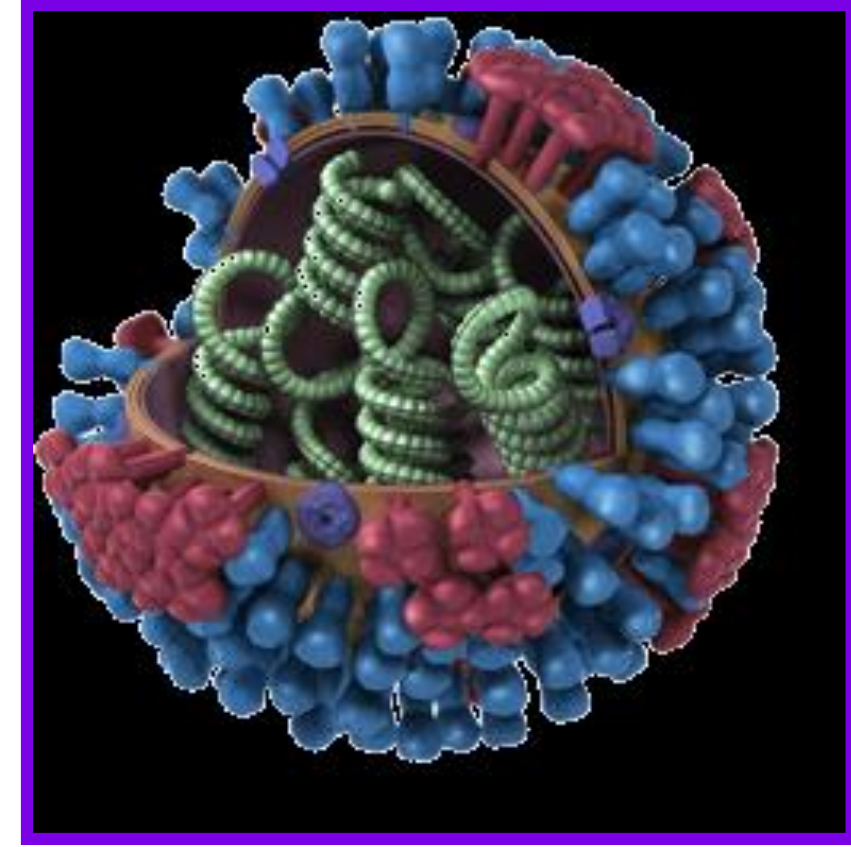


# Carga da doença e novas estratégias na prevenção do VSR (criança e idoso)



**Prof Dr Marco Aurélio Palazzi Sáfyadi**  
**FCM da Santa Casa de São Paulo**

# Atividades

De acordo com a resolução 1595/2000 do Conselho Federal de Medicina e com a RDC 96/2008 da ANVISA, eu declaro:

- Consultor do SAGE da OMS
- Consultor AdHoc da ANVISA
- Membro do comitê científico do CEPI.
- Membro do CTAI do Ministério da Saúde
- Membro do CPAI da secretaria de saúde do ESP
- Membro de *advisory boards*, e participação em estudos clínicos com *grants* de: AZ, GSK, Pfizer, Abbott, MSD, J&J, Seqirus e Sanofi.
- Membro do comitê de monitoramento independente das vacinas Janssen e do Meta-DSMB

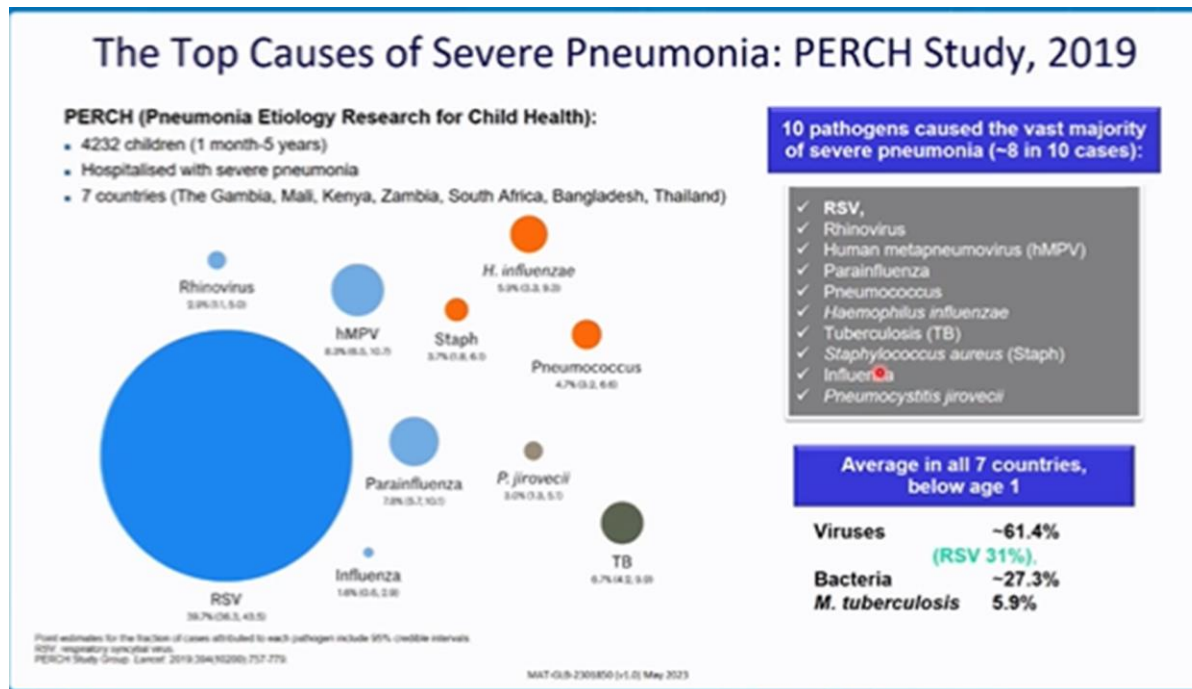
*Não possuo ações de quaisquer destas companhias farmacêuticas*

*Meus pré-requisitos para participar nessas atividades são autonomia de pensamento científico, independência de opinião e liberdade de expressão.*

19/10/2023

# Importância do VSR

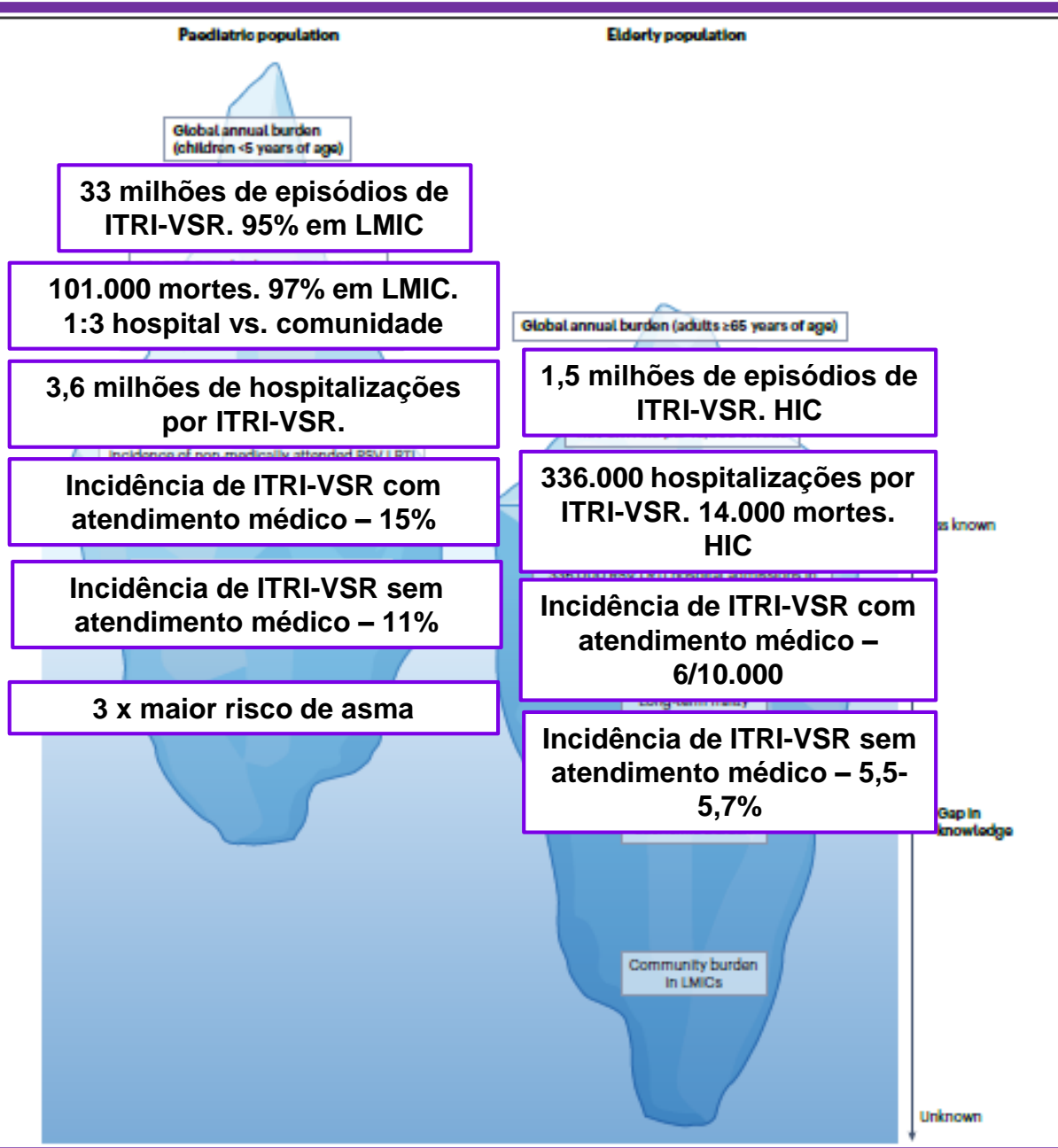
- A principal causa de infecção do trato respiratório inferior (ITRI) em bebês e crianças (80% das bronquiolites e até 60% de pneumonia em < 2 anos).
- Afeta praticamente todas as crianças (~97%) até 2 anos de idade. 25% motivam consultas; 10% evoluem com ITRI e 1% - 3% internados.
- 99% dos óbitos e 88% das internações ocorrem em LMIC.



Hall C et al. N Engl J Med 2009; Shi T et al. Lancet. 2017.

Mazur et al Lancet Infect Dis 2022

# Carga global de doença pelo Vírus Sincicial Respiratório



Nossa compreensão da carga global da doença pelo VSR pode ser vista como "a ponta do iceberg". Diversos aspectos da carga global do VSR são ainda desconhecidos, como a relação causal entre o VSR e asma e seu ônus econômico. Para os idosos, menos aspectos são conhecidos incluindo frequências de internações hospitalares e óbitos, impacto em longo prazo e carga comunitária em LMICs.

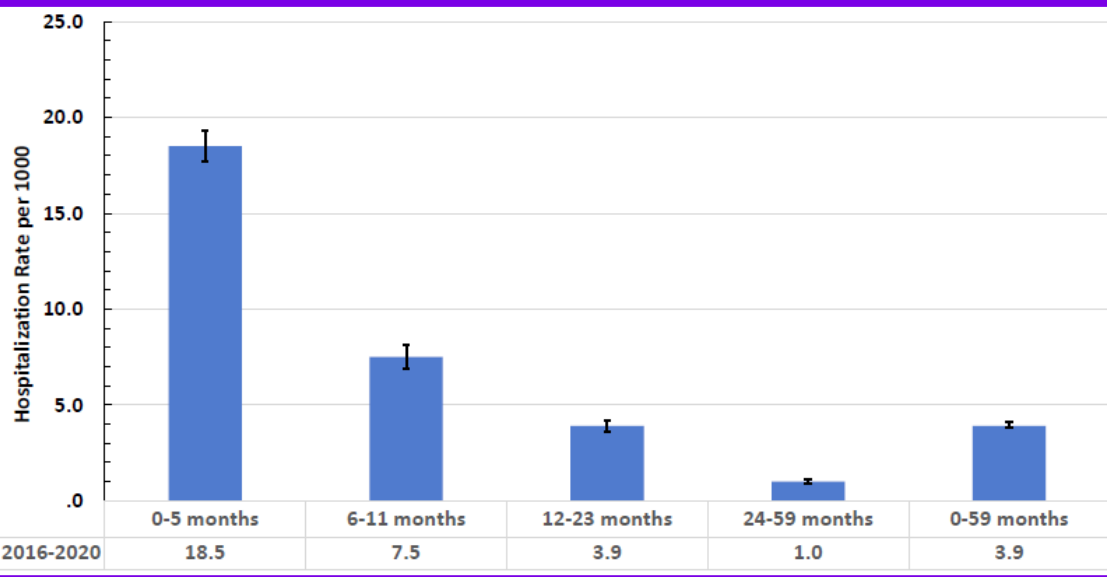




# Risco de hospitalização associado à infecção por VSR, EUA 2016-2020



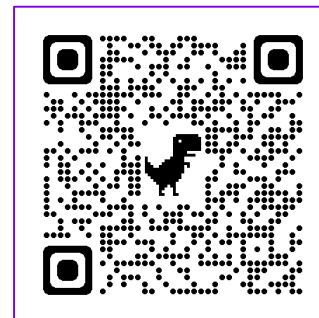
Taxas de hospitalização associadas ao VSR em crianças <5 anos, 2016-2020<sup>1</sup>



- Prematuros nascidos com <30 semanas de gestação apresentam taxas de hospitalização ~3x maiores que os RN a termo<sup>1</sup>
- Crianças com doença pulmonar crônica da prematuridade e cardiopatia congênita também apresentam risco aumentado de doença grave por VSR<sup>2</sup>
- Aproximadamente 70-80% das hospitalizações associadas ao VSR em crianças ocorrem nos primeiros 6 meses de vida<sup>2</sup>.

- Apesar do maior risco em determinadas populações, 70-80% das hospitalizações e mortes associadas ao VRS ocorrem em crianças previamente saudáveis<sup>2</sup>.

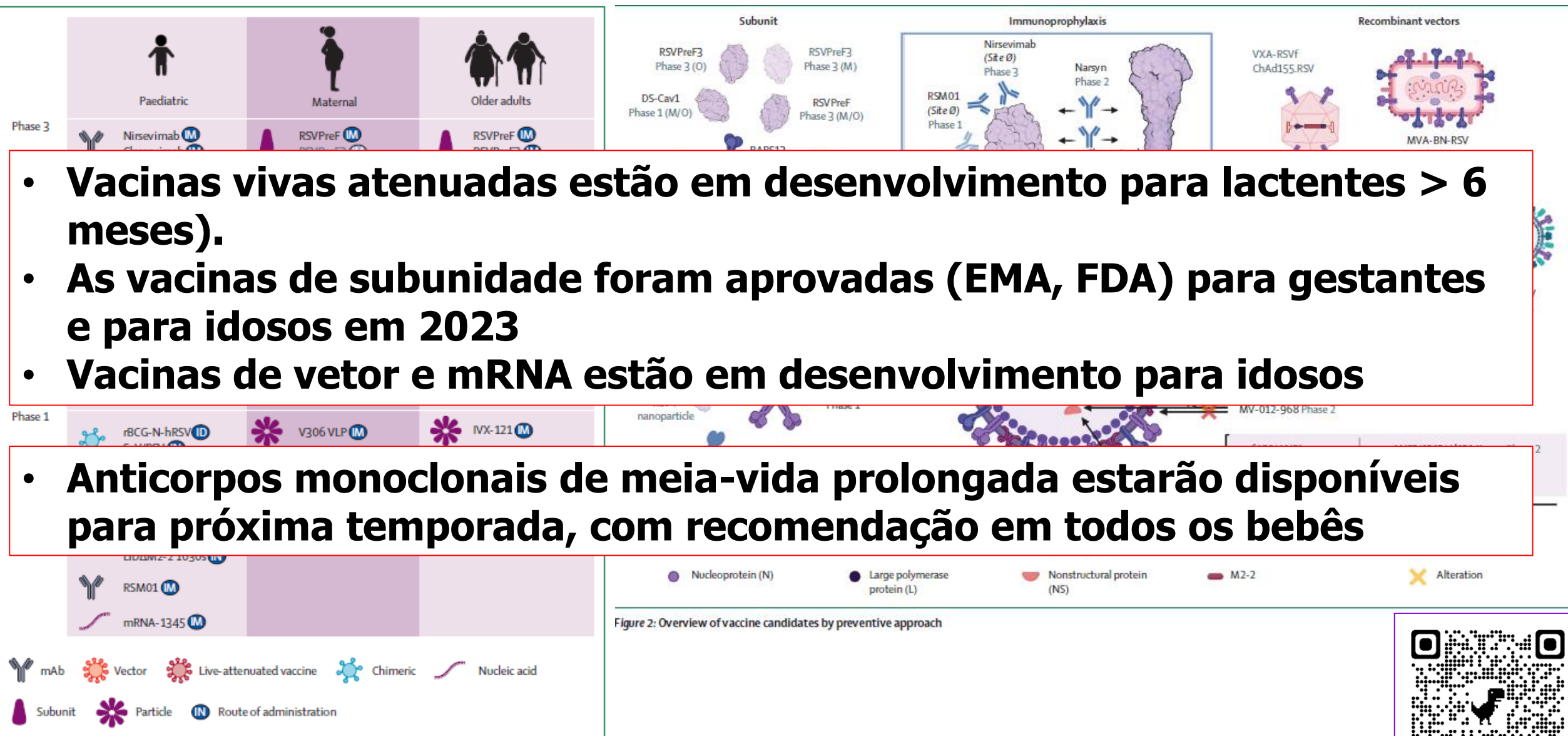
1. CDC/ACIP General Meeting 2023: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2023-02/slides-02-23/RSV-Pediatric-04-Jones-508.pdf>  
2. Hall C, et al. Pediatrics. 2013;



# O futuro?



# AC monoclonais e vacinas em desenvolvimento



- Vacinas vivas atenuadas estão em desenvolvimento para lactentes > 6 meses).
- As vacinas de subunidade foram aprovadas (EMA, FDA) para gestantes e para idosos em 2023
- Vacinas de vetor e mRNA estão em desenvolvimento para idosos

- Anticorpos monoclonais de meia-vida prolongada estarão disponíveis para próxima temporada, com recomendação em todos os bebês

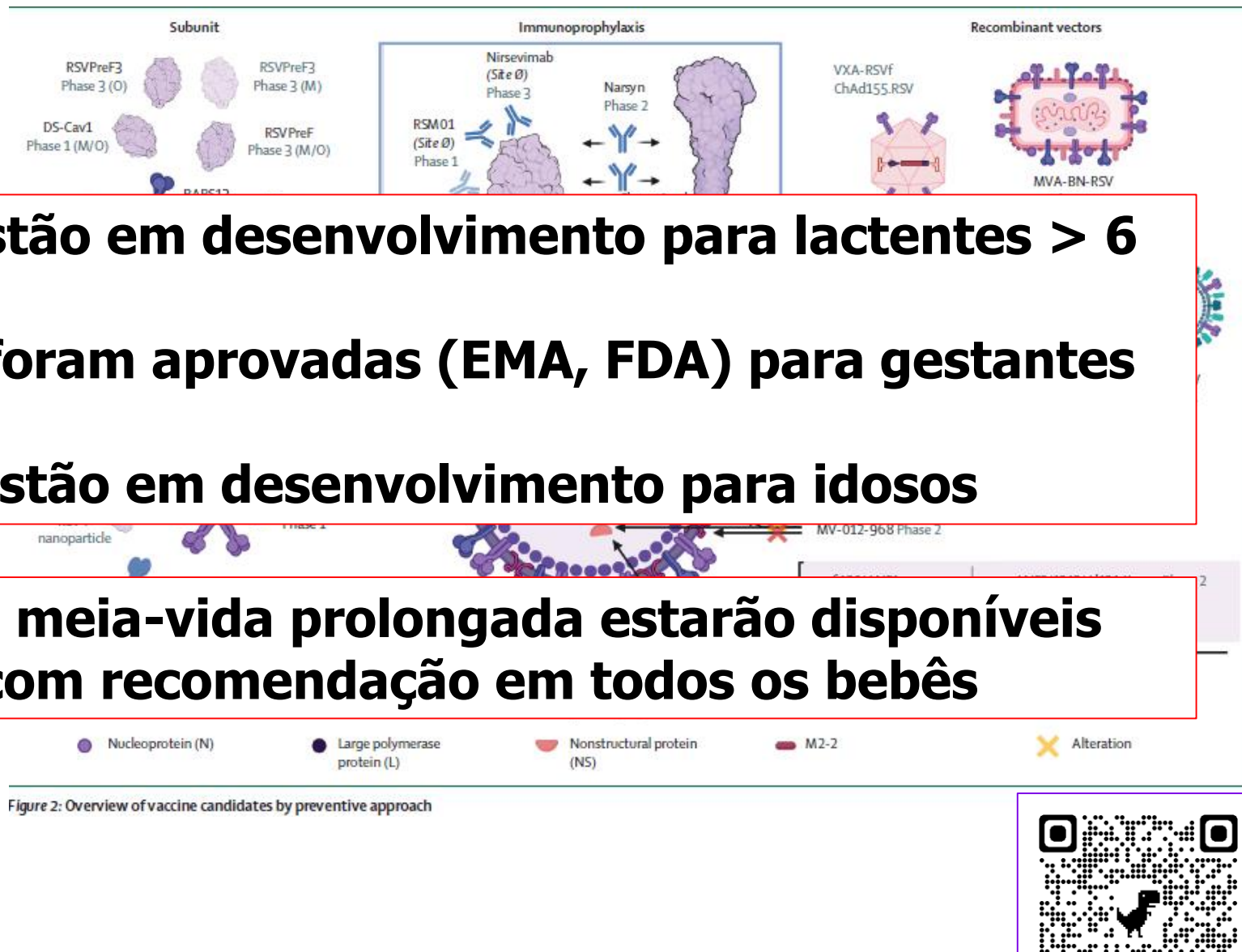


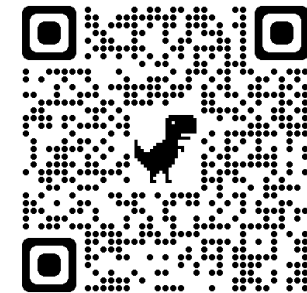
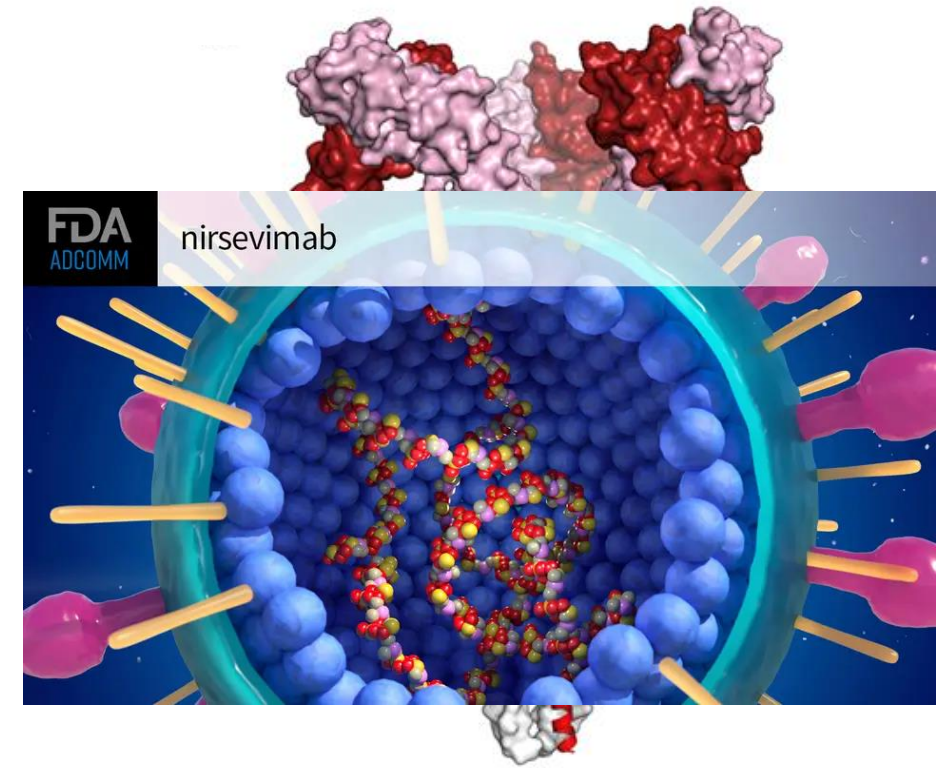
Figure 3: RSV vaccine and monoclonal antibody agents by target population





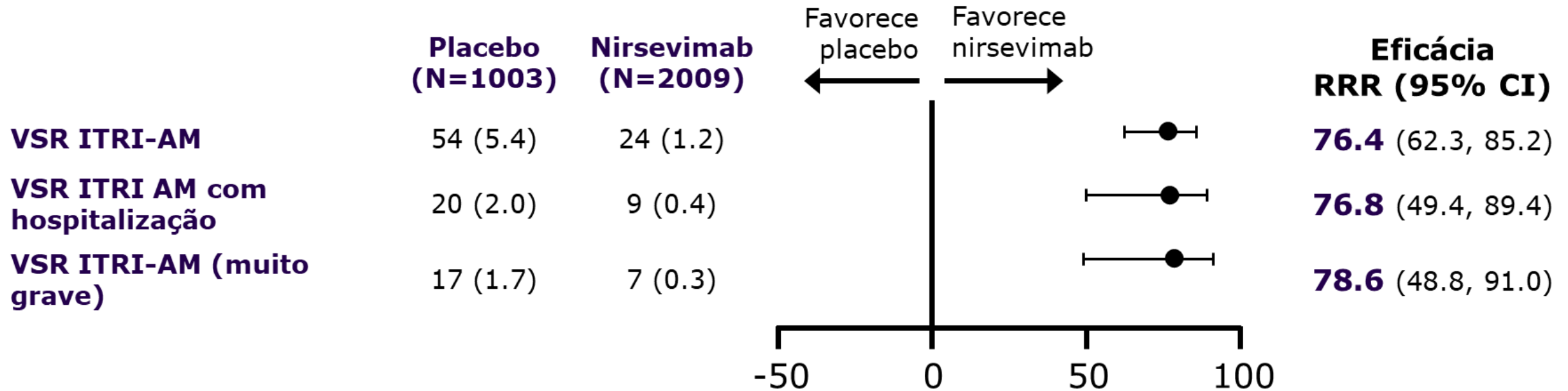
# Novos Anticorpos Monoclonais (Nirsevimabe)

- Projetado a partir de anticorpos humanos (IgG1 kappa) que visam epítomos conservados na proteína F de pré-fusão do VSR.
- Anticorpos com poder de bloquear a conformação da proteína F em seu estado de prefusão têm maior eficiência e meias-vidas séricas mais longas.
- Alta potência, com meia-vida prolongada
- Oferece a perspectiva de fornecer rápida proteção, durante toda a sazonalidade do VSR com dose única

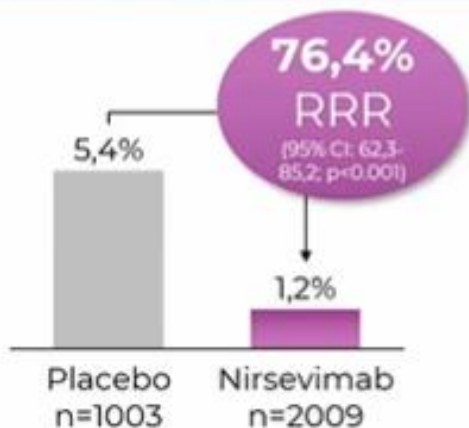




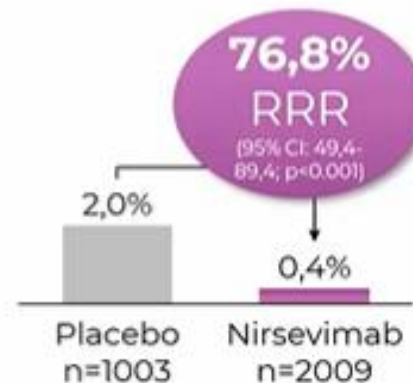
# MELODY: Eficácia do nirsevimabe durante 150 dias de acompanhamento na coorte completa



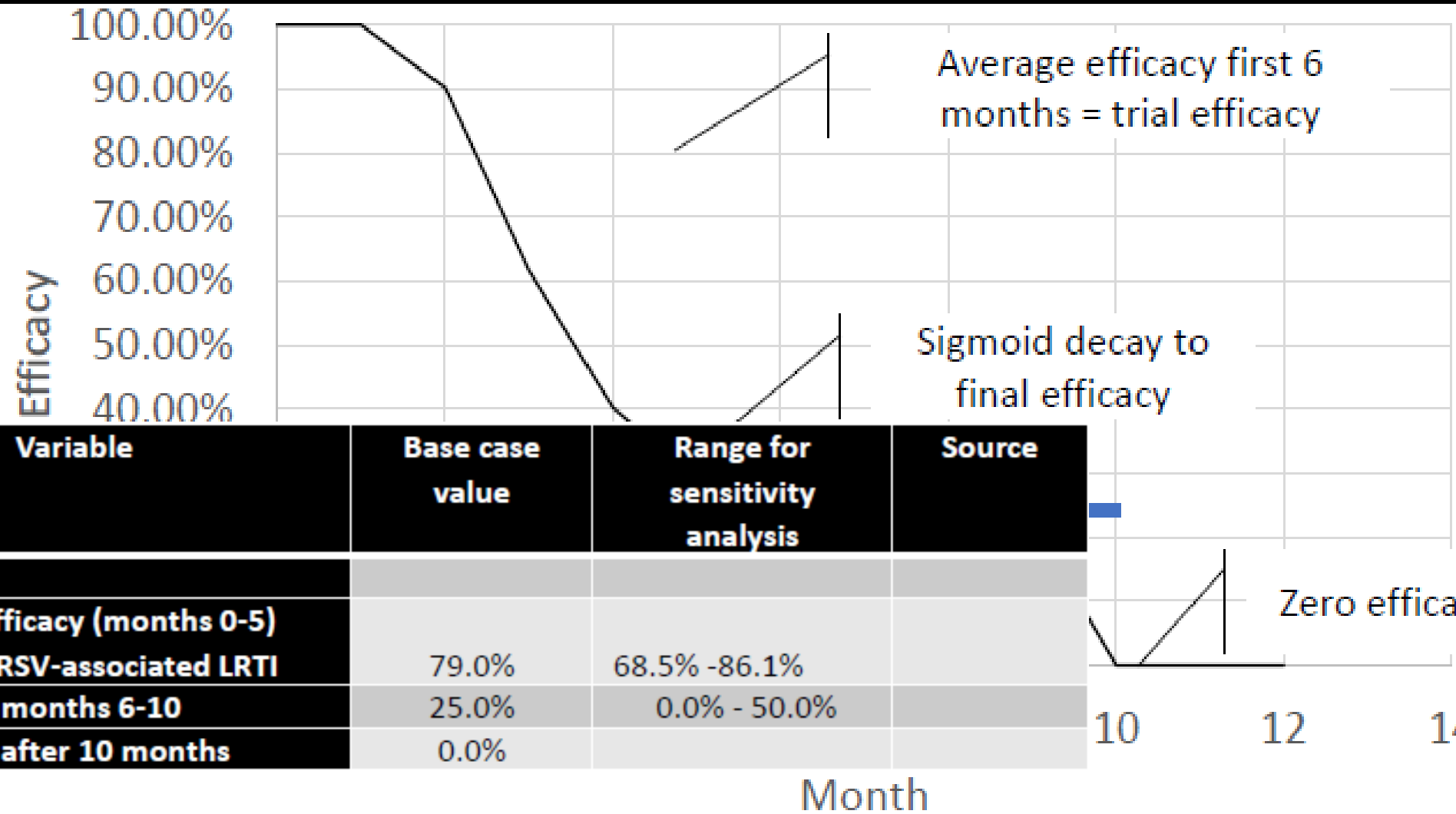
Incidence of RSV confirmed MA-LRTI after 150 days (exploratory, post-hoc analysis)



Incidence of RSV LRTI hospitalizations after 150 days (exploratory, post-hoc analysis)

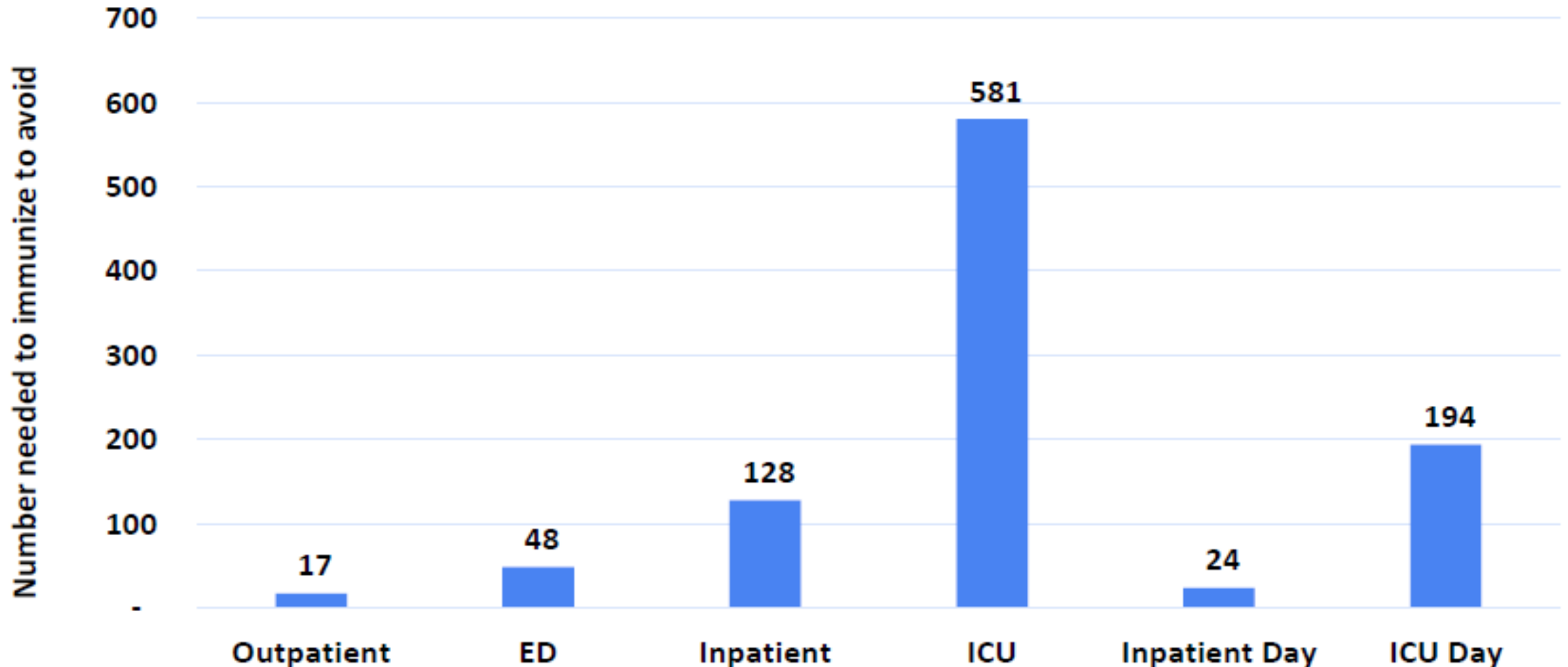


# Methods: Nirsevimab Efficacy



Variable	Base case value	Range for sensitivity analysis	Source
<b>Nirsevimab</b>			
<b>Initial efficacy (months 0-5) against RSV-associated LRTI</b>	79.0%	68.5% - 86.1%	
<b>Efficacy months 6-10</b>	25.0%	0.0% - 50.0%	
<b>Efficacy after 10 months</b>	0.0%		

# Número necessário de pessoas tratadas para prevenir um desfecho clínico específico da doença pelo VSR



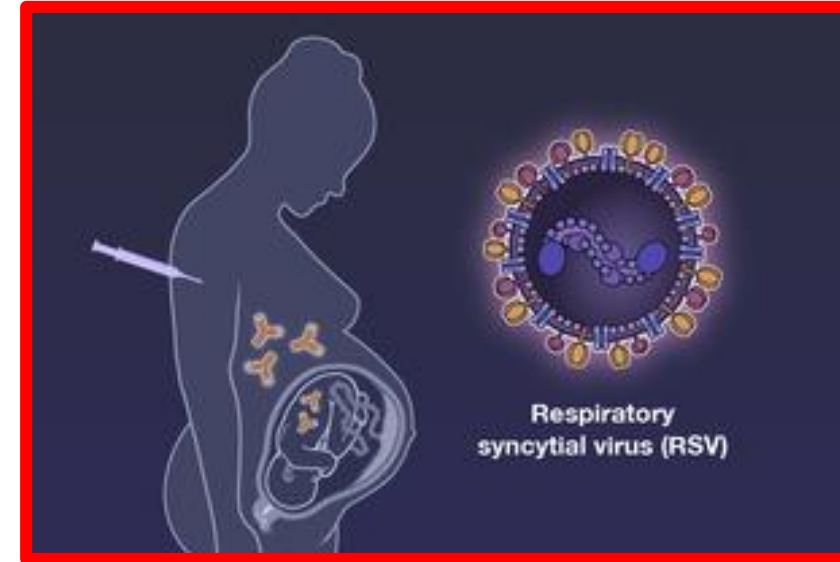
## **Em 3 de agosto de 2023, o ACIP recomendou o nirsevimabe para a prevenção do VSR em lactentes**

- Recomenda-se que os lactentes com idade <8 meses nascidos durante ou entrando em sua primeira temporada de VSR recebam uma dose de nirsevimab (50 mg para lactentes <5 kg e 100 mg para lactentes  $\geq$ 5 kg)
- Recomenda-se que as crianças com idades compreendidas entre os 8 e os 19 meses que apresentem um risco aumentado de doença grave por VSR e entrando na segunda temporada de VSR recebam uma dose de nirsevimab (200 mg)



# Vacina (bivalente de prefusão F) na gravidez para prevenir a doença por VSR em lactentes.

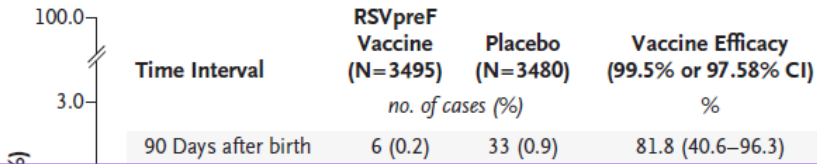
- Fase 3, ensaio duplo-cego conduzido em 18 países, em 7.358 gestantes de 24 a 36 semanas recebendo uma dose de vacina bivalente baseada na proteína F de prefusão do VSR (RSVpreF) ou placebo (1:1).
- Os desfechos primários de eficácia foram doença grave do trato respiratório inferior associada ao VSR e doença do trato respiratório inferior associada ao VSR assistida clinicamente em lactentes dentro de 90, 120, 150 e 180 dias após o nascimento.
- Um limite inferior do IC para a eficácia da vacina maior que 20%, aos 90 dias, foi estabelecido para atender ao critério de sucesso em relação aos desfechos primários



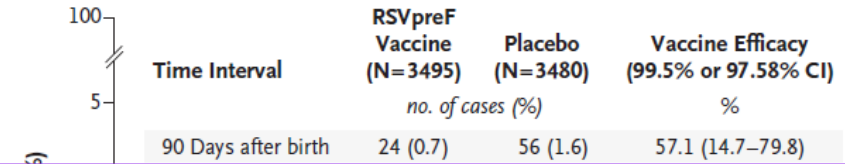
As mulheres elegíveis foram aleatoriamente designadas, na proporção de 1:1, para receber uma única dose de vacina contra o VSRpreF (60 µg cada um dos antígenos A e B do VSR) ou placebo

# Vacina Bivalente Prefusão F na Gravidez para Prevenir a Doença por VSR em Lactentes.

A Medically Attended Severe RSV-Associated Lower Respiratory Tract Illness

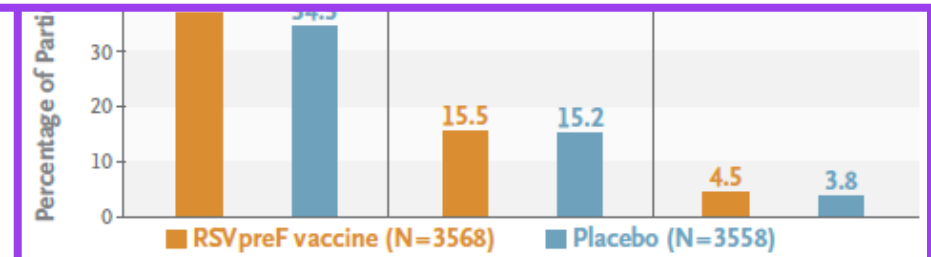
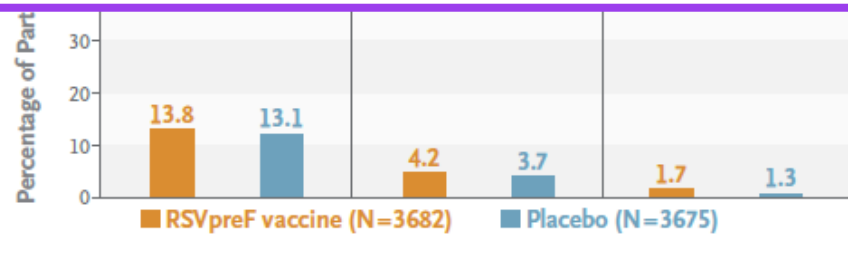


B Medically Attended RSV-Associated Lower Respiratory Tract Illness



On August 21, 2023, FDA approved Pfizer RSVpreF vaccine for use in pregnant people for the prevention of RSV lower respiratory tract disease and severe lower respiratory tract disease in infants from birth to 6 months of age

- Approved as a single dose to be given at 32 - 36 weeks gestation
- In phase 2b and 3 trials, vaccination was given during 24- 36 weeks gestation.
- A numerical imbalance in preterm births was observed in RSVpreF vaccine compared to placebo recipients in two clinical studies [RR: 1.20 (0.99, 1.46)]
- Available data are insufficient to establish or exclude a causal relationship between preterm birth and RSVpreF
- Additionally, a numerical imbalance in hypertensive disorders of pregnancy was observed in RSVpreF vaccine compared to placebo recipients



# Resultados de estudos de segurança e eficácia de fase 3 das vacinas pré-fusão Pfizer e GSK RSV em adultos ≥ 60 anos de idade

## Vacina Pfizer RSV PreF em adultos com ≥60 anos

Efficacy evaluation period	Vaccine efficacy against outcome, % (95% CI)*	
	RSV-associated LRTD <sup>†</sup>	RSV-associated medically attended LRTD <sup>§</sup>
Season 1 <sup>¶</sup>	88.9 (53.6–98.7)	84.6 (32.0–98.3)
Season 2 (interim) <sup>**</sup>	78.6 (23.2–96.1)	— <sup>††</sup>
Combined seasons 1 and 2 (interim) <sup>§§</sup>	84.4 (59.6–95.2)	81.0 (43.5–95.2)

Safety event	Risk for event		
	RSVpreF recipients no./No. (%) <sup>†</sup>	Placebo recipients no./No. (%) <sup>§</sup>	Relative risk (95% CI) <sup>¶</sup>
Serious AE <sup>**</sup>	792/18619 (4.3%)	749/18334 (4.1%)	1.04 (0.94–1.15)
Severe reactogenicity events <sup>††</sup>	36/3673 (1.0%)	24/3491 (0.7%)	1.43 (0.85–2.39)
Inflammatory neurologic events <sup>§§</sup>	3/18622 (—) <sup>¶¶</sup>	0/18335 (—)	— <sup>¶¶</sup>

## Vacina GSK RSV PreF3 com adjuvante AS01E em adultos com idade ≥60 anos

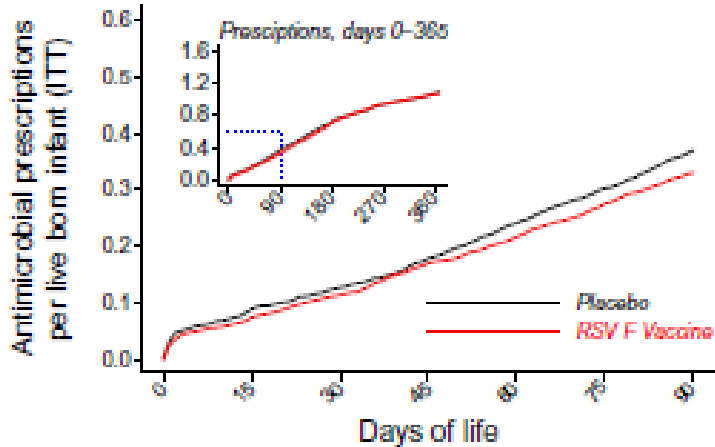
Efficacy evaluation period	Vaccine efficacy against outcome*	
	RSV-associated LRTD <sup>†</sup>	RSV-associated medically attended LRTD <sup>§</sup>
Season 1 <sup>¶</sup>	82.6 (57.9–94.1) <sup>**</sup>	87.5 (58.9–97.6) <sup>††</sup>
Season 2 <sup>§§</sup>	56.1 (28.2–74.4) <sup>††</sup>	— <sup>¶¶</sup>
Combined seasons 1 and 2 (interim) <sup>***</sup>	74.5 (60.0–84.5) <sup>†††</sup>	77.5 (57.9–89.0) <sup>††</sup>

Safety event	Risk for event		
	RSVPreF3 recipients no./No. (%) <sup>†</sup>	Placebo recipients no./No. (%) <sup>§</sup>	Relative risk (95% CI) <sup>¶</sup>
Serious AE <sup>**</sup>	549/12,570 (4.4)	540/12,604 (4.3)	1.02 (0.91–1.15)
Severe reactogenicity events <sup>††</sup>	37/979 (3.8)	9/976 (0.9)	4.10 (1.99–8.45)
Inflammatory neurologic events <sup>§§</sup>	3 events in trials without placebo recipients <sup>¶¶</sup>	— <sup>¶¶</sup>	— <sup>¶¶</sup>

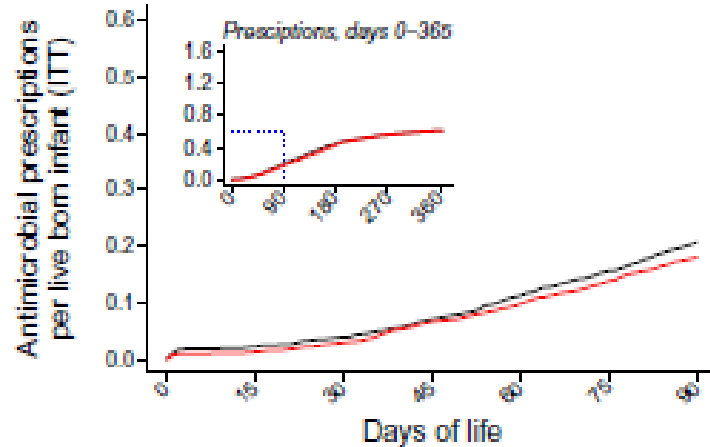
Em 21 de junho de 2023, o ACIP recomendou que adultos com ≥60 anos de idade possam receber uma única dose da vacina contra o VSR, usando a tomada de decisão clínica compartilhada

# Prevenção da prescrição de antimicrobianos em lactentes após vacinação materna contra o VSR

A. Any diagnosis, all settings



B. LRTI diagnosis, all settings



Estudo duplo-cego em 11 países: bebês nascidos de mães que foram randomizadas para receber a vacina de nanopartículas F (3.005) contra o VSR tiveram 12,9% (IC 95%: 1,3 a 23,1%) menor incidência de prescrição de antimicrobianos nos primeiros 3 meses de vida do que bebês cujas mães foram randomizadas para receber placebo (1.573).

Setting and end point	Through 90 d from birth			Through end of follow-up		
	RSV F vaccine, no. of events per 100 person-y (no. of events)	Placebo, no. of events per 100 person-y (no. of events)	VE (95% CI), %	RSV F vaccine, no. of events per 100 person-y (no. of events)	Placebo, no. of events per 100 person-y (no. of events)	VE (95% CI), %
All countries, person-y	730	379		2,908	1,504	
All antimicrobial prescriptions	133.7 (976)	148.7 (563)	12.9 (1.3-23.1)	111.2 (3,234)	112.8 (1,696)	3.4 (-4.8-11.1)
All antimicrobial prescriptions for LRTI*	71.0 (518)	82.2 (311)	16.6 (1.4-29.4)	61.8 (1,797)	62.4 (939)	3.3 (-7.6-13.1)
HICs	242	132		953	516	
All antimicrobial prescriptions	55.8 (135)	72.2 (95)	20.2 (-10.1-42.2)	62.8 (599)	66.1 (341)	5.2 (-14.2-21.3)
All antimicrobial prescriptions for LRTI*	10.3 (25)	20.5 (27)	49.4 (3.5-73.5)	10.4 (99)	12.6 (65)	13.2 (-30.6-42.4)
LMICs	488	247		1,955	988	
All antimicrobial prescriptions	172.3 (841)	189.5 (468)	10.9 (-2.1-22.2)	134.8 (2,635)	137.1 (1,355)	2.8 (-6.5-11.3)
All antimicrobial prescriptions for LRTI*	101.0 (493)	115.0 (284)	12.8 (-3.6-26.7)	86.9 (1,698)	88.5 (874)	2.2 (-9.2-12.5)



# Mensagens finais

- O VSR é reconhecido como a principal causa de ITRI em crianças pequenas e de mortes no primeiro ano de vida
- Apesar de conhecidos fatores de risco para hospitalizações e mortes, é importante reconhecer que mais de 70% dessas crianças eram previamente saudáveis
- O VSR também representa uma séria ameaça para adultos com condições médicas crônicas, como insuficiência cardíaca congestiva, doença pulmonar obstrutiva crônica, diabetes mellitus, doença arterial coronariana, acidentes vasculares cerebrais e doença renal terminal e outras comorbidades
- Questões de equidade relativas à disponibilidade e acesso a adequado e oportuno tratamento precisam ser cuidadosamente consideradas





**Obrigado!**

