

Recomendación del Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización-CAVEI sobre uso del anticuerpo monoclonal clesrovimab para la inmunización pasiva contra el virus respiratorio sincicial en lactantes

Septiembre de 2025

Recommendation of the Advisory Committee on Vaccines and Immunization Strategies-CAVEI on the use of the monoclonal antibody clesrovib for passive immunization against respiratory syncytial virus in infants

Vivian Luchsinger^{1,2}, Paula Leal^{1,3}, Carolina Ibáñez^{1,4,5}, Alejandra King^{1,6,7}, Claudio Méndez^{1,8}, Nicolás Faundes^{1,9}, Jaime Burrows^{1,10}, Josselin Novoa^{1,11}, José Crisóstomo^{1,11}, Adiela Saldaña^{1,11}, Jorge Vilches^{1,12}, Elizabeth López^{1,13} e Iván Ríos^{1,13}

¹Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización.

²Programa de Virología, Instituto de Ciencias Biomédicas (ICBM); Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

³Hospital Dr. Exequiel González Cortés, Santiago.

⁴Departamento de Pediatría Oriente, Facultad de Medicina, Universidad de Chile.

⁵Hospital de Carabineros, Santiago.

⁶Hospital Dr. Luis Calvo Mackenna, Santiago.

⁷Clinica Alemana de Santiago.

⁸Instituto de Salud Pública, Facultad de Medicina, Universidad Austral de Chile, Valdivia.

⁹Hospital Dr. Gustavo Fricke, Viña del Mar.

¹⁰Hospital El Carmen de Maipú, Santiago.

¹¹Instituto de Salud Pública de Chile.

¹²Departamento de Epidemiología. Ministerio de Salud.

¹³Departamento de Inmunizaciones. Ministerio de Salud.

Introducción

Durante el año 2024, el Ministerio de Salud de Chile (MINSAL) incorporó el anticuerpo monoclonal nirsevimab al Programa Nacional de Inmunizaciones (PNI) como estrategia para la inmunización pasiva contra el virus respiratorio sincicial (VRS) en lactantes. Esta medida representó un hito significativo para el país al convertirse en el primero de Latinoamérica en adoptar esta estrategia¹. Durante el primer año de implementación se inmunizaron 87.085 recién nacidos a partir del 1 de abril de 2024, y 73.781 lactantes nacidos entre el 1 de octubre de 2023 y el 28 de febrero de 2024, alcanzando una cobertura de 96,9 y 90,4%, respectivamente², observándose una reducción

de las hospitalizaciones en 80% respecto al año 2019, 90% a 2022 y 95% a 2023, sin registrarse fallecimientos asociados al VRS^{3,4}. La efectividad de nirsevimab en la prevención de hospitalizaciones por infección del tracto respiratorio inferior asociada a VRS durante la temporada 2024 fue 76,4% (IC 95%: 72,5-79,7), y 84,9% (IC 95%: 79,5-88,9) en la prevención de ingresos a unidades de cuidados intensivos (UCI) relacionados con VRS⁵.

Además, durante el periodo comprendido entre abril de 2024 y el 19 de agosto de 2025 se observó un buen perfil de seguridad del anticuerpo monoclonal con una tasa de reporte de Eventos Supuestamente Atribuidos a la Vacunación o Inmunización (ESAVI) de 0,39 reportes por cada 10.000 dosis administradas en recién nacidos menores de 1 mes y 1,49 reportes por cada 10.000 dosis

Correspondencia a:

Iván Ríos Orellana
ivan.rios@minsal.cl

administradas en lactantes bajo 2 años de edad. La tasa global de eventos serios fue 0,18 casos por cada 10.000 dosis administradas. Los ESAVI más frecuentes fueron reacción en el sitio de inyección y fiebre con tasas de 0,42 y 0,39 reportes por cada 10.000 dosis, respectivamente^{6,7}.

En los últimos años, han surgido nuevas estrategias de inmunización basadas en anticuerpos monoclonales. Uno de ellos es clesrovimab, un anticuerpo monoclonal de vida media prolongada indicado para la inmunización pasiva contra el VRS en lactantes⁸.

En el presente documento, el Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización (CAVEI) se pronuncia respecto al uso de clesrovimab para la inmunización pasiva contra el VRS en lactantes. Esta recomendación se fundamenta en el análisis realizado durante la reunión ordinaria del Comité, celebrada el 30 de julio de 2025 en la cual se evaluaron los resultados de los ensayos clínicos Protocolo 004 (“CLEVER”) y Protocolo 007 (“SMART”), y de un estudio de costo-efectividad, proporcionados por el fabricante. Además, se consideraron otros elementos relevantes como la situación epidemiológica nacional, el estatus regulatorio del producto y diversos factores técnicos, los cuales se detallan en este documento.

Pregunta

¿Debería recomendarse la inmunización pasiva con clesrovimab, en lactantes que nacen o ingresan a su primera temporada de circulación del VRS en Chile para la prevención de la hospitalización y enfermedad grave por VRS?

Antecedentes

El VRS es uno de los principales agentes virales respiratorios responsables de una alta carga de enfermedad en el mundo, especialmente en lactantes. Según estimaciones disponibles, el VRS causó aproximadamente 33 millones de infecciones en niños bajo cinco años de edad, lo que resultó en 3,6 millones de hospitalizaciones y 101.400 muertes en el año 2019 en todo el mundo. Estas cifras representan 2% de todas las muertes en este grupo etario y 3,6% de los fallecimientos en lactantes bajo seis meses de edad a nivel global⁹.

En Chile, el VRS presenta un patrón estacional bien definido. En los años previos a la pandemia, iniciaba su circulación a comienzos de mayo, alcanzando su máximo entre junio y julio, disminuyendo hacia fines de septiembre¹⁰. Durante los años 2020 y 2021, la circulación del virus se redujo drásticamente, debido a las medidas de control implementadas en el contexto de la pandemia de COVID-19, como cuarentenas y uso de mascarillas¹¹.

En 2023, el VRS resurgió con una magnitud superior a la observada en años anteriores, adelantando su circulación estacional. Además, se asoció a una mayor gravedad clínica, con 31% de casos ingresados a Unidad de Cuidados Intensivos (UCI) (Tabla 1). Los niños bajo 2 años representaron 67% del total de casos de infección respiratoria aguda grave (IRAG) por VRS durante ese año (Tabla 2)¹¹⁻¹³.

En 2024, año en que se incorporó el uso de nirsevimab, se observó una disminución en los casos de IRAG asociados a VRS, en comparación con 2023, en particular en niños bajo 2 años de edad, quienes representaron 49% del total de casos (Tabla 2). Esta baja fue especialmente notoria en lactantes bajo 6 meses (Figura 1A). En contraste, los demás grupos etarios se mantuvieron en niveles similares, observándose un aumento en adultos mayores de 60 años (7% (117/1639) vs 17% (200/1179)) (Tabla 2 y Figura 1B)^{13,14}.

Durante 2025, hasta la SEMANA N.º 27, 52% de los casos de IRAG asociados a VRS se concentraron en el grupo etario de 0 a 23 meses, seguido por el grupo de 2 a 4 años con 28% (Tabla 2)^{11,15}.

Clesrovimab

Clesrovimab (nombre comercial Enflonsia® del laboratorio Merck Sharp & Dohme-MSD) es un anticuerpo monoclonal de vida media prolongada para la inmunización pasiva contra el VRS en lactantes que nacen o ingresan a su primera temporada de VRS. La forma farmacéutica corresponde a una solución inyectable presentada en jeringa prellenada, que contiene una dosis de 105 mg en un volumen de 0,7 mL, para administración por vía intramuscular⁸.

Clesrovimab impide la fusión del VRS con las células del hospedero mediante la unión al sitio antigenico IV de la proteína F del virus. Está dirigido a un epítopo altamente conservado de la proteína F, que tiene 99,8% de similitud entre más de 15.000 secuencias reportadas tanto de VRS A como de B. Su vida media es alrededor de 44 días y logra una alta distribución y concentración en el epitelio nasal de los individuos inmunizados^{16,17}.

La eficacia y seguridad de clesrovimab han sido evaluadas en dos estudios clínicos: el estudio CLEVER (fase 2b/3, Protocolo 004) y el estudio SMART (fase 3, Protocolo 007), que no incluyen lactantes sobre 12 meses de edad¹⁸. Los resultados de ambos estudios aún no han sido publicados en fuentes indexadas revisadas por pares, por lo que estos fueron puestos a disposición del CAVEI por el laboratorio fabricante mediante documentación escrita, conforme a lo establecido en el Reglamento Interno del Comité^{19,20}. Estos resultados también se encuentran disponibles en el sitio

Tabla 1. Distribución de casos y distribución porcentual de IRAG asociados a VRS en población total según desenlace clínico. Chile, años 2019 – 2025*

| Gravedad | 2019 (SE 1 – 52) | | 2023 (SE 1 – 52) | | 2024 (SE 1 – 52) | | 2025 (SE 1 – 26) | |
|-----------------------|------------------|-----|------------------|-----|------------------|-----|------------------|-----|
| | N.º | % | N.º | % | N.º | % | N.º | % |
| Hospitalizado en sala | 952 | 80 | 1.119 | 68 | 859 | 73 | 353 | 71 |
| Ingreso a UCI | 219 | 19 | 503 | 31 | 293 | 25 | 141 | 28 |
| Fallecido | 15 | 1 | 17 | 1 | 27 | 2 | 3 | 1 |
| Total | 1.186 | 100 | 1.639 | 100 | 1.179 | 100 | 497 | 100 |

Fuente: Elaboración propia a partir de datos extraídos de los Informes Epidemiológicos: N.º 52 del 03 de enero de 2024; N.º 52 del 02 de enero de 2025 y N.º 26 del 1 de julio de 2025, de la Vigilancia Centinela ETI e IRAG de influenza y otros virus respiratorios del Departamento de Epidemiología, disponibles en <https://epi.minsal.cl/influenza-materiales-relacionados/> e información proporcionada por el Departamento de Epidemiología (año 2019). *Se excluyen los años con pandemia de COVID-19 (2020-2022).

Tabla 2. Distribución de casos y distribución porcentual de IRAG asociados a VRS según grupos etarios. Chile, años 2019 – 2025*

| Grupo etario | 2019 (SE 1 – 52) | | 2023 (SE 1 – 52) | | 2024 (SE 1 – 52) | | 2025 SE (1 – 26) | |
|---------------|------------------|-----|------------------|-----|------------------|-----|------------------|-----|
| | N.º | % | N.º | % | N.º | % | N.º | % |
| 60 y más años | 105 | 9 | 117 | 7 | 200 | 17 | 42 | 8 |
| 40 a 59 años | 16 | 1 | 26 | 2 | 42 | 4 | 5 | 1 |
| 20 a 39 años | 15 | 1 | 12 | 1 | 17 | 1 | 5 | 1 |
| 5 a 19 años | 44 | 4 | 104 | 6 | 94 | 8 | 50 | 10 |
| 2 a 4 años | 148 | 13 | 280 | 17 | 251 | 21 | 138 | 28 |
| 0 a 23 meses | 858 | 72 | 1.100 | 67 | 575 | 49 | 257 | 52 |
| Total | 1.186 | 100 | 1.639 | 100 | 1.179 | 100 | 497 | 100 |

Fuente: Elaboración propia a partir de datos extraídos de los Informes Epidemiológicos: N.º 52 del 03 de enero de 2024; N.º 52 del 02 de enero de 2025 y N.º 26 del 1 de julio de 2025, de la Vigilancia Centinela ETI e IRAG de influenza y otros virus respiratorios del Departamento de Epidemiología, disponibles en <https://epi.minsal.cl/influenza-materiales-relacionados/> e información proporcionada por el Departamento de Epidemiología (datos del año 2019). *Se excluyen los años con pandemia por COVID-19 (2020-2022).

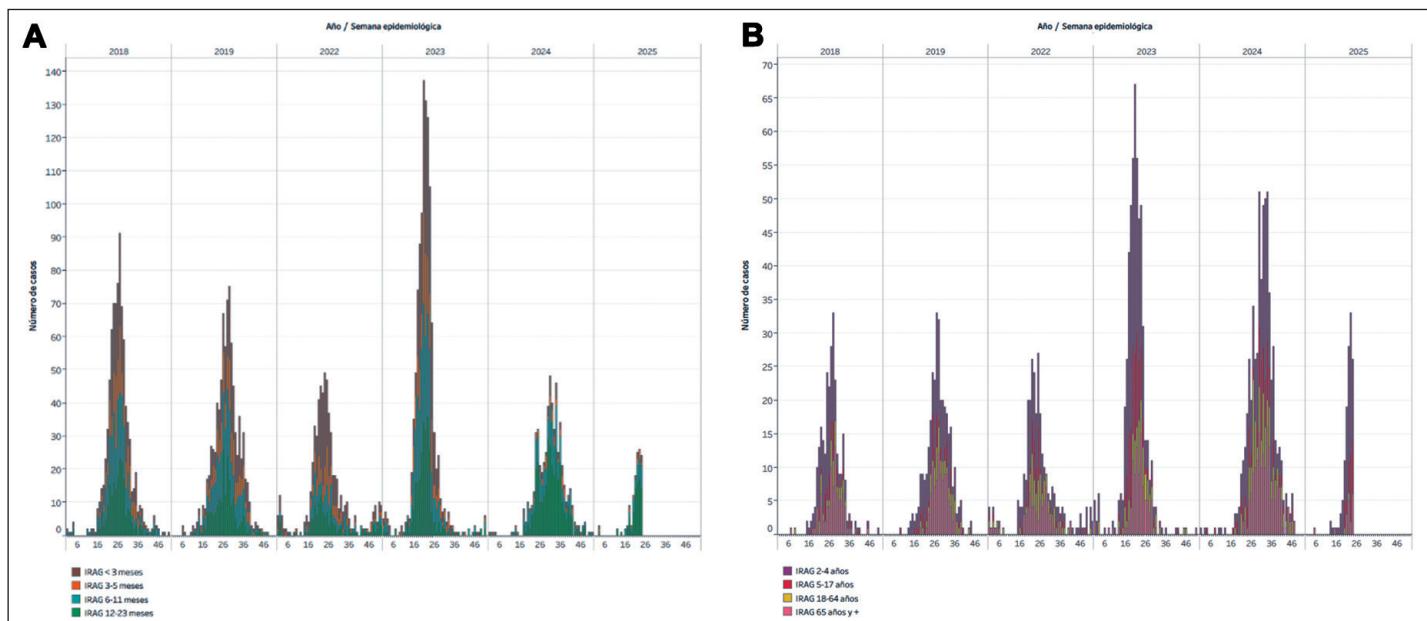


Figura 1. Casos de IRAG asociados a VRS, según grupos etarios. **A)** < 2 años y **B)** 2 y más años. Chile, periodo* 2018 al 2025**. Fuente: Departamento de Epidemiología. Visualizador interactivo de vigilancia centinela ETI e IRAG disponible en: [Influenza \(minsal.cl\)](https://epi.minsal.cl/influenza-materiales-relacionados/). *Se excluyen los años 2020 y 2021 por ser años epidémicos de COVID-19 con disminución de circulación de VRS y otros virus respiratorios. **Año 2025 hasta la SE N.º 25.

web de los Centros para el Control y Prevención de Enfermedades (CDC) de Atlanta, Ge., como parte de los datos analizados por el Comité Asesor sobre Prácticas en Inmunización (ACIP por sus siglas en inglés) sobre las recomendaciones para el uso de clesrovimab en lactantes bajo 8 meses de edad, que nacen en, o ingresan a su primera temporada de VRS²¹.

CLEVER (Protocolo 004)

Es un ensayo clínico de fase 2b/3, aleatorizado, doble ciego, controlado con placebo, que incluyó vigilancia activa por 6 meses con posterioridad a la administración del anticuerpo, realizado entre abril de 2021 y julio de 2024. Su objetivo fue evaluar la eficacia y seguridad de clesrovimab en lactantes sanos, sobre 29 semanas de gestación. Participaron 3.614 lactantes de 22 países en cinco continentes: 631 fueron de pretérmino, nacidos entre las semanas 29 y 34 de gestación, y 2.983 nacidos desde la semana 35 de gestación en adelante. Los participantes fueron distribuidos aleatoriamente en proporción 2:1: 2.411 recibieron clesrovimab y 1.203 recibieron placebo.

Para la evaluación de la eficacia, se estableció como objetivo primario la infección respiratoria aguda baja atendida médicaicamente (IRAB-AM) al quinto mes desde la administración del fármaco (150 días). Esta se definió como la presencia de tos o dificultad respiratoria en lactantes, acompañada de, al menos, uno de los siguientes criterios de gravedad: sibilancias, retracción de la pared torácica, hipoxemia, taquipnea o deshidratación, junto con una muestra nasofaríngea positiva para VRS, pesquisada mediante transcripción reversa y reacción de la polimerasa en cadena (RT-PCR). Como objetivo secundario se estableció la hospitalización asociada a VRS y como objetivo terciario, la infección respiratoria aguda (IRA),

la hospitalización por infección del tracto respiratorio inferior e IRAB-AM grave.

Para evaluar la seguridad, se analizaron eventos adversos (EA) y eventos adversos graves (EAG). Los participantes fueron seguidos hasta los 365 días posteriores a la dosis, para detectar EAG.

La eficacia de clesrovimab observada para la preventión de IRAB-AM al quinto mes fue 60,4% (IC 95%: 44,1-71,9). La eficacia contra IRAB-AM con dos o más criterios de gravedad fue 88,0% (IC 95%: 76,1-94,0), 84,2% (IC 95%: 66,6-92,6) contra la hospitalización por VRS, 90,9% (IC 95%: 76,2-96,5) contra la hospitalización por infección del tracto respiratorio inferior y 91,7% (IC 95% 62,9-98,1) contra IRAB-AM grave (Tabla 3).

El perfil de seguridad del grupo que recibió clesrovimab fue comparable al del grupo placebo. La incidencia de EA fue similar entre ambos grupos, incluyendo aquellos relacionados con el fármaco, y dentro de los EAG, se observó una anafilaxia, que se consideró no relacionada con el producto de investigación. Las muertes reportadas se asociaron a comorbilidades subyacentes y no fueron relacionadas al producto de investigación, ni al VRS (Tabla 4).

SMART (Protocolo 007)

Corresponde a un ensayo clínico de fase 3, multicéntrico, aleatorizado, parcialmente ciego, controlado con palivizumab, que evaluó la seguridad, eficacia y farmacocinética de clesrovimab en lactantes y niños con mayor riesgo de enfermedad grave por VRS, e indicación de palivizumab. Este ensayo clínico se encuentra aún en desarrollo, en fase de seguimiento²³.

Se reclutaron 896 participantes, desde 27 países distribuidos en proporción 1:1. Al grupo que recibió

Tabla 3. Resumen de eficacia de clesrovimab medida a los 150 días (quinto mes) desde la administración, según desenlace clínico (Protocolo 004)

| | Clesrovimab (n = 2.398) # de casos | Placebo (n = 1.201) # de casos | Eficacia observada (%) (IC 95%) * |
|---|---------------------------------------|-----------------------------------|--------------------------------------|
| Infeción respiratoria aguda (IRA) | 148 | 148 | 52,0 (39,5 – 61,9) |
| Hospitalización | 9 | 28 | 84,2 (66,6 – 92,6) |
| Hospitalización por IRA baja (IRAB) | 5 | 27 | 90,9 (76,2 – 96,5) |
| IRAB-AM con ≥ 2 indicadores de gravedad** | 10 | 41 | 88,0 (76,1 – 94,0) |
| IRAB-AM con ≥ 1 indicador gravedad | 60 | 74 | 60,4 (44,1 – 71,9) |
| IRAB-AM grave | 2 | 12 | 91,7 (62,9 – 98,1) |

*La estimación de la eficacia y su IC del 95% se calcularon mediante regresión de Poisson modificada con método de varianza robusta. **Punto final comparable al punto final primario de nirsevimab en el ensayo MELODY²². Fuente: Elaboración propia a partir de los datos proporcionados por el Departamento Asuntos Médicos MSD Chile. Dossier: ANTICUERPO MONOCLONAL CONTRA VIRUS RESPIRATORIO SINICIAL (VRS) CLESROVIMAB. Estos datos además se encuentran disponibles en el sitio web: <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-10-23-24/02-RSV-Mat-Peds-Sinha-508.pdf>²¹.

Tabla 4. Resumen de seguridad de clesrovimab (Protocolo 004)

| Eventos Adversos (EA) | Clesrovimab (N ^a = 2.409) n (%) | Placebo (N ^a = 1.202) n (%) | % Diferencia vs Placebo Estimación [IC 95%] |
|--|---|---|--|
| EA Generales (Días 1-365) | ≥ 1 EA | 1.816 (75,4) | 918 (76,4) |
| | EA relacionado con el medicamento ^b | 587 (24,4) | 296 (24,6) |
| | Cualquier EAG | 278 (11,5) | 149 (12,4) |
| | EAG relacionado con el medicamento ^{b,c} | 1 (0,0) | 1 (0,1) |
| | Muertes ^d | 7 (0,3) | 3 (0,2) |
| EAG solicitados y Fiebre (Días 1-5) | Dolor en el sitio de inyección | 122 (5,1) | 77 (6,4) |
| | Eritema en el sitio de inyección | 90 (3,7) | 40 (3,3) |
| | Hinchazón en el sitio de inyección | 65 (2,7) | 31 (2,6) |
| | Irritabilidad | 450 (18,7) | 237 (19,7) |
| | Somnolencia | 303 (12,6) | 171 (14,2) |
| | Disminución del apetito | 106 (4,4) | 61 (5,1) |
| | Fiebre ^e | 13 (0,5) | 14 (1,2) |
| | Temperatura <100°F (38°C) | 2.319 (96,3) | 1.154 (96,0) |
| | Temperatura >100°F (38°C) | 89 (3,7) | 48 (4,0) |
| EAEI (Días 1-42) | Anafilaxia/Hipersensibilidad | 1 (0,0) | 0 (0,0) |
| | Rash ^f | 11 (0,5) | 4 (0,3) |

N = Todos los participantes en la población tratada; EA = evento adverso; IC = intervalo de confianza; EAG = evento adverso grave; EAEI = evento adverso de interés especial. Las diferencias estimadas y los intervalos de confianza fueron calculados utilizando el método de Miettinen & Nurminen. Los eventos adversos reportados incluyen: 1) eventos adversos no graves ocurridos entre los días 1 y 42, y 2) eventos adversos graves ocurridos entre los días 1 y 365 después de la dosis, incluyendo también cualquier evento adverso grave reportado tras la finalización de la participación en el estudio. ^aNúmero de participantes aleatorizados, dosificados e incluidos en la población de seguridad. ^bLa relación con el tratamiento fue determinada por el investigador. ^cUn lactante presentó un EAG de aumento de temperatura corporal en el grupo de clesrovimab (con temperatura rectal de 38°C en el día 4 y detección de adenovirus en heces en el día 8), y otro lactante presentó un EAG de linfoma de células B en el grupo placebo. ^dUna muerte ocurrió en el grupo de clesrovimab en el día 487 tras la discontinuación del estudio (el estudio fue discontinuado por recomendación médica). ^eFiebre definida como temperatura rectal ≥ 102,2°F (≥ 39,0°C) o temperatura axilar ≥ 101,7°F (≥ 38,7°C). ^fTodos los EAEI de erupción cutánea fueron no graves; todos los eventos fueron de toxicidad grado 1 o 2, excepto un evento de grado 3 de urticaria en el día 9 después de la dosis en el grupo de clesrovimab, no considerado relacionado con la intervención del estudio por el investigador. Fuente: Elaboración propia a partir de los datos proporcionados por el Departamento Asuntos Médicos MSD Chile. Dossier: ANTICUERPO MONOCLONAL CONTRA VIRUS RESPIRATORIO SINCITAL (VRS) CLESROVIMAB. Estos datos además se encuentran disponibles en el sitio web: <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-10-23-24/02-RSV-Mat-Peds-Sinha-508.pdf>²⁰.

clesrovimab se le administró una dosis única de 105 mg por vía intramuscular más un placebo al día 28. Al grupo que recibió palivizumab se le administró una dosis mensual durante la temporada de VRS.

Como criterio de valoración primario se evaluó la seguridad de clesrovimab y como criterio secundario la eficacia medida como la incidencia de IRAB-AM asociada a VRS e incidencia de hospitalizaciones asociadas a VRS.

En la evaluación de la seguridad, los efectos adversos fueron comparables entre ambos grupos y la mayoría fueron de toxicidad de grado 1 o 2 (Tablas 5 y 6). No se reportaron EAEI de anafilaxia ni hipersensibilidad (Tabla 5).

Se registraron 12 muertes, 8 en el grupo de clesrovimab y 4 en el de palivizumab, ninguna fue considerada relacionada con la intervención del estudio, según la evaluación del investigador. Los fallecimientos fueron atribuidos

en gran medida a las comorbilidades subyacentes de los participantes.

Las tasas de incidencia de IRAB-AM y hospitalizaciones asociadas a VRS fueron comparables entre los grupos tratados con clesrovimab y palivizumab a los cinco meses de seguimiento. La incidencia de IRAB-AM fue 3,6% (IC 95%: 2,0-6,0) en el grupo clesrovimab y 3,0% (IC 95%: 1,6-5,3) en el grupo palivizumab. En cuanto a hospitalización por VRS, las tasas fueron 1,3% (IC 95%: 0,4-3,0) y 1,5% (IC 95%: 0,6-3,3), respectivamente (Tabla 7).

Estatus regulatorio

Hasta agosto de 2025, clesrovimab ha sido aprobado solo por la Food and Drugs Administration (FDA, por sus siglas en inglés) en Estados Unidos de América (E.U.A.),

Tabla 5. Resumen de seguridad de clesrovimab (Protocolo 007)

| Eventos Adversos (EA) | | Clesrovimab N = 445 ^a n (%) | Placebo N = 450 n (%) | % Diferencia vs palivizumab Estimación [IC 95%] ^b |
|---|---|---|--------------------------|---|
| EA generales (Posterior a cualquier dosis) | ≥ 1 EA | 323 (72,6) | 344 (76,4) | -3,9 (-9,6 - 1,9) |
| | EA relacionado con el medicamento ^c | 120 (27,0) | 127 (28,2) | -1,3 (-7,1 - 4,6) |
| | Cualquier EAG | 99 (22,2) | 110 (24,4) | -2,2 (-7,7 - 3,4) |
| | EAG relacionado con el medicamento ^c | 0 (0,0) | 2 (0,4) | -0,4 (-1,6 - 0,4) |
| EAEI (Días 1-42 posterior a la dosis 1) | Muertes | 8 (1,8) | 4 (0,9) | 0,9 (-0,7 - 2,7) |
| | Rash | 3 (0,7) | 1 (0,2) | 0,5 (-0,6 - 1,8) |
| | Anafilaxia/Hipersensibilidad | 0 (0,0) | 0 (0,0) | 0,0 (-0,8 - 0,9) |

Los datos mostrados corresponden a la población de todos los participantes tratados. Los eventos adversos (EA) reportados incluyen EA no graves desde el día 1 (es decir, el momento de la dosis 1 de la temporada 1) hasta el día anterior a la dosis 2 y durante los 14 días posteriores a la dosis 2 y a cada dosis subsiguiente, así como los EA graves (EAG) que ocurrieron a lo largo de la temporada 1. EA: Evento adverso; EAG: Evento adverso grave; EAEI: Evento adverso de especial interés; IC: Intervalo de confianza; n: Número de participantes con el EA correspondiente N: Número total de participantes evaluados por seguridad en cada grupo del estudio (todos los participantes tratados). ^aUn participante asignado aleatoriamente al grupo de clesrovimab recibió palivizumab (en lugar de placebo) en la dosis 2; este participante fue excluido de los análisis de seguridad y sus datos de seguridad se listaron por separado. ^bLas diferencias y los intervalos de confianza fueron estimados mediante el método de Miettinen & Nurminen. ^cLa relación con el tratamiento fue determinada por el investigador. Fuente: Elaboración propia a partir de los datos proporcionados por el Departamento Asuntos Médicos MSD Chile. Dossier: ANTICUERPO MONOCLONAL CONTRA VIRUS RESPIRATORIO SINCIAL (VRS) CLESROVIMAB. Estos datos además se encuentran disponibles en el sitio web: <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-10-23-24/02-RSV-Mat-Peds-Sinha-508.pdf>²⁰.

Tabla 6. Resumen de seguridad de clesrovimab (Protocolo 007)

| Eventos Adversos (EA) | | Clesrovimab N = 445 ^a n (%) | Placebo N = 450 n (%) | % Diferencia vs palivizumab Estimación [IC 95%] ^b |
|--|--------------------------------------|---|--------------------------|---|
| EA solicitados y fiebre ^c (Días 1-5 posterior a cualquier dosis en la temporada 1) | Dolor en el sitio de inyección | 26 (5,8) | 32 (7,1) | -1,3 (-4,6 - 2,0) |
| | Eritema en el sitio de inyección | 29 (6,5) | 20 (4,4) | 2,1 (-0,9 - 5,2) |
| | Inflamación en el sitio de inyección | 26 (5,8) | 12 (2,7) | 3,2 (0,6 - 6,0) |
| | Irritabilidad | 116 (26,1) | 125 (27,8) | -1,7 (-7,5 - 4,1) |
| | Somnolencia | 74 (16,6) | 72 (16,0) | 0,6 (-4,2 - 5,5) |
| | Pérdida de apetito | 52 (11,7) | 49 (10,9) | 0,8 (-3,4 - 5,0) |
| | Fiebre | 4 (0,9) | 6 (1,3) | -0,4 (-2,1 - 1,1) |

Los datos mostrados corresponden a todos los participantes en la población tratada. Los eventos adversos (EA) reportados incluyen EA no graves desde el día 1 (es decir, el momento de la dosis 1 en la temporada 1) hasta el día anterior a la dosis 2, y hasta 14 días después de la dosis 2 y de cada dosis posterior, así como los eventos adversos graves (EAG) que ocurrieron durante toda la temporada 1. IC: intervalo de confianza. n: número de participantes con el evento adverso correspondiente. N: número total de participantes evaluados para seguridad por grupo del estudio (todos los participantes en la población tratada). ^aUn participante aleatorizado al grupo de clesrovimab recibió palivizumab (en lugar de placebo) en la dosis 2; este participante fue excluido de los análisis de seguridad y sus datos de seguridad se listaron por separado. ^bLas diferencias y los intervalos de confianza fueron estimados mediante el método de Miettinen & Nurminen. ^cTemperatura rectal máxima ≥ 102,2 °F o temperatura axilar máxima ≥ 101,7 °F. Fuente: Elaboración propia a partir de los datos proporcionados por el Departamento Asuntos Médicos MSD Chile. Dossier: ANTICUERPO MONOCOLONAL CONTRA VIRUS RESPIRATORIO SINCIAL (VRS) CLESROVIMAB. Estos datos además se encuentran disponibles en el sitio web: <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-10-23-24/02-RSV-Mat-Peds-Sinha-508.pdf>²⁰.

Tabla 7. Incidencia de VRS según desenlace clínico en lactantes y niños (Protocolo 007)

| | N.º de eventos | Clesrovimab n = 443 | Palivizumab n = 437 | |
|---|----------------|--|---------------------|--|
| | | Tasa de incidencia durante 5 meses ^a (IC 95%) ^b | N.º de eventos | Tasa de incidencia durante 5 meses ^a (IC 95%) ^b |
| IRAB-AM con 1 o más indicadores de IRAB o gravedad ^c | 14 | 3,6% (2,0 - 6,0) | 12 | 3,0% (1,6 - 5,3) |
| Hospitalización ^d | 5 | 1,3% (0,4 - 3,0) | 6 | 1,5% (0,6 - 3,3) |

IC: intervalo de confianza. IRAB: infección respiratoria aguda baja. IRAB-AM: infección respiratoria baja con atención médica, incluye casos tanto hospitalarios como ambulatorios. n: número de participantes elegibles para inclusión en el conjunto completo de la población de análisis. ^aCinco meses se definieron como 150 días. ^bLos intervalos de confianza se estimaron mediante límites exactos de Poisson. ^cDefinido como: PCR positiva para VRS ytos o dificultad para respirar, y al menos uno de los siguientes: sibilancias, retracción de la pared torácica, estertores/crepitaciones, hipoxemia, taquipnea o deshidratación debido a síntomas respiratorios. ^dDefinido como: PCR positiva para VRS y hospitalización por enfermedad respiratoria. Fuente: Elaboración propia a partir de los datos proporcionados por el Departamento Asuntos Médicos MSD Chile. Dossier: ANTICUERPO MONOCOLONAL CONTRA VIRUS RESPIRATORIO SINCIAL (VRS) CLESROVIMAB. Estos datos además se encuentran disponibles en el sitio web: <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-10-23-24/02-RSV-Mat-Peds-Sinha-508.pdf>²⁰.

para su uso en recién nacidos y lactantes que ingresan a su primera temporada de exposición al VRS²⁴.

En la actualidad clesrovimab se encuentra en proceso de evaluación de registro sanitario por parte del Instituto de Salud Pública (ISP) de Chile bajo la referencia RF2469955.

Recomendación del CAVEI

El CAVEI considera que:

- a) El VRS ha sido y continúa siendo uno de los agentes virales que causa mayor carga de enfermedad, principalmente en la población pediátrica, tanto en Chile como en el mundo.
- b) En Chile, la implementación de la estrategia de inmunización pasiva contra el VRS mediante el uso del anticuerpo monoclonal nirsevimab ha demostrado un impacto positivo en la reducción de la gravedad de la enfermedad respiratoria, hospitalizaciones y muertes causada por este virus, en especial en lactantes bajo seis meses de edad, grupo objetivo de la intervención. Las altas coberturas alcanzadas durante el año 2024 y parte de 2025 reflejan una buena adherencia de la población a esta estrategia.
- c) Contar con más de una alternativa para la inmunización pasiva contra el VRS puede ofrecer diversas ventajas. Entre ellas, se destaca la posibilidad de mitigar el riesgo de desabastecimiento, fomentar la competencia y, potencialmente, reducir los costos. No obstante, el uso de múltiples productos para una misma intervención podría aumentar el riesgo de errores programáticos, debido a las diferencias en dosificación y esquemas aprobados por la autoridad regulatoria nacional.
- d) Clesrovimab es un anticuerpo monoclonal de reciente desarrollo, indicado para la inmunización pasiva contra el VRS solo en lactantes < 12 meses. Su vida media prolongada, podría proporcionar protección efectiva durante toda la temporada de circulación viral. Los ensayos clínicos han evidenciado un perfil de seguridad favorable y una eficacia comparable a la de

palivizumab. La evidencia actual disponible respalda su uso en lactantes nacidos con más de 29 semanas de gestación y bajo 12 meses de edad, que enfrentan su primera temporada de exposición al VRS. Por tanto, su indicación se limita exclusivamente a este grupo poblacional.

- e) Clesrovimab no dispone de estudios de efectividad, a diferencia de nirsevimab, del cual se dispone de resultados nacionales por su administración en la temporada 2024.
- f) En la actualidad, clesrovimab solo se ha registrado en E.U.A. En Chile, se encuentra en proceso de evaluación de registro sanitario por parte del Instituto de Salud Pública.

Según los antecedentes analizados, el CAVEI recomienda

- ✓ Mantener el uso de anticuerpos monoclonales para la prevención de infecciones respiratorias asociadas a VRS en lactantes, que cuenten con registro sanitario otorgado por el ISP de Chile. La elección de estos debería estar supeditada a factores tales como: su disponibilidad, presentación y posología, grupos etarios autorizados para su uso, costo, entre otros aspectos programáticos.
- ✓ Clesrovimab puede administrarse a recién nacidos con edad gestacional igual o superior a 29 semanas y a lactantes bajo 12 meses de edad que enfrentan su primera temporada de circulación del VRS.
- ✓ Hasta la fecha de emisión de este documento, clesrovimab no podría ser aplicado a la totalidad de la población beneficiaria incluida en la estrategia actual de inmunización pasiva contra el VRS en Chile, lo que impide su recomendación como producto único.
- ✓ La efectividad y seguridad de nirsevimab reportadas en el país durante el año 2024, su aplicación a lactantes de pretérmino, término y a aquellos con indicación en segunda temporada, sustentan su elegibilidad. Esto permite mantener un esquema único que disminuye los riesgos de errores programáticos.

Referencias bibliográficas

1. Ministerio de Salud. Campaña de Invierno: Chile se convertirá en el primer país de L.A. en adquirir Nirsevimab, medicamento contra el virus sincicial [Internet]. 2024 [cited 2024 Feb 9]. Available from: <https://www.gob.cl/noticias/chile-adquiere-medicamento-nirsevimab-para-enfrentar-virus-respiratorio-sincicial-vrs/>
2. Ministerio de Salud. Ministerio de Salud. 2025. p. 1 Departamento de Estadísticas e Información en Salud. Available from: <https://deis.minsal.cl/#estadisticas>
3. Instituto de Sistemas Complejos de la Ingeniería. Universidad de Chile. Monitoreo del impacto de Nirsevimab en Chile. 2025. <https://nirse.isci.cl/>
4. Universidad de Chile. Nirsevimab redujo a cero las muertes de menores de un año por Virus Respiratorio Sincicial [Internet]. 2024 [cited 2025 Jul 21]. Available from: <https://uchile.cl/noticias/220229/nirsevimab-redujo-a-cero-las-muertes-de-menores-de-un-an-o-por-vrs>
5. Torres JP, Sauré D, Goic M, Thraves C, Pacheco J, Burgos J, et al. Effectiveness and impact of nirsevimab in Chile during the first season of a national immunisation strategy against RSV (NIRSE-CL): a retrospective observational study. *Lancet Infect Dis.* 2025; 2025 Nov;25(11):1189-1198. doi: 10.1016/S1473-3099(25)00233-6.
6. Departamento Farmacovigilancia. Datos farmacovigilancia nirsevimab 2025 . Santiago; 2025 Sep. <https://www.ispch.gob.cl/anamed/farmacovigilancia/vacunas/datos-de-farmacovigilancia-de-las-vacunas/vacunas-nirsevimab/>
7. Instituto de Salud Pública de Chile. Datos de farmacovigilancia de Nirsevimab (anticuerpo monoclonal) Nirsevimab [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 29]. Available from: <https://www.ispch.gob.cl/anamed/farmacovigilancia/vacunas/datos-de-farmacovigilancia-de-las-vacunas/vacunas-nirsevimab/>
8. U.S. Food and Drugs Administration. HIGHLIGHTS OF PRESCRIBING INFORMATION ENFLONISIA™ (clesrovimab-cfor) injection, for intramuscular use Initial U.S. Approval: 2025. 2025. https://www.accessdata.fda.gov/drugsatfda_docs/label/2025/761432s000lbl.pdf
9. Li Y, Wang X, Blau DM, Caballero MT, Feikin DR, Gill CJ, 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. *The Lancet.* 2022;399(10340):2047–64. doi: 10.1016/S0140-6736(22)00478-0.
10. Instituto de Salud Pública de Chile (ISP). Informe de Vigilancia de Virus Respiratorios [Internet]. 2025 [cited 2025 Jul 21]. Available from: <https://www.ispch.cl/virusrespiratorios/>
11. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. Visualización interactiva Influenza [Internet]. 2025 [cited 2023 Jul 13]. Available from: http://epi.minsal.cl/Vigilancia_influenza/#/
12. Instituto de Salud Pública de Chile. Informe de Circulación de Virus Respiratorios. Santiago; 2024. <https://www.ispch.gob.cl/biomedico/vigilancia-de-laboratorio/ambitos-de-vigilancia/vigilancia-virus-respiratorios/informes-virus-respiratorios/>
13. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. INFORME EPIDEMIOLÓGICO N° 52 VIGILANCIA CENTINELA ETI E IRAG DE INFLUENZA Y OTROS VIRUS RESPIRATORIOS [Internet]. 2024. Available from: https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2024/01/EPIDEMIOLOGICO_N_52_VIGILANCIA_CENTINELA_ETI_IRAG_DE_INFLUENZA_Y_OTROS_VIRUS_RESPRATORIOS.pdf
14. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. Informe Epidemiológico N°14 Vigilancia Centinela ETI e IRAG de Influenza y Otros Virus Respiratorios. Chile 08 de abril 2025. 2025 Apr. https://epi.minsal.cl/wp-content/uploads/2025/04/EPIDEMIOLOGICO_N_14_VIGILANCIA_CENTINELA_ETI_IRAG_DE_INFLUENZA_Y_OTROS_VIRUS_RESPRATORIOS.pdf
15. Ministerio de Salud de Chile - Departamento de Epidemiología. IRAG DE INFLUENZA Y OTROS VIRUS RESPIRATORIOS CHILE 1 de julio 2025. 2025;1–19. <https://epi.minsal.cl/influenza-e-infecciones-respiratorias-agudas-graves-irag-informes-ano-2025/>
16. Phuah JY, Maas BM, Tang A, Zhang Y, Caro L, Railkar RA, et al. Quantification of clesrovimab, an investigational, half-life extended, anti-respiratory syncytial virus protein F human monoclonal antibody in the nasal epithelial lining fluid of healthy adults. *Biomed Pharmacother.* 2023;169(November):115851. doi: 10.1016/j.biopharm.2023.115851.
17. Zar HJ, Bont LJ, Manzoni P, Munoz FM,
18. Ramilo O, Chen, P-Y, et al. 167. Phase 3, Randomized, controlled trial evaluating safety, efficacy, and pharmacokinetics (PK) of clesrovimab in infants and children at increased risk for severe respiratory syncytial virus (RSV) disease. *Open Forum Infect Dis.* 2025;12(Suppl 1). <https://bsac.org.uk/wp-content/uploads/2025/05/3.pdf>
19. MSD España. Clesrovimab (MK-1654), un anticuerpo monoclonal preventivo en investigación para el virus respiratorio sincitial (VRS) de MSD, redujo significativamente la incidencia de la enfermedad por VRS y las hospitalizaciones en bebés prematuros y a término sanos. 2025; <https://www.msd.es/news/clesrovimab-mk-1654-un-anticuerpo-monoclonal-preventivo-en-investigacion-para-el-virus-respiratorio-sincitial-vrs-de-msd-redujo-significativamente-la-incidencia-de-la-enfermedad-por-vrs-y-las-ho/>
20. Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización de Chile (CAVEI). Reglamento Interno Comité Asesor en Vacunas y Estrategias de Inmunización (CAVEI) [Internet]. Chile; 2024. Available from: <https://vacunas.minsal.cl/wp-content/uploads/2024/11/REGLAMENTO-INTERNO-CAVEI-2024.pdf>
21. Departamento Asuntos Médicos MSD Chile. Dossier: ANTICUERPO MONOCLONAL CONTRA VIRUS RESPIRATORIO SINICIAL (VRS) CLESROVIMAB. 2025.
22. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). ACIP Evidence to Recommendations for use of clesrovimab in infants Age < 8 months born during or entering their first RSV season [Internet]. 2025 [cited 2025 Sep 1]. Available from: <https://www.cdc.gov/acip/evidence-to-recommendations/clesrovimab-infants.html>
23. Hammitt LL, Dagan R, Yuan Y, Baca Cots M, Bosheva M, Madhi SA, et al. Nirsevimab for prevention of RSV in healthy late-preterm and term infants. *N Engl J Med.* 2022; 386(9): 837-46. doi: 10.1056/NEJMoa2110275.
24. National Library of Medicine. Clesrovimab (MK-1654) in infants and children at increased risk for severe respiratory syncytial virus (RSV) disease (MK-1654-007) (SMART) [Internet]. 2025 [cited 2025 Aug 5]. Available from: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04938830#study-record-dates>
25. U.S. Food and Drugs Administration. Novel Drug Approvals for 2025 [Internet]. 2025. Available from: <https://www.fda.gov/drugs/novel-drug-approvals-fda/novel-drug-approvals-2025>