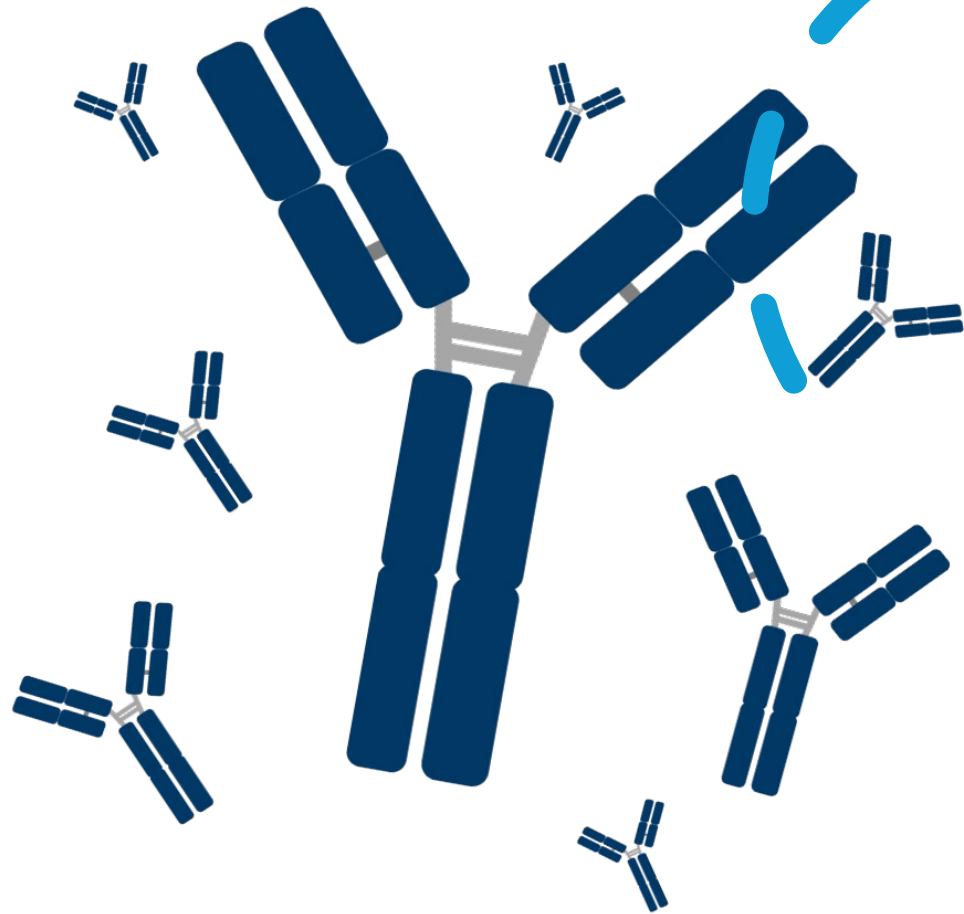

Actualización de Anticuerpos Monoclonales en pacientes con inmunosupresión

Dr. Abelardo Fernández Chávez
Servicio Medicina Preventiva
Hospital U. Ramón y Cajal

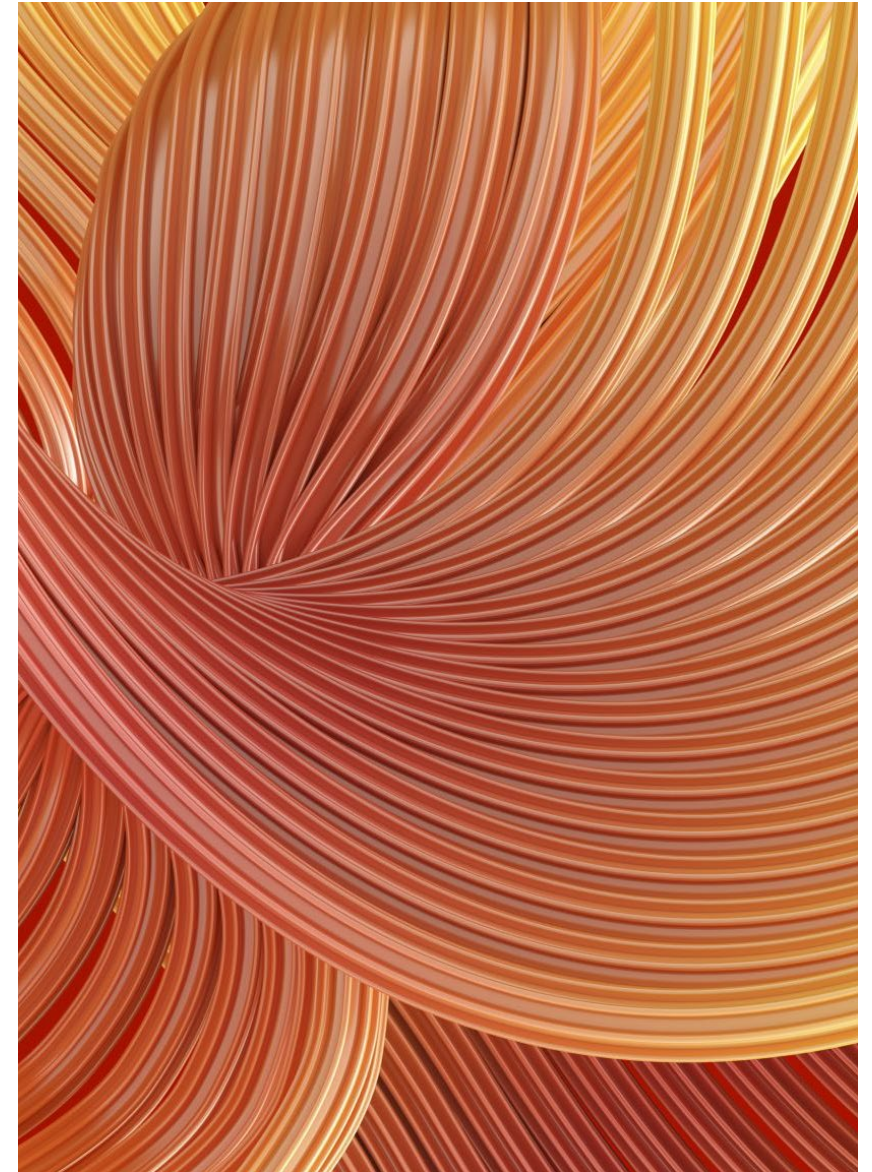


¿Qué son los anticuerpos monoclonales?

Son anticuerpos idénticos producidos por un solo tipo de linfocito B, que se clona contra un antígeno determinado.

Proporcionan una protección inmediata contra infecciones, pero con una duración limitada que puede llegar a meses.

¿Cuáles son las razones para usar Anticuerpos Monoclonales?

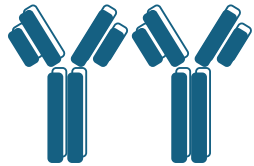


¿Qué pasa con la respuesta vacunal en inmunocomprometidos (Grupo7, pacientes en tratamiento inmunosupresor)?

Quantity of antibodies^{1,2}

1

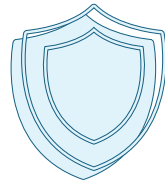
IC individuals may produce low amounts of antibodies



Quality of antibodies^{1,3}

2

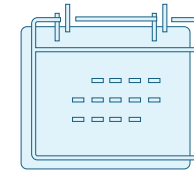
IC individuals may not develop neutralising antibodies



Duration of protection⁴

3

Protection may diminish within 3 months in IC individuals



IC, immunocompromised.

1. Chang A, et al. *J Clin Oncol*. 2022;40(26):3020–3031; 2. Alfonso-Dunn R, et al. *Front Immunol*. 2023;14:1194671; 3. Benning L, et al. *Am J Transplant*. 2022;22(7):1873–1883;

4. Britton A, et al. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep*. 2022;71(42):1335–1342.



¿Cuál es la efectividad vacunal en inmunocomprometidos?

- La inmunogenicidad puede estar disminuida en pacientes con tratamiento inmunosupresor o biológico.
- Se recomienda la vacunación previa al inicio de ese tratamiento. Nguyen MTT, Lindegaard H, Hendricks O, et al. Initial serological response after prime-boost pneumococcal vaccination in rheumatoid arthritis patients: results of a randomized controlled trial. *J Rheumatol.* 2017;44(12):1794–1803.
- COVID-19: 6% respuesta humoral inadecuada (HRyC)



DATO REAL:

Incremento de Uso de
terapia dirigida y
biológicos

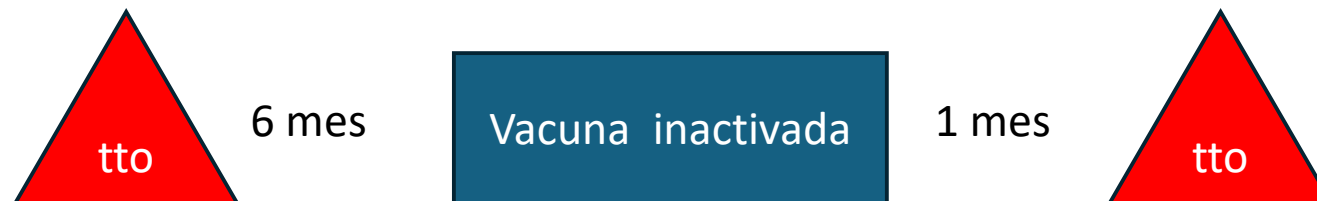
- Aprox: 41% de pacientes con Artritis reumatoidea usa tratamiento biológico.
<https://www.reumatologiaclinica.org/es-patrones-tratamiento-biologico-pacientes-con-articulo-S1699258X18302596>
- Aprox: 35% de pacientes con psoriasis son candidatos a terapia biológica.
<https://www.reumatologiaclinica.org/es-patrones-tratamiento-biologico-pacientes-con-articulo-S1699258X18302596>

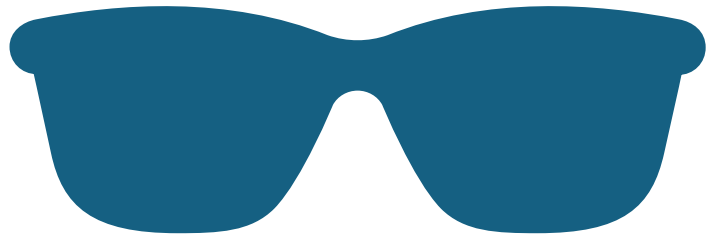
Bingham III, C. O., & Looney, R. J. (2004). Vaccination responses in patients with rheumatoid arthritis. *The Lancet*, 364(9430), 322-329.

Tratamiento inmunosupresor

CD4/CD8; NK; CD19; Inmunoglobulinas

TRATAMIENTO			VACUNAS VIVAS ATENUADAS		VACUNAS INACTIVADAS	
Mecanismo de acción	ACMI	Tiempo de eliminación (5 vidas medias)	Desde vacunación hasta inicio tratamiento	Desde fin de tratamiento hasta vacunación (DESPUÉS DEL ACMI)	Desde vacunación hasta inicio tratamiento (ANTES del ACMI)	Desde fin de tratamiento hasta vacunación (DESPUÉS DEL ACMI)
			(ANTES del ACMI)	(DESPUÉS DEL ACMI)	(ANTES del ACMI)	(DESPUÉS DEL ACMI)
Anti CD20	Epcoritamab	18 semanas	4 semanas	12 meses	4 semanas	18 semanas
	Glofitamab	8 días	4 semanas	12 meses	4 semanas	4 semanas
	Ibritumomab-tixetan	6 días	4 semanas	12 meses	4 semanas	4 semanas
	Mosunetuzumab	12 semanas	4 semanas	12 meses	4 semanas	12 semanas
	Obinutuzumab	19 semanas	4 semanas	12 meses	4 semanas	6 meses
	Ocrelizumab	26 semanas	4 semanas	12 meses	4 semanas	6 meses
	Ofatumumab	12 semanas	4 semanas	12 meses	4 semanas	6 meses
	Rituximab	23 semanas	4 semanas	12 meses	4 semanas	6 meses
	Ublituximab	16 semanas	4 semanas	16 semanas	2 semanas	16 semanas





¿Qué anticuerpos monoclonales tenemos en la actualidad?

- **Frente a VRS:** Palivizumab, Niversimab.
- Se une a la proteína F (prefusión) del VRS, neutralizando su actividad.

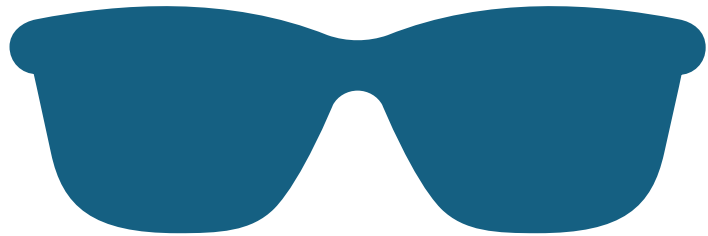
- **Ventajas de Niservimab:**
- Pauta de dosis única
- Protección duradera: de al menos 5 meses, lo que cubre toda la temporada de circulación del virus.
- Efectividad del 70-85% en prevenir hospitalizaciones en lactantes

En investigación

- Anticuerpos monoclonales frente a **Gripe**
- **Frente a Clostridium difficile.** Bezlotoxumab. Se une a la toxina B. Uso limitado en ensayos (disminución de reingresos). Leav B AVaccine 2010; 28 (4): 965-9. PubMed PMID: 19941990.
- **VIH:** Ibalizumab bloquea la entrada del virus, al unirse al receptor CD4 de los linfocitos T.

En Medicina del viajero

- **Ébola:** en población vulnerable: niños, lactantes, embarazadas. Recomendados por la OMS. Post-exposición: MB-003 y Zmapp.
- **Ébola:** Pre-exposición: Ebanga (Ansuvimab) e Inmazed.
- **Zika-Dengue:** En investigación



¿Frente a COVID-19?

- **Frente a COVID-19:**
- Evusheld (tixagevimab/cilgavimab) (im).
- Ronapreve (casirivimab e imdevimab) (sc): autorizado por la EMA para el tratamiento y prevención (pre y post exposición).
- Bamlanivimab/etesevimab (iv): Autorizados por FDA. Redujo incidencia en un 57% de COVID-19 sintomático en residencias.
- AZD3152 (im). En investigación

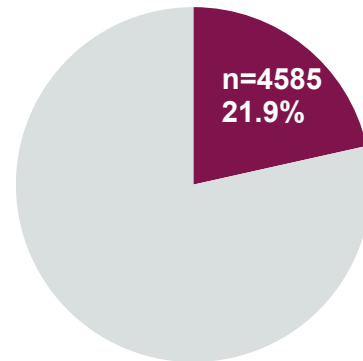
¿Cuál es la carga de enfermedad de la COVID-19?

Estudio INFORM: 3,9 % de la población era IC, representando un ~25 % de las hospitalizaciones, ingresos en UCI y fallecimientos

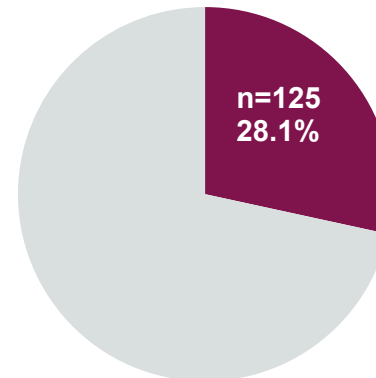
Fuente de **datos** ~85% de las personas habían **recibido ≥ 3 dosis de vacuna**



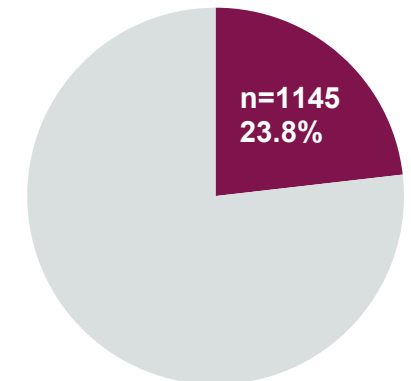
Hospitalizaciones relacionadas con la COVID-19^{a,b}



Ingresos en UCI relacionados con la COVID-19^a



Muertes relacionadas con la COVID-19^a



3,9 %

de la población total IC, representó una parte desproporcionada del total de casos por COVID-19

Estudio INFORM: los IC tienen un riesgo desproporcionado de hospitalización y muerte relacionadas con COVID-19¹

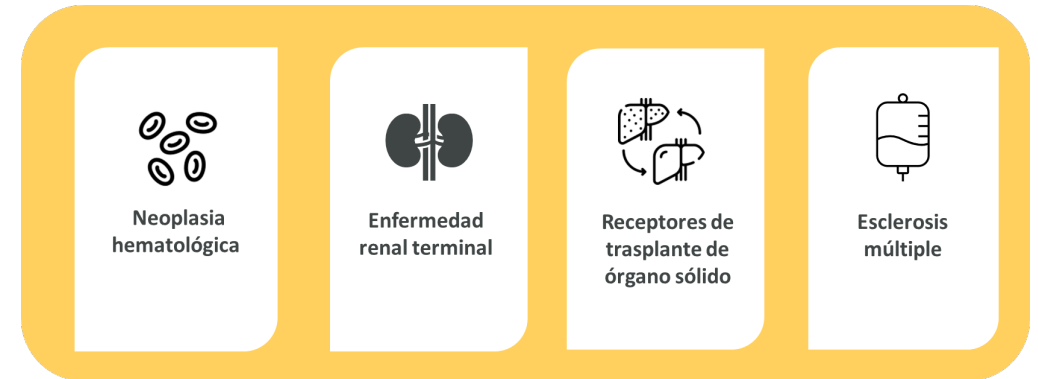
RESULTS

- Overall, 72.6% of IC individuals vs 29.9% of the overall population received ≥ 4 COVID-19 vaccine doses
- Overall, 1010 (24.4%) hospitalisations occurred among IC individuals

	COVID-19 hospitalisations aIRR (95% CI)	COVID-19 deaths aIRR (95% CI)
Overall IC (N=346,540)	1.87 (1.73–2.01)	1.64 (1.43–1.89)
ESKD (n=15,115)	2.35 (1.88–2.94)	1.72 (1.05–2.80)
Organ transplants* (n=4810)	6.90 (4.57–10.40)	9.27 (3.77–22.80)
Stem cell transplants [†] (n=1030)	18.31 (9.71–34.53)	0 (NA–NA)
Solid tumours* (231,830)	1.40 (1.28–1.53)	1.20 (1.02–1.43)
Haematological malignancies* (n=46,700)	2.98 (2.62–3.40)	3.12 (2.48–3.93)

*In the last 5 years. [†]In the last 2 years.

aIRR, adjusted incident rate ratio; CI, confidence interval; ESKD, end-stage kidney disease; IC, immunocompromised; IR, incidence rate



1. Dube S, et al. Abstract 2688. Poster presentation at the 34th ECCMID Congress; 27–30 April 2024; Barcelona, Spain. 2. Our World in Data. Weekly new hospitalizations for COVID-19. Our World in Data website. Accessed December 8, 2023; 3. Evans RA et al. *Lancet Reg Health Eur.* 2023;35:100747; 4. Ketkar A et al. *Curr Med Res Opin.* 2023;39(8):1103-1118; 5. Jakimovski D et al. *Vaccines (Basilea).* 2023;11(2):350.

Cepa KP2
Linaje: 2.86

[SALUD](#) [ENFERMEDADES](#) [COVID-19](#)

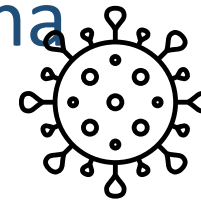
Llega FLiRT, la nueva variante de covid más contagiosa que ya circula por España

En las últimas semanas, se han triplicado los casos de la enfermedad.

Por Redacción HuffPost/Europa Press

Publicado el 23/05/2024 a las 09:20

Informe de vigilancia de Infección por COVID-19 en España



JN.1

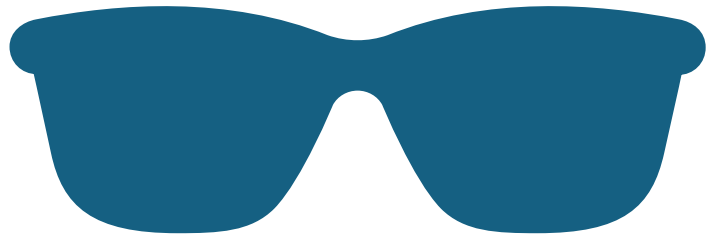
Mayo 2024

Hospitalizados	<1	1-4	5-14	15-44	45-64	65-79	≥80	Total
N*	74 (6,8%)	12 (1,1%)	10 (0,9%)	25 (2,3%)	137 (12,5%)	347 (31,7%)	489 (44,7%)	1094 (100%)
Neumonía	3 (4,5%)	1 (8,3%)	4 (44,4%)	6 (26,1%)	47 (35,6%)	112 (33,6%)	141 (30,3%)	314 (30,2%)
Ventilación mecánica invasiva	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	0 (0%)	5 (4,4%)	9 (3,1%)	2 (0,5%)	16 (1,8%)
Admisión en UCI	6 (8,6%)	0 (0%)	1 (11,1%)	0 (0%)	17 (13,1%)	14 (4,2%)	7 (1,5%)	45 (4,3%)
Defunción en el hospital	0 (0%)	0 (0%)	1 (14,3%)	1 (5,3%)	3 (2,4%)	20 (6,4%)	63 (14,1%)	88 (9%)

* número y porcentaje de hospitalizados por grupo de edad. Los porcentajes en los indicadores de gravedad se refieren al número de hospitalizados para cada indicador y grupo de edad.

Último informe estima una incidencia de covid-19 de **27.8 casos/100.000** (26 casos/100.000 en la semana previa). Estima una **tasa de hospitalización por covid de 1.86 casos/100.000**. En términos de gravedad, desde el inicio de temporada, los casos hospitalizados presentan un **29.5% de neumonía, un 4.1% de admisión en UCI y un 8.8% de letalidad**.

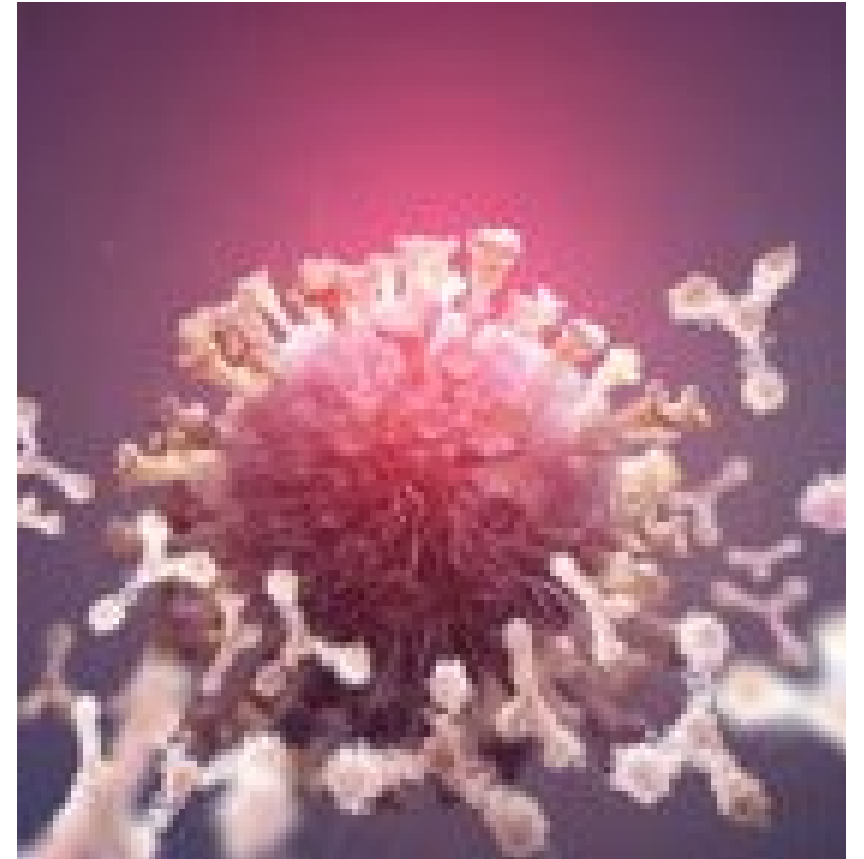
Anticuerpo monoclonal frente a COVID-19 en investigación



- AZD3152

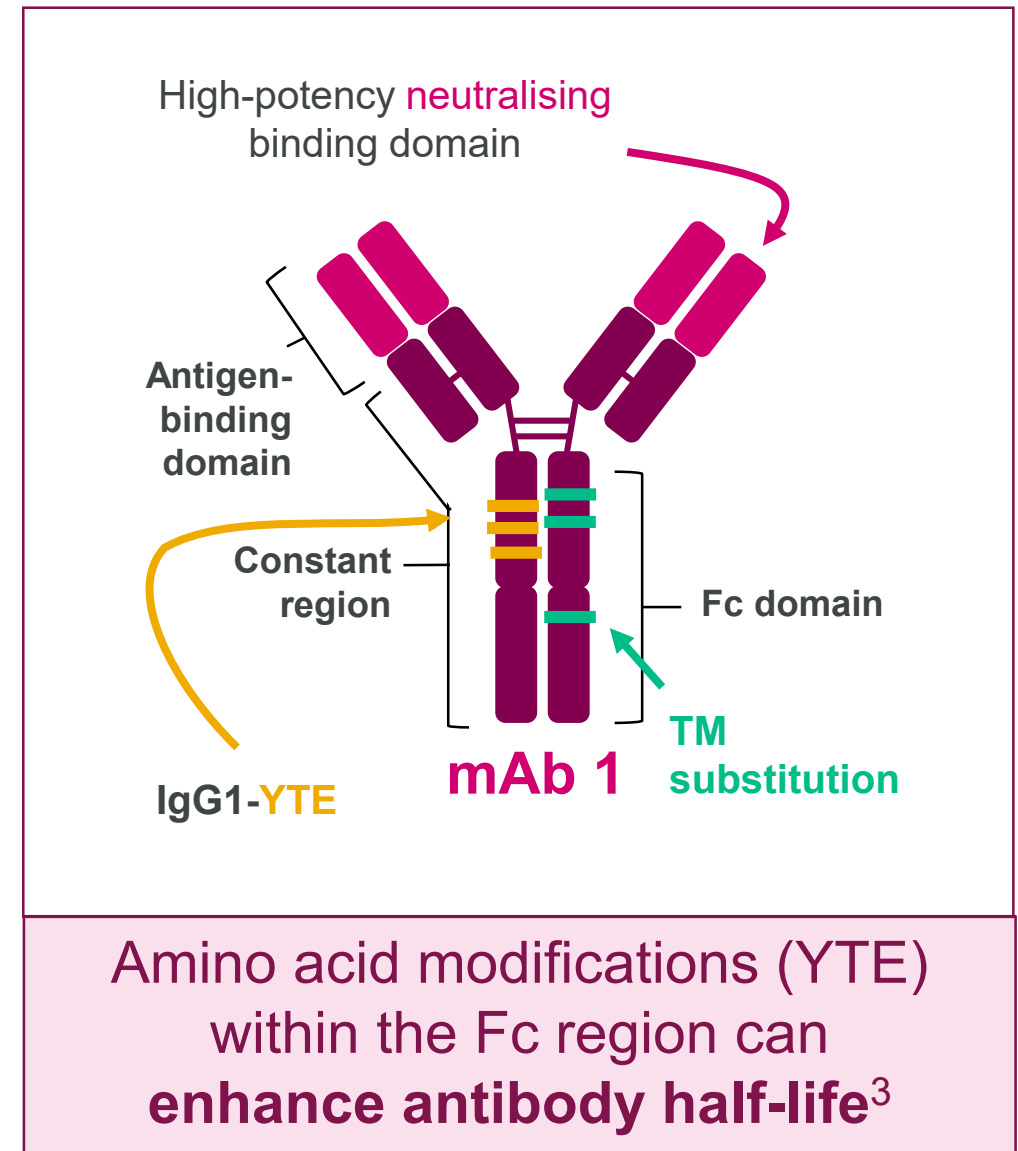
¿Qué es el AZD3152?

- Sipavibart (AZD3152) deriva de un individuo vacunado después de una infección por la variante Omicron BA.1
- Son producidos por clones de linfocitos B.
- Creados mediante ingeniería genética y cultivo celular.

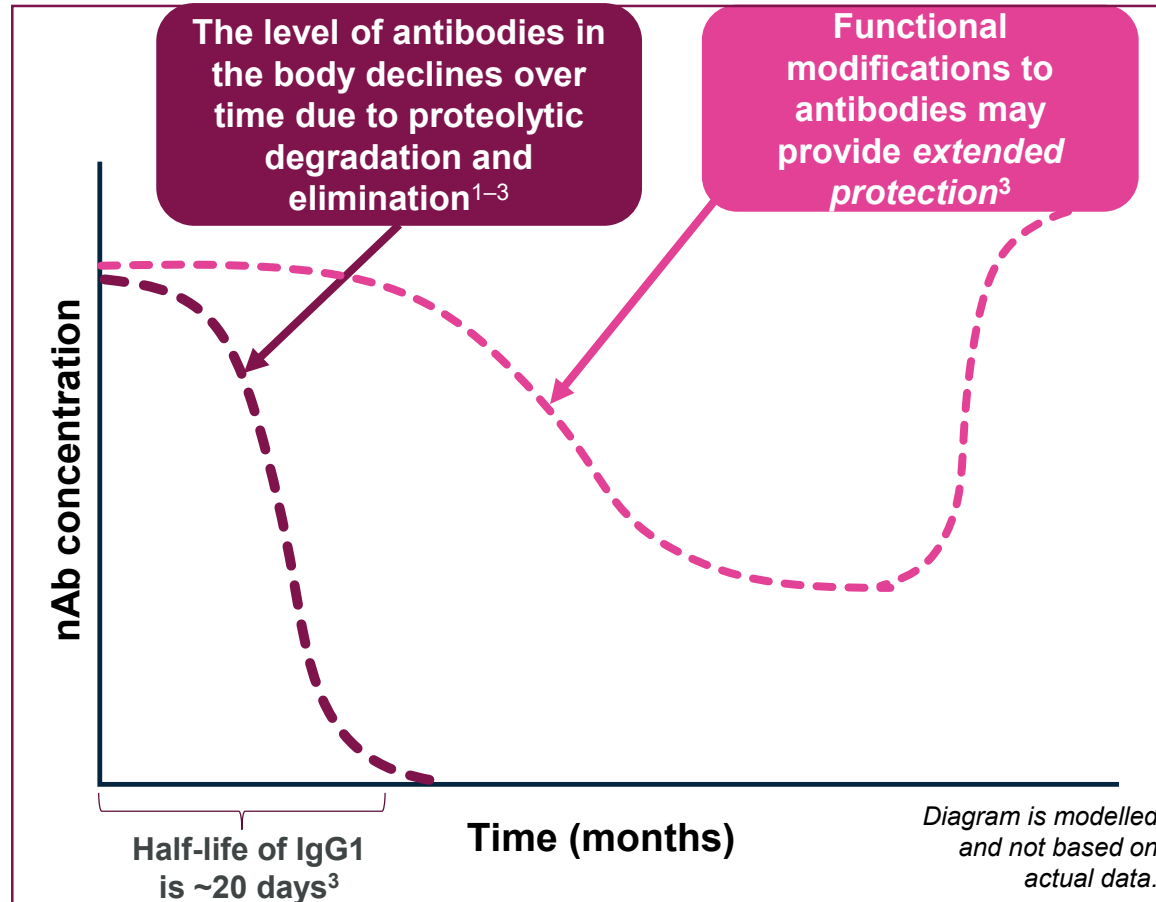


Estructura

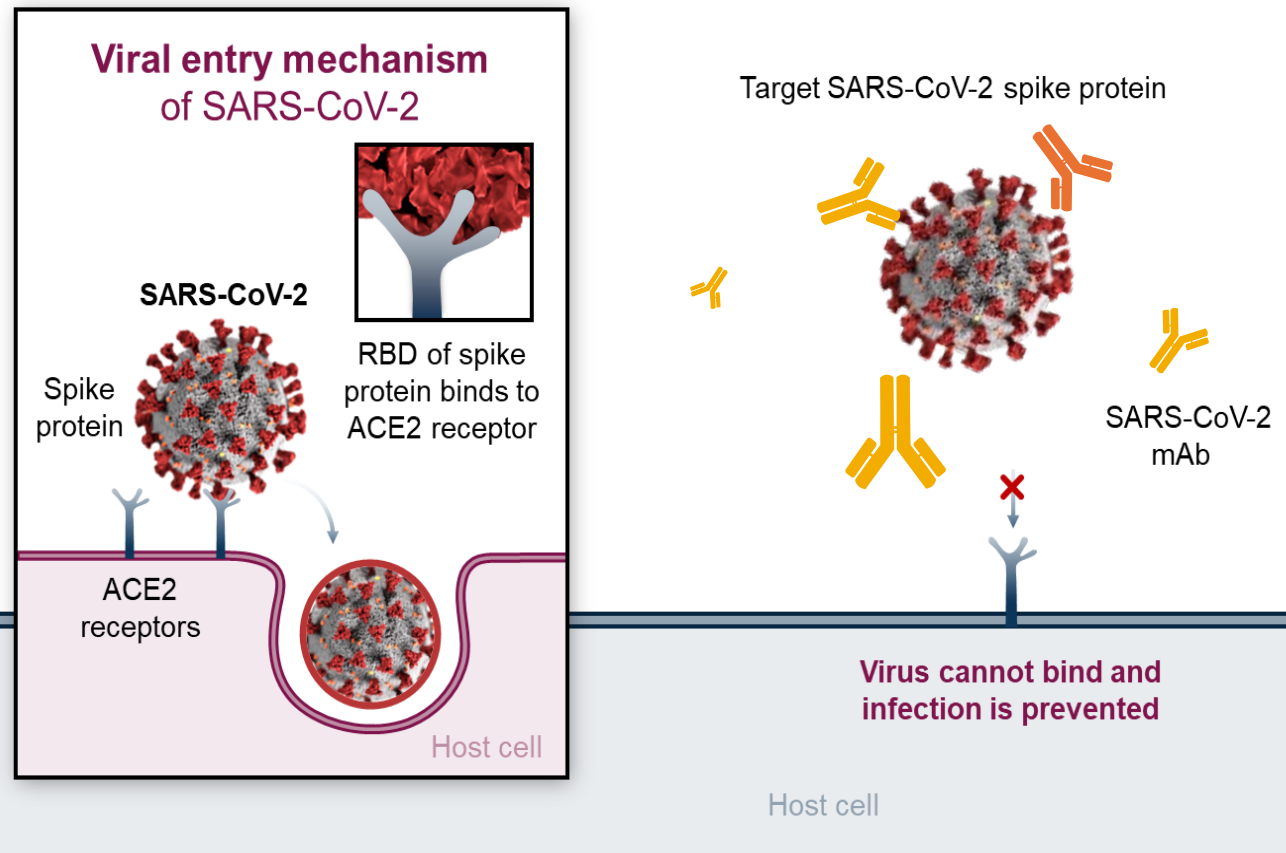
- Utiliza la estructura de Evusheld (tixagevimab/cilgavimab) con optimizaciones:
- Modificaciones en la porción Fc (cola): cambios en aminoácidos. Disminuyendo su interacción con el sistema de complementos (C1q). Se logra disminuir los eventos adversos.
- Sustituciones YTE para prolongar la vida media. Altera la interacción con el receptor Fc neonatal humano (que se encarga de transportar a las IgG).



Concentraciones séricas estables hasta los 91 días de administración



¿Cuál es el mecanismo de acción de Sipavibart?



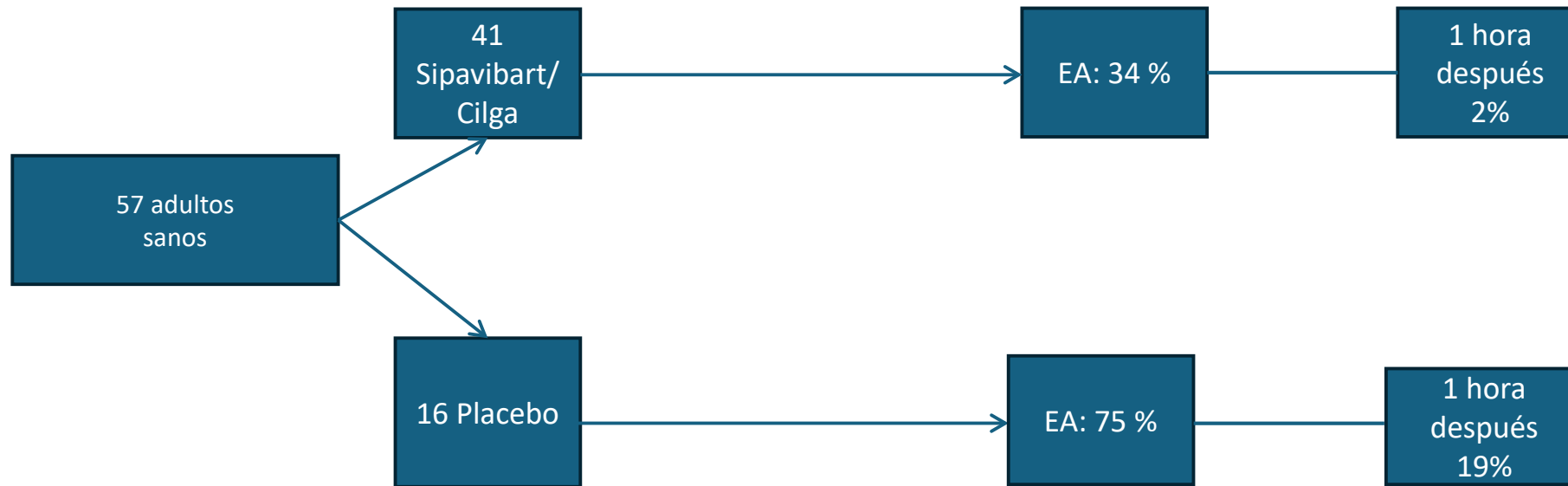
- Se une a un epítipo en el dominio de unión al receptor (RBD) de la proteína de pico del SARS-CoV-2.
- Neutraliza la interacción entre la proteína espiga (SARS-CoV-2) con el receptor ACE2(huésped)

Estudios Preclínicos

- Tiene actividad neutralizante in vitro contra variantes históricas y emergentes del SARS-CoV-2: JN.1, BA.2.86 (KP2, FLiRT) y XBB.1.16.1-4.

SUPERNOVA Fase I

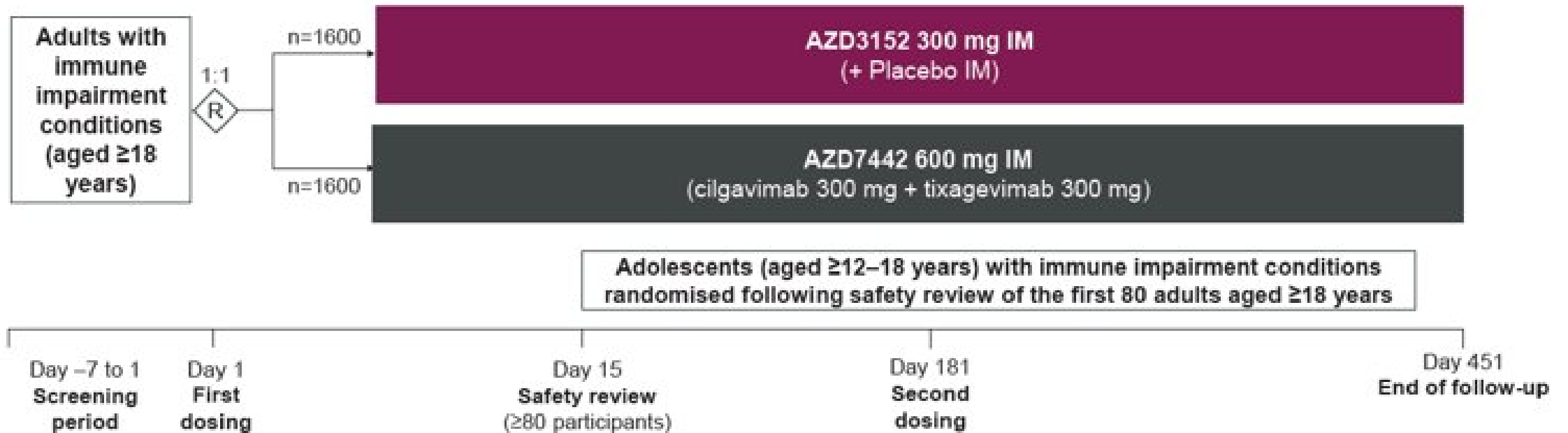
- Seguridad hasta los 91 días con Siparvibart /cilgavimab



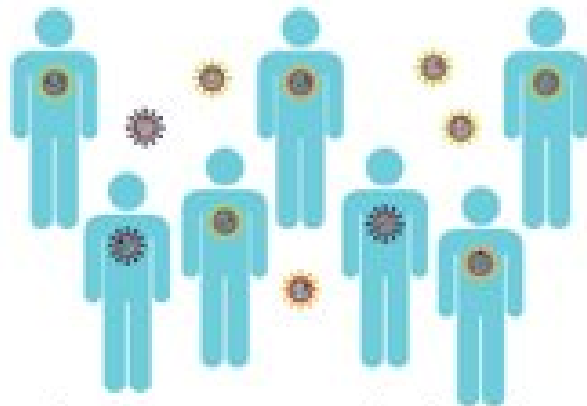
Mediana de edad: 32 años ; 60% mujeres

Limitaciones: pequeña muestra

SUPERNOVA. FASE III



Phase III: Safety and neutralising activity



Immunocompromised adults and adolescents



Phase III (Main Cohort)	Objectives
Primary	Safety of AZD3152 and AZD7442
	Neutralising activity of AZD3152 compared with AZD7442
Secondary	Prevention of symptomatic COVID-19
	Neutralising responses to Omicron BA.2 and/or BA.4/5, and emerging variants of concern
	Incidence of symptomatic COVID-19, severe COVID-19, COVID-19-related hospitalisation and COVID-19-related death
	Pharmacokinetics of AZD3152 and AZD7442
	ADA responses to AZD3152 and AZD7442

SUPERNOVA: resultados positivos de eficacia

- **Reducción del riesgo relativo de COVID-19 sintomático** causado por cualquier variante del SARS-CoV-2 y **reducción del riesgo relativo de infecciones causadas por variantes del SARS-CoV-2 que no contienen la mutación F456L.**
- SUPERNOVA demuestra que sipavibart tiene el potencial de brindar a los pacientes inmunocomprometidos que actualmente tienen opciones limitadas o ninguna otra protección frente al COVID-19 a través del entorno de variantes cambiantes.

16 May 2024

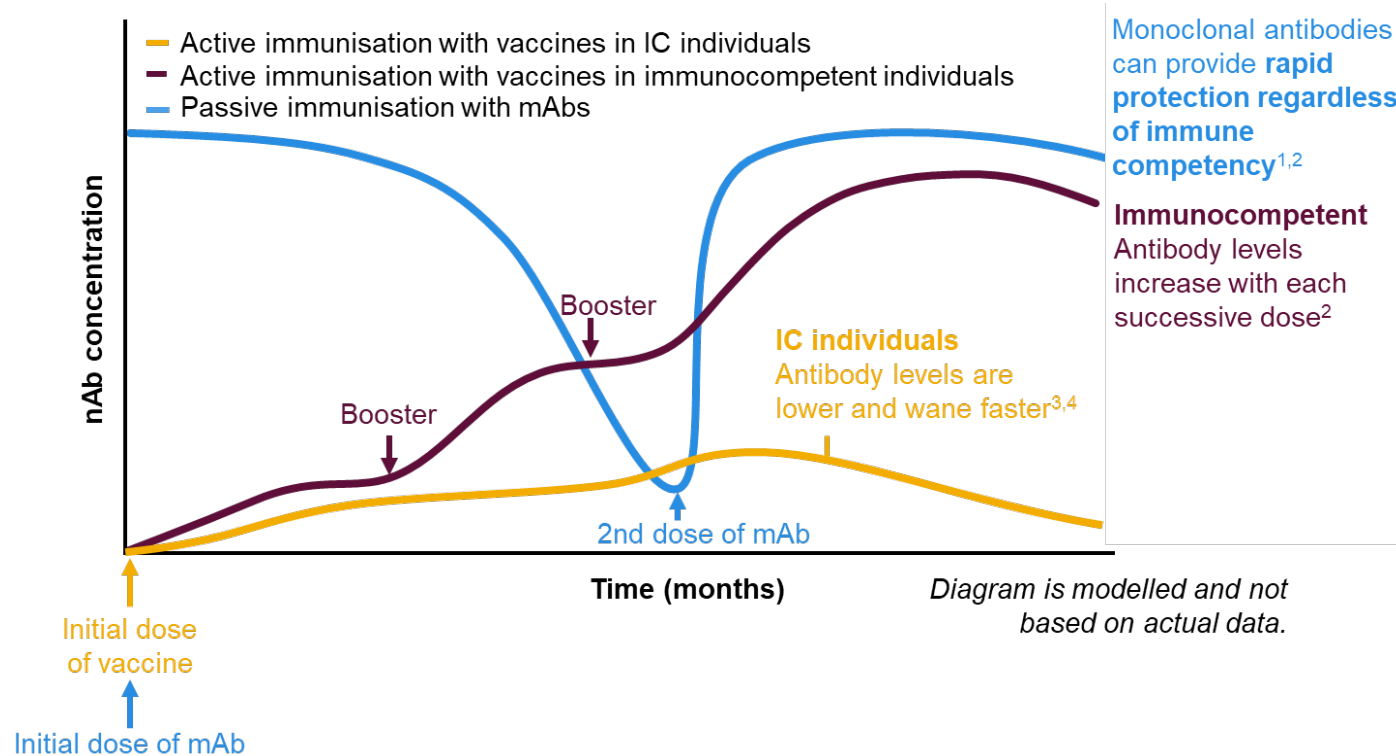
SUPERNOVA Phase III trial of sipavibart long-acting antibody met primary endpoints in preventing COVID-19 in immunocompromised patient population

Positive high-level results from the SUPERNOVA Phase III COVID-19 pre-exposure prophylaxis (prevention) trial showed AstraZeneca's sipavibart (formerly AZD3152), an investigational long-acting antibody (LAAB), demonstrated a statistically significant reduction in the incidence of symptomatic COVID-19 compared to control (tixagevimab/cilgavimab or placebo) in an immunocompromised patient population.

The trial met both dual primary endpoints; the first one being the relative risk reduction of symptomatic COVID-19 caused by any SARS-CoV-2 variant and the second being the relative risk reduction of infections caused by SARS-CoV-2 variants not containing the F456L mutation. SUPERNOVA demonstrated the potential benefit of sipavibart in an evolving variant landscape in which COVID-19 cases captured over the course of the trial were caused by several different SARS-CoV-2 variants.

<https://www.astrazeneca.com/media-centre/press-releases/2024/supernova-trial-met-covid-19-prevention-endpoint.html> (last accessed: May 2024).

Anticuerpos monoclonales: alternativa en la prevención



IC, immunocompromised; LAAB, long-acting antibody; mAb, monoclonal antibody; nAb, neutralising antibodies.

1. Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Principles of vaccination: immunology and vaccine-preventable diseases. Available at: <https://www.cdc.gov/vaccines/pubs/pinkbook/prinvac.html> (last accessed: April 2024); 2. Chopra H. Immunization. Available at: <https://www.slideshare.net/harivanshchopra/immunization-137085346> (last accessed: April 2024); 3. Parker EPK, et al. Lancet Glob Health. 2022;10(3):e326–e328; 4. Tartof SY, et al. Lancet Reg Health Am. 2022;9:100198.

Conclusiones



1- Existe una disminución de la efectividad vacunal en pacientes inmunocomprometidos en especial en pacientes con tratamiento inmunosupresor



2-Vacunar antes del inicio de terapia inmunosupresora dirigida



3- Los pacientes inmunocomprometidos corresponden hasta 5% de la población general

4- Los anticuerpos monoclonales son una herramienta en la prevención de infecciones



1. Ngo T. To slow the spread of COVID-19, we need to bring back the Swiss Cheese Model of pandemic response. December 20, 2021. Available from: <https://www.healthaffairs.org/content/forefront/slow-spread-covid-19-we-need-bring-back-swiss-cheese-model-pandemic-response> (last accessed: April 2024); 2. Centers for Disease Control and Prevention. How to protect yourself and others. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/prevent-getting-sick/prevention.html> (last accessed: April 2024); 3. Centers for Disease Control and Prevention. COVID-19 vaccines for people who are moderately or severely immunocompromised. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/recommendations/immuno.html> (last accessed: April 2024); 4. Centers for Disease Control and Prevention. Stay up to date with COVID-19 vaccines including boosters. Available from: <https://www.cdc.gov/coronavirus/2019-ncov/vaccines/stay-up-to-date.html> (last accessed: April 2024); 5. Marovich M, et al. *JAMA*. 2020;324(2):131–132.

Gracias

