovimab para la prevención de la infección por VRS.**

Correlation of nasal RSV neutralization titers to nasal [clesrovimab] in nasal for PN005 Day 26 samples



Biomedicine & Pharmacotherapy 169 (2023) 115851

XV JORNADAS DE INMUNIZACIONES AEP GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024 vacunasaep.org

Rotavirus, rubéola y parotiditis
SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina

Haemophilus influenzae tipo b
H.B. ROTAVIRUS
VARICELA * VNC RV
DTPa * HEPATITIS B
MenACWY Hib
MenC VPI * Difteria, tétanos y tosferina

SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina

Rotavirus, rubéola y parotiditis
SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina

Haemophilus influenzae tipo b
H.B. ROTAVIRUS
VARICELA * VNC RV
DTPa * HEPATITIS B
MenACWY Hib
MenC VPI * Difteria, tétanos y tosferina

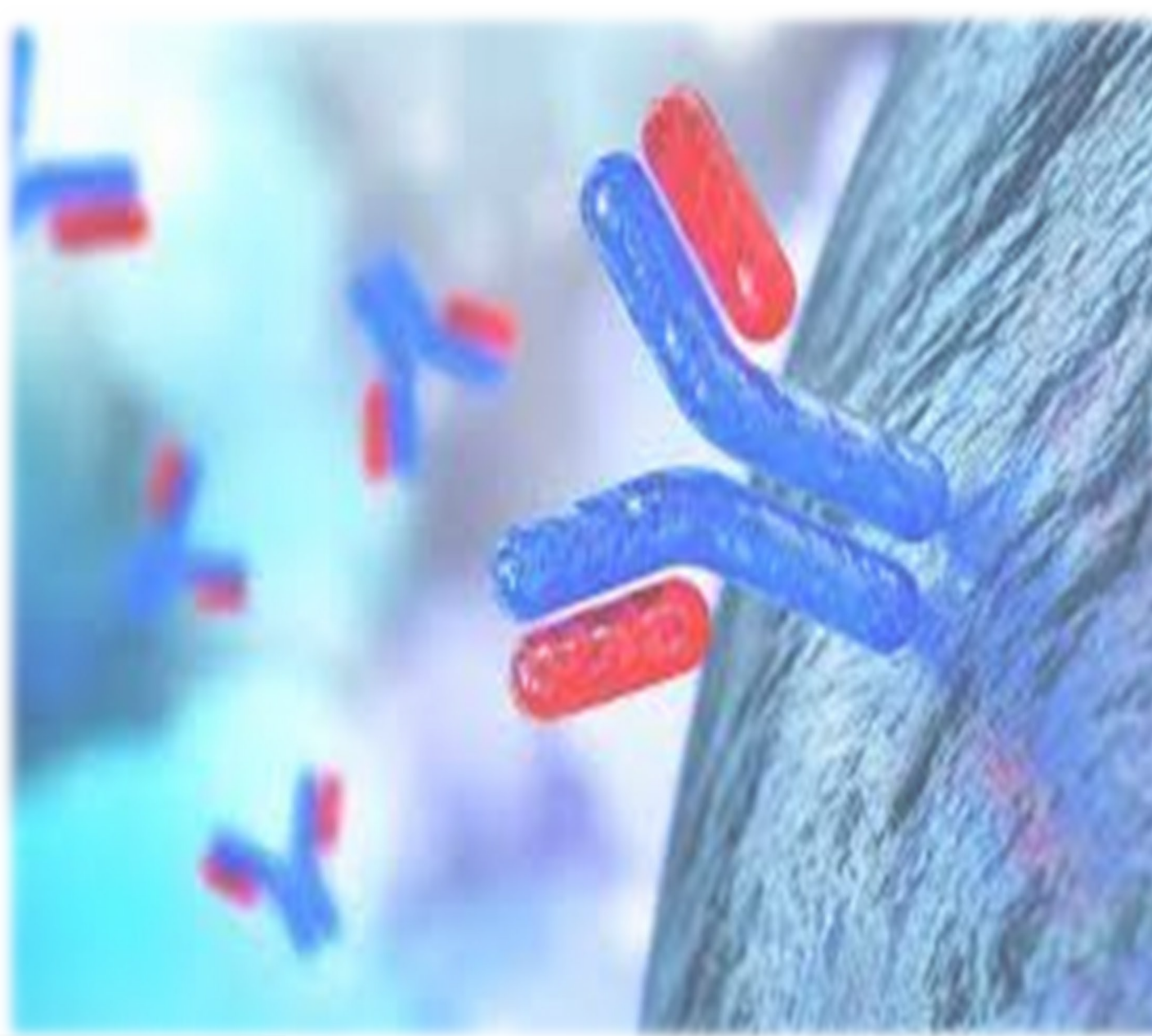
SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina

Rotavirus, rubéola y parotiditis
SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina

Haemophilus influenzae tipo b
H.B. ROTAVIRUS
VARICELA * VNC RV
DTPa * HEPATITIS B
MenACWY Hib
MenC VPI * Difteria, tétanos y tosferina

SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina

Otros monoclonales en desarrollo



Sarampión, rubéola y parotiditis
SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
H.B. ROTAVIRUS
VARICELA * VNC Rv
DTPa * HEPATITIS B
MenACWY Hib
MenC VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

Sarampión, rubéola y parotiditis
SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
H.B. ROTAVIRUS
VARICELA * VNC Rv
DTPa * HEPATITIS B
MenACWY Hib
MenC VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

Sarampión, rubéola y parotiditis
SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

XV JORNADAS DE
INMUNIZACIONES **AEP**
GIRONA, 5 Y 6 DE ABRIL DE 2024
vacunasaep.org



Rotavirus
SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
H.B. ROTAVIRUS
VARICELA * VNC Rv
DTPa * HEPATITIS B
MenACWY Hib
MenC VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

Sarampión, rubéola y parotiditis
SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

Haemophilus influenzae tipo b
H.B. ROTAVIRUS
VARICELA * VNC Rv
DTPa * HEPATITIS B
MenACWY Hib
MenC VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

SARS-CoV-2 Gripe
Meningococos C y ACWY
NEUMOCOCCO VRS VAR
VPI * Difteria, tétanos y tosferina
Virus del papiloma humano

Ac monoclonales en desarrollo frente al VRS

	Vida media	Potencia in vivo/in vitro	Fase de desarrollo	Población	Sitio de unión
Clesrovimab (MK-1654) Merck	73-88 días 1 dosis	50 veces más potente que el palivizumab in vitro	Fase IIb/III Fase III Fase I	Prematuros y RN a término Pacientes de riesgo de infección grave por VRS Adultos	sitio IV
TNM001 Trinomab			Fase Ib/IIa	RN a término	
RSM01 Gates MRI	65-70 días		Fase I	Adultos	sitio Ø

Kopera E, et al. New Insights on Respiratory Syncytial Virus Prevention. Vaccines (Basel). 2023 Nov 30;11(12):1797



Conclusiones

- Los **Ac monoclonales** han demostrado ser una **herramienta preventiva eficaz en la lucha frente al VRS** en la población pediátrica
- En los últimos años **nuevos monoclonales** han obtenido su licencia de uso y otros están en desarrollo para su obtención
 - **Clesrovimab** es el más avanzado. Un AcM recombinante humano cuya diana es el **epítipo (sitio IV)**, altamente conservado, de la proteína de pre y post-fusión F del VRS, equipotente frente a VRS A&B, con **vida media prolongada** y actualmente **en desarrollo (fase 3)** para la inmunización pasiva de lactantes <1 año en su 1ª temporada y <2 años de alto riesgo en su 2ª temporada por VRS
- Disponer de diferentes productos aumentará las posibilidades de su **globalización, reducción de costes y extensión de su uso** a todos los rincones del mundo



