

Update RSV: Impfstrategien zum Schutz vor schweren Atemwegserkrankungen

PD Dr. med. Danielle Vuichard

1

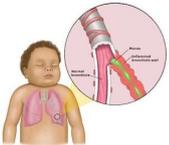
Übersicht

- Virus Eigenschaften
- Krankheitsbild
- Epidemiologie
- Impfstoffe
- Resultate klinischer Studien
- Fazit & Diskussion

2

Respiratory syncytial virus (RSV)

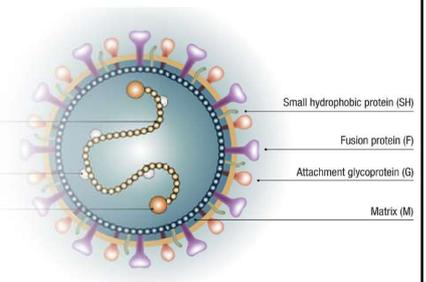
- 1956 erstmalig bei Schimpansen isoliert und Chimpanzee *Coryza Agent* (CCA) genannt
- 1957 bei zwei Neugeborenen mit Bronchopneumonie bzw. Laryngotracheo-Bronchitis beschrieben
- Entzündung führt zu starker Verschleimung der ohnehin schon engen Atemwege



3

RSV

- Einzelstrang RNA Virus
- Orthopneumovirus aus der Familie der *Pneumoviridae*
- Doppelschichtige Lipidhülle
- Zwei Subtypen: A und B
- F und G Proteine sind primäre Zielstrukturen für neutralisierende Antikörper
- Fusions Protein (F):
 - Hoch konservierte Region: 90% Ähnlichkeit zw. RSV A und B
 - Geeignete Zielstruktur für Impf-Antigene und monoklonale Antikörper



Azzari et al. Italian Journal of Pediatrics 2021

4

Spital Thurgau

Atemwegsinfektionen unterschiedlicher Ausprägung in Abhängigkeit vom Alter

Keine Wirksame Behandlung

Openshaw et al. Ann Rev Immunol 2017; Masur et al. Lancet 2024; 404: 1143-56; <https://www.cdc.gov/rmm/medscape>; Hornoth et al. BMJ 2019

5

Spital Thurgau

Übertragung

- Infektiosität:
 - 1-2 Tage vor bis ca. 3-8 Tage nach Symptombeginn
- grosse respiratorische Partikel
 - Eintrittsporten Schleimhäute (Auge, Nase, Mund)
- Enger Kontakt
- Selbstinokulation durch Berührung kontaminierter Oberflächen
- Virus bleibt über mehrere Stunden auf Oberflächen stabil
- Schutz vor Re-Infektion 6 Monate bis einige Jahre

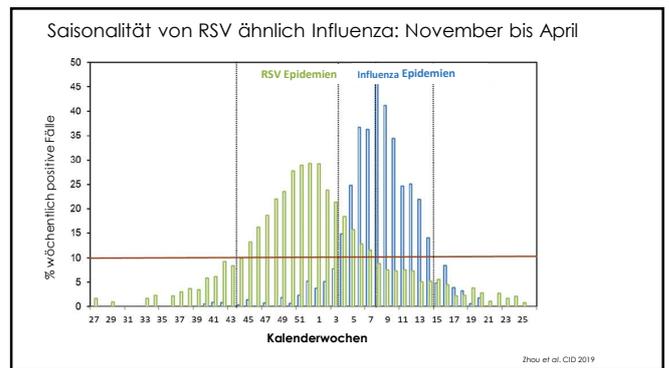
6

Spital Thurgau

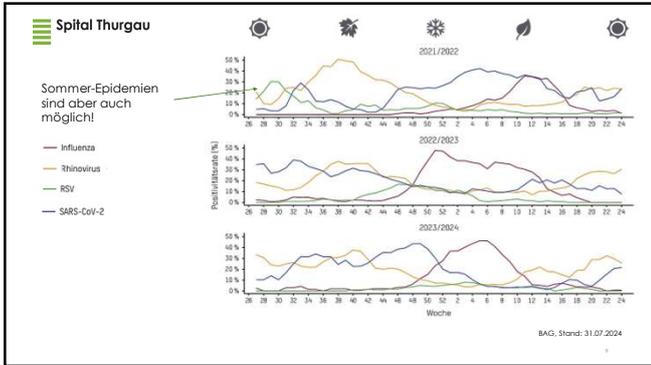
Verbreitung und Häufigkeit von RSV

- Weltweit verbreitet
- Jährliche Epidemien (meistens) in der kalten Jahreszeit
- In CH üblicherweise alle zwei Jahre stärkere Epidemie

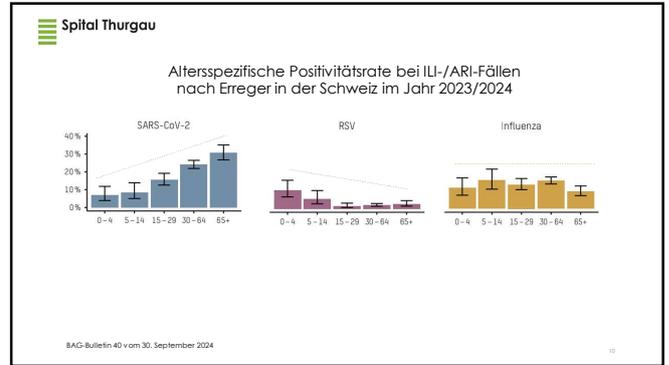
7



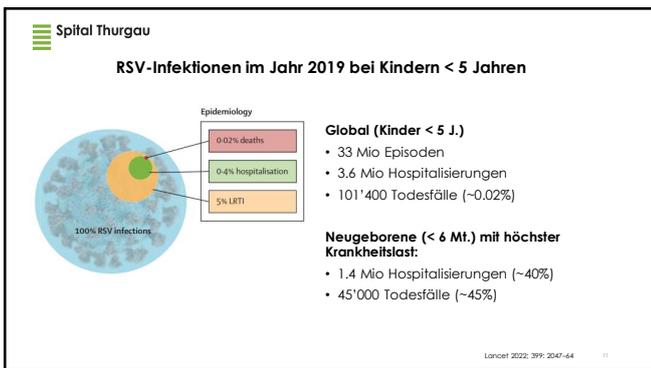
8



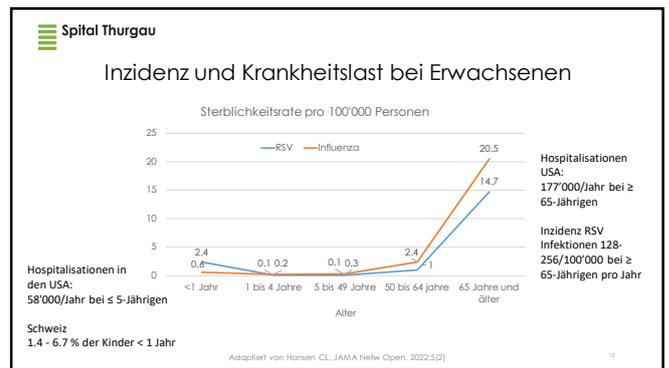
9



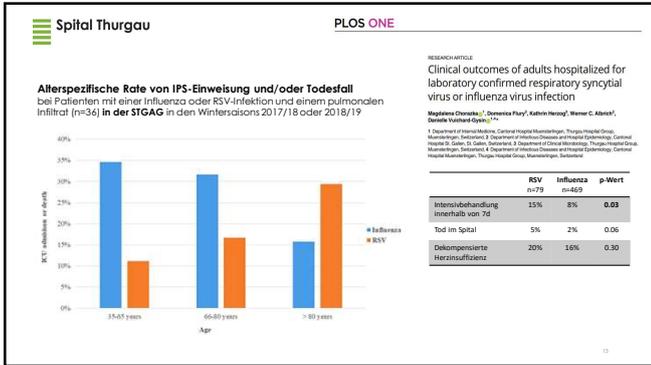
10



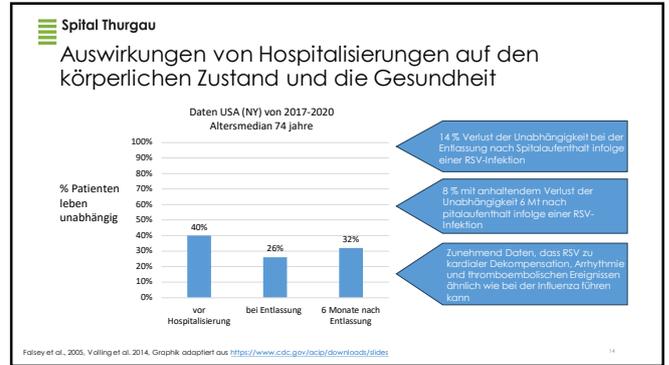
11



12



13



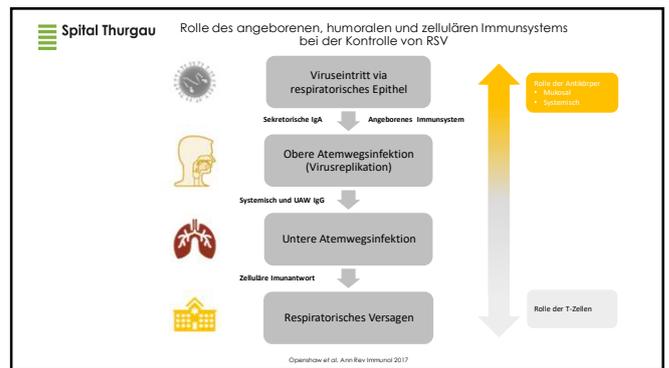
14

Spital Thurgau

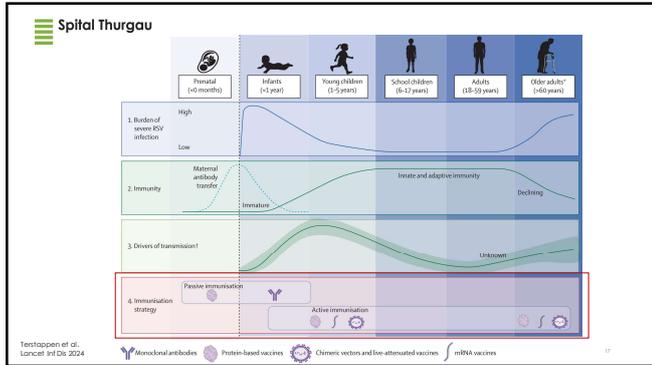
Zusammenfassung – RSV-Krankheitslast

- häufige Ursache für Atemwegserkrankungen bei Neugeborenen und Erwachsenen
- Höheres Alter und zugrundeliegende Erkrankungen sind Risiken für eine schwere Erkrankung
- RSV-bedingte Akute Atemwegsinfektionen sind bei älteren Menschen mit einer signifikanten langfristigen Verschlechterung der Lebensqualität verbunden
- RSV bei Erwachsenen führt zu einer hohen Belastung des Gesundheitssystems
- Zunehmende Evidenz für bedeutende nicht-respiratorischen Auswirkungen von RSV bei Erwachsenen, z. B. Funktionsverluste und kardiovaskuläre Komplikationen
- keine wirksame Behandlung für RSV-Infektionen
- Prävention mit einem wirksamen Impfstoff könnte deshalb wirkungsvoll sein

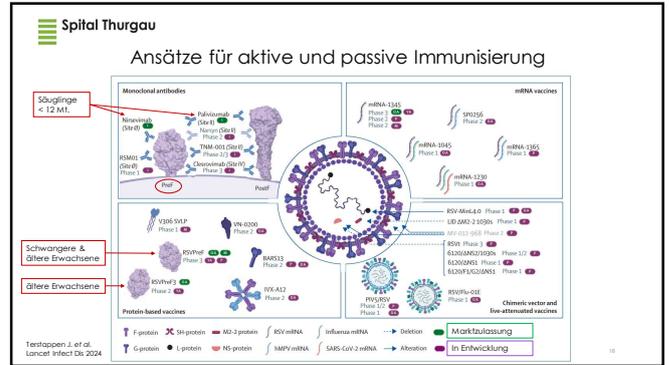
15



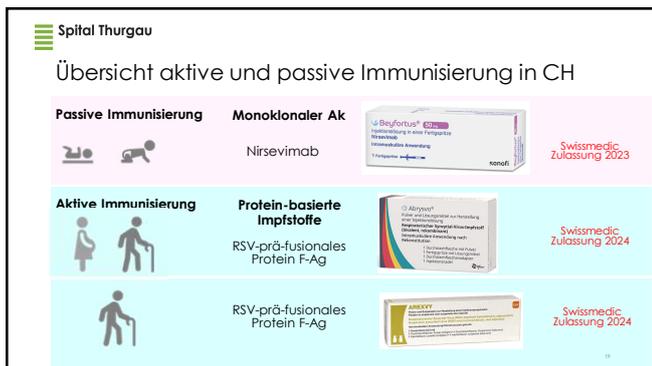
16



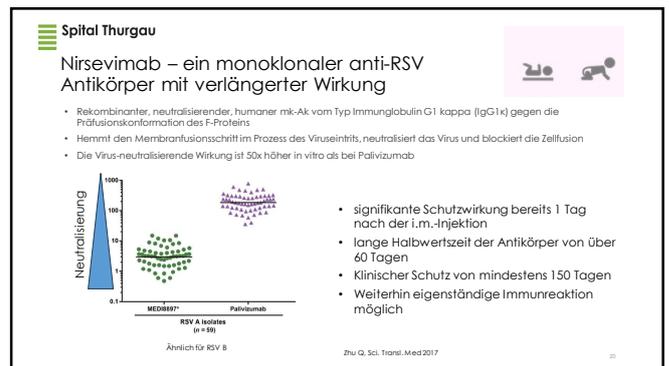
17



18



19



20

Spital Thurgau

	Griffin et al. n=1453	MELODY	HARMONIE n=8058
Design	Multizentr. RCT	Multizentr. RCT	Multizentr. RCT
Population	Säuglinge < 8 Mt	Termingeborene und späte FG	Säuglinge bis 12 Mt
Intervention	Nirsevimab 50mg		
Kontrolle	Placebo	Placebo	SOC
Beobachtungsdauer	150 Tage	150 Tage	6 Monate
Wirksamkeit gegen (Relative Risiko Reduktion)			
• Medizinisch behandelte RSV-assoziierte UAW	70% (2.6% vs. 9.5%)	76% (1.2% vs. 5.4%)	-
• schwere RSV-Erkrankung	-	79% (0.3% vs. 1.7%)	76% (0.1% vs. 0.5%)
• RSV-bedingte Hospitalisierung	78% (0.8% vs. 4.1%)	77% (0.4% vs. 2.0%)	83% (0.3% vs. 1.5%)

[Griffin, NEJM 2020; Hammit, NEJM 2022; Muller, 2023; Drysdale, NEJM 2023]

21

Spital Thurgau

«Real-world» – Erfahrungsdaten nach 1 Jahr

Early Estimate of Nirsevimab Effectiveness for Prevention of Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalization Among Infants Entering Their First Respiratory Syncytial Virus Season — New Vaccine Surveillance Network, October 2023–February 2024

Hadji L, Moller, MD, Anne Tassi, MD, Anne T'Hadji, MD, Jan V Willems, MD, Joh A. Baan, MD, Jan A. Frinkel, MD

Methodik:

- Kohorten-Studie mit Daten von Surveillance Netzwerk für Akute Atemwegsinfektionen
- Datenerhebung durch Befragung der Eltern, Impfdokumente, Medizinische Akten etc.
- Einschluss: Kinder < 8 Mt. mit Hosp. aufgrund akuter Atemwegsinfektion mit pos. oder neg. RSV-Test

Resultate:

- 700 Kinder
- 6 (1%) mit positivem RSV-Test vs. 53 (18%) mit negativem RSV-Test wurden mit Nirsevimab behandelt für eine Wirksamkeit von 90% für Nirsevimab
- Mittlere Zeitdauer von Nirsevimab-Gabe bis Symptombeginn war 45 Tage

Weitere Studien zu real-world coverage und effectiveness aus Spanien & Frankreich mit ähnlichen Ergebnissen

22

Spital Thurgau

Nirsevimab (Beyfortus®) in CH für Säuglinge empfohlen:



- Geboren von April bis September:
 - Nirsevimab im Oktober/so bald wie möglich danach verabreichen
- Geboren von Oktober bis März:
 - Nirsevimab-Gabe in erster Woche nach Geburt (idealerweise noch im Wochenbett)
- kann zusammen mit den üblichen Impfungen (dTpa-IPV-HBV/Hib, PCV, Meningokokken-Impfstoffe, MMR, MMRV) an 2 verschiedenen Injektionsstellen verabreicht werden
- Verträglichkeit sehr gut
- Kosten werden von KV übernommen

Quelle: <https://www.infovac.ch>

23

Spital Thurgau

Abrysvo® nicht-adjvanter bivalenter Präfusions-F Protein-Impfstoff



Dosis:

- 120 ug ohne Adjuvans
- Dosis enthält 60ug von jedem Präfusions-Protein Antigen



enthält stabilisierte prä-F-Glycoproteine der beiden wichtigsten zirkulierenden Antigen-Untergruppen (RSV A und B)

Klinische Studien:

- MATISSE (Maternal immunization study for safety and efficacy)
- RENOIR (RSV Vaccine Efficacy Study in Older Adults Immunized against RSV Disease)

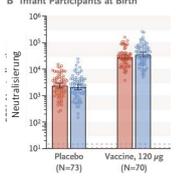
24

Spital Thurgau

Aktive Immunisierung von Schwangeren durch Protein-basierten RSV-Impfstoff



B Infant Participants at Birth



- Erhöhung des «Nest-Schutzes» des Neugeborenen in den ersten Monaten durch transplazentaren Antikörper-Transfer

„Phase 2-b proof-of concept“ Studie (Simões, NEJM 2022)

- Induktion einer neutralisierenden Antikörperreaktion und transplazentare Übertragung von neutralisierenden RSV-Antikörpern
- Keine Sicherheitsbedenken

25

Spital Thurgau

MATISSE (Maternal Immunization Study for Safety and Efficacy)
Kampmann et al., NEJM 2023

- Multizentrisch, international **RCT, Phase-III**
- Unkompl. Einlingsschwangerschaft (24.-36. SSW)
- RSVpreF Impfstoff 120µg
- Placebo
- Primäre Endpunkte:
 - schwere RSV-assoziierte Erkrankungen der unteren Atemwege
 - RSV-assoziierte Erkrankungen der unteren Atemwege
- 90, 120, 150 und 180 Tage nach der Geburt
- Sekundäre Endpunkte:
 - Diverse, z.B. adverse events innerhalb eines Jahres

Pfizer Abrysvo®

26

Spital Thurgau

Was bedeutet eigentlich «vaccine efficacy»?

Beispiel: Vaccine efficacy (VE) = 80%

A) Die Impfung wirkt nur in 80% der Fälle

B) In der geimpften Population erkranken 80 % weniger Menschen, wenn sie mit dem Virus in Kontakt kommen, als in der ungeimpften Population

Welche Aussage ist **korrekt**?

27

Spital Thurgau

Was bedeutet eigentlich «vaccine efficacy»?

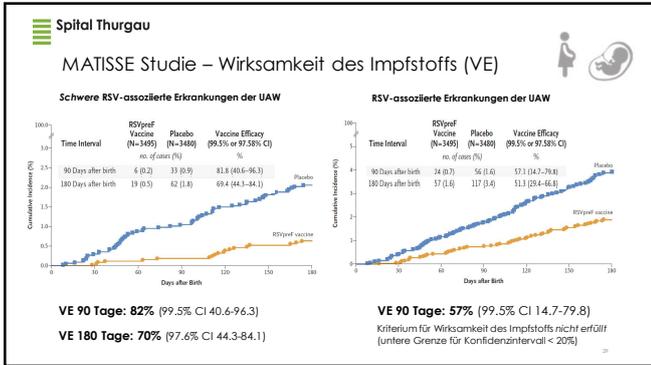
Beispiel: Vaccine efficacy (VE) = 80%

Aussage **B** ist **korrekt**:

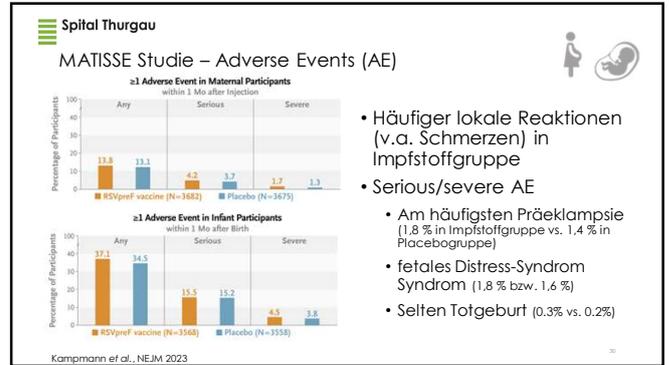
A) ~~Die Impfung wirkt nur in 80% der Fälle~~

B) In der geimpften Population erkranken 80 % weniger Menschen, wenn sie mit dem Virus in Kontakt kommen, als in der ungeimpften Population

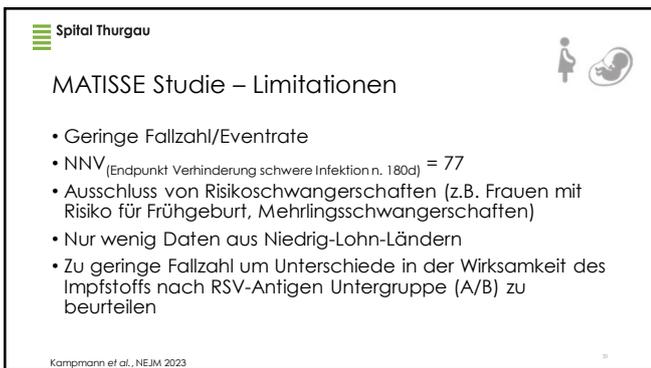
28



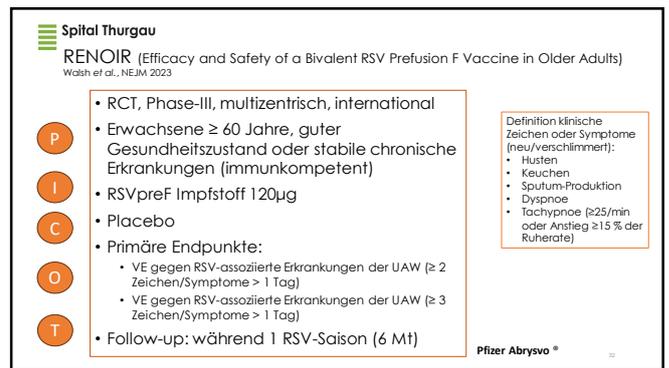
29



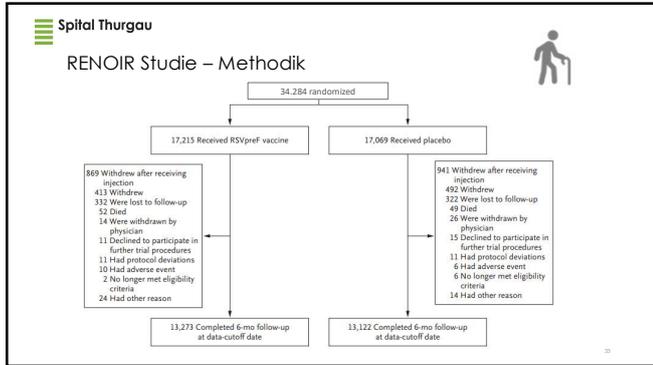
30



31



32

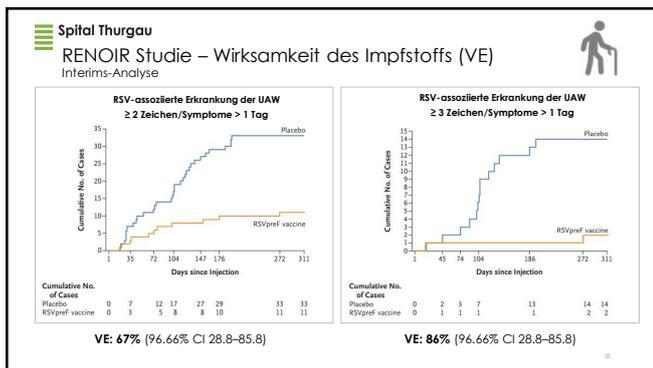


33

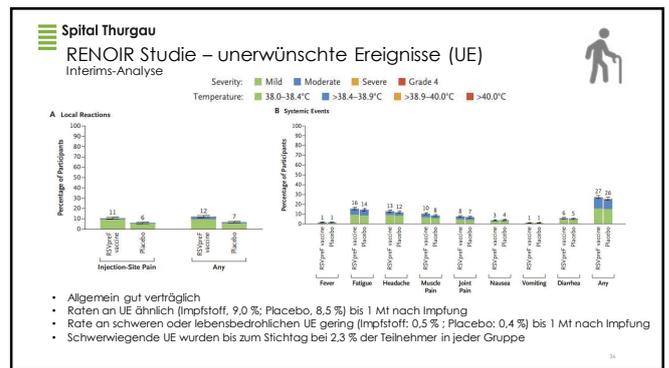
Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants at Baseline (Safety Population).^a

Characteristic	RSVpref Vaccine (N=17,215)	Placebo (N=17,069)	Total (N=34,284)
Age			
Mean — yr	68.3±6.14	68.3±6.18	68.3±6.16
Median (range) — yr	67 (59-95)	67 (60-97)	67 (59-97)
Age group — no. (%)			
65-69 yr†	10,757 (62.5)	10,680 (62.6)	21,437 (62.5)
70-79 yr	5,488 (31.9)	5,431 (31.8)	10,919 (31.8)
≥80 yr	970 (5.6)	958 (5.6)	1,928 (5.6)
Malices — no. (%)			
Male‡	8,800 (51.1)	8,601 (50.4)	17,401 (50.8)
Race or ethnic group — no. (%)‡			
White	13,475 (78.3)	13,360 (78.3)	26,835 (78.3)
Prespecified high-risk condition — no. (%)			
‡1 Prespecified high-risk condition	8,867 (51.5)	8,831 (51.7)	17,698 (51.6)
Current tobacco use	2,642 (15.3)	2,571 (15.1)	5,213 (15.2)
Diabetes	3,224 (18.7)	3,284 (19.2)	6,508 (19.0)
Lung disease§	1,954 (11.4)	2,040 (12.0)	3,994 (11.7)
Heart disease¶	2,221 (12.9)	2,233 (13.1)	4,454 (13.0)
Liver disease	335 (1.9)	329 (1.9)	664 (1.9)
Renal disease	502 (2.9)	459 (2.7)	961 (2.8)
‡1 Chronic cardiopulmonary condition	2,595 (15.1)	2,640 (15.5)	5,235 (15.3)
Asthma	1,541 (9.0)	1,508 (8.8)	3,049 (8.9)
COPD	1,012 (5.9)	1,080 (6.3)	2,092 (6.1)
Congestive heart failure	293 (1.7)	307 (1.8)	600 (1.8)
No prespecified high-risk condition — no. (%)	8,348 (48.5)	8,238 (48.3)	16,586 (48.4)

34



35



36

Spital Thurgau

RENOIR Studie – Limitationen

- Interims-Daten (nur 1 RSV Saison)
- NNV = 1/ARR
 - Verhinderung RSV-Infektion, mind. 2 Symptome = 769
 - Verhinderung RSV-Infektion, mind. 3 Symptome = 1'250
- Ausschluss von Immunsupprimierten
- Unklare Dauer Schutzwirkung (> 1 Saison?)

Walsh et al., NEJM 2023

37

Spital Thurgau

ARESVi-006 Studie – Adjuvanter Präfusion-F Protein Impfstoff

Papi et al., NEJM 2023

RSV OA Vaccine

RSV PreF3 Antigen (120µg) + AS01_e Adjuvant System

AS01 Adjuvant System

Saponin (QS-21)
Monophosphoryl lipid A (MPL)

GSK Arexvy®

- Hohe Serumneutralisations-titer für RSV-A und RSV-B
- Hohe polyfunktionale RSVPreF3-spezifische CD4+ T-Zell-Antworten bei älteren Menschen (ähnlich jungen Erwachsenen nach der Impfung)
- Th1-dominante Reaktion

<https://www.fda.gov/media/165649/download>

38

Spital Thurgau

ARESVi-006 – Adjuvanter Präfusion-F Protein Impfstoff

Papi et al., NEJM 2023

GSK Arexvy®

- RCT, Phase-III, multizentrisch, international
- Erwachsene ≥ 60 Jahre, guter Gesundheitszustand oder stabile chronische Erkrankungen (Immunkompetent)
- RSVpreF Impfstoff 120µg
- Placebo

Endpunkte:

- 1° VE gegen RSV-assoziierte Erkrankungen der UAW
- 2° VE gegen RSV-assoziierte Infektion der UAW, nach:
 - Subtyp (RSV A/B), Alter, Frailty Status
- 2° VE gegen schwere RSV-assoziierte Erkrankung der UAW
- Safety

• Follow-up: Während 1 RSV-Saison (6 Mt)

39

Spital Thurgau

ARESVi-006 Studie – Methodik

Papi et al., NEJM 2023

```

    graph TD
      A[25,040 randomized] --> B[12,447 Received one dose of RSVpreF3 OA vaccine and were included in the exposed population]
      A --> C[12,499 Received one dose of placebo and were included in the exposed population]
      
      B --> B1[12,466 Were included in the modified exposed population]
      B --> B2[12,295 Were included at the database-lock point for the current analysis]
      
      C --> C1[12,494 Were included in the modified exposed population]
      C --> C2[12,107 Were included at the database-lock point for the current analysis]
      
      B -.-> D[372 Were withdrawn: 88 Had adverse event necessitating expedited reporting, 5 Had unreported non-serious adverse event (not related to adverse event), 182 Withdrew consent (not related to adverse event), 17 Moved from trial area, 104 Were lost to follow-up, 16 Had other reason]
      C -.-> E[392 Were withdrawn: 72 Had adverse event necessitating expedited reporting, 6 Had unreported non-serious adverse event (not related to adverse event), 173 Withdrew consent (not related to adverse event), 14 Moved from trial area, 104 Were lost to follow-up, 23 Had other reason]
      
      B -.-> F[1 Was excluded owing to having a confirmed RSV-related acute respiratory infection before day 15 after injection]
      C -.-> G[5 Were excluded owing to having a confirmed RSV-related acute respiratory infection before day 15 after injection]
  
```

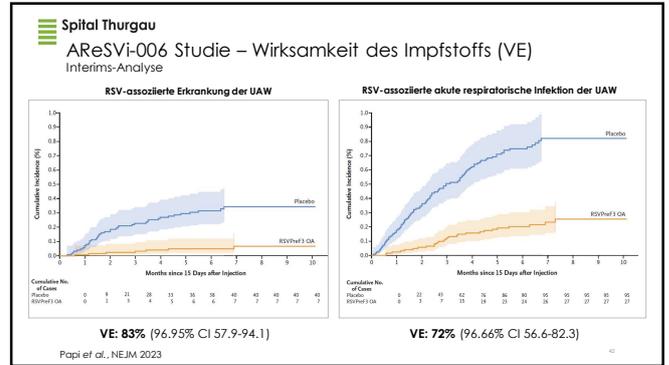
40

Spital Thurgau

Table 1. Characteristics of the Participants at Baseline (Exposed Population).^a

Characteristic	RSVPreF3 OA Group (N=12,467)	Placebo Group (N=12,499)
Age		
Mean — yr	69.5±6.5	69.6±6.4
Distribution — no. (%)		
≥70 yr	5,504 (44.1)	5,519 (44.2)
≥80 yr	1,017 (8.2)	1,028 (8.2)
60–69 yr	6,963 (55.9)	6,980 (55.8)
70–79 yr	4,487 (36.0)	4,491 (35.9)
Female sex — no. (%)	6,488 (52.0)	6,427 (51.4)
Race — no. (%) [†]		
White	9,387 (79.3)	9,932 (79.5)
Type of residence — no. (%)		
Community	12,306 (98.7)	12,351 (98.8)
Long-term care facility	161 (1.3)	148 (1.2)
Frailty status — no. (%) [‡]		
Frail	189 (1.5)	177 (1.4)
Pre frail	4,793 (38.4)	4,781 (38.3)
Coexisting conditions of interest — no. (%)		
Any preexisting condition	4,937 (39.6)	4,864 (38.9)
Cardiorespiratory preexisting condition	2,496 (20.0)	2,422 (19.4)

41



42

Spital Thurgau

AResVi-006 Studie – unerwünschte Ereignisse (UE)
Interims-Analyse

Table 3. Solicited and Unsolicited Adverse Events after Receipt of a Single Dose of the RSVPreF3 OA Vaccine or Placebo.^a

Event	RSVPreF3 OA Group		Placebo Group	
	Participants no.	Incidence (95% CI) %	Participants no.	Incidence (95% CI) %
Solicited safety population	879		878	
Solicited reactions Bis Tag 4 nach Impfung				
Any solicited reaction	632	71.9 (68.8–74.9)	245	27.9 (25.0–31.0)
Any grade 3 solicited reaction	36	4.1 (2.9–5.6)	8	0.9 (0.4–1.8)
Solicited injection-site reactions				
Pain	535	60.9 (57.5–64.1)	81 [†]	9.3 (7.4–11.4)
Erythema	66	7.5 (5.9–9.5)	7 [†]	0.8 (0.3–1.6)
Swelling	48	5.5 (4.1–7.2)	5 [†]	0.6 (0.2–1.3)
Solicited systemic reactions				
Fever [‡]	18	2.0 (1.2–3.2)	3	0.3 (0.1–1.0)
Headache	239	27.2 (24.3–30.3)	111	12.6 (10.5–15.0)
Fatigue	295	33.6 (30.4–36.8)	141	16.1 (13.7–18.7)
Myalgia	254	28.9 (25.9–32.0)	72	8.2 (6.5–10.2)

Papji et al., NEJM 2023

43

Spital Thurgau

AResVi-006 Studie – unerwünschte Ereignisse (UE)
Interims-Analyse

Table 3. Solicited and Unsolicited Adverse Events after Receipt of a Single Dose of the RSVPreF3 OA Vaccine or Placebo.^a

Event	RSVPreF3 OA Group		Placebo Group	
	Participants no.	Incidence (95% CI) %	Participants no.	Incidence (95% CI) %
Exposed population	12,467		12,499	
Unsolicited adverse events [‡] Bis Tag 30 nach Impfung				
Any adverse event	4,117	33.0 (32.2–33.9)	2,229	17.8 (17.2–18.5)
Any grade 3 adverse event	246	2.0 (1.7–2.2)	158	1.3 (1.1–1.5)
Adverse event related to vaccine or placebo	3,105	24.9 (24.1–25.7)	731	5.8 (5.4–6.3)
Grade 3 adverse event related to vaccine or placebo	112	0.9 (0.7–1.1)	25	0.2 (0.1–0.3)

Papji et al., NEJM 2023

44

Spital Thurgau

AResVi-006 Studie – Limitationen

- nur 1 RSV-Saison
- Nur wenige Teilnehmende > 80 Jahre
- Ausschluss von Immunsupprimierten
- Seltene unerwünschte Wirkungen nicht detektierbar
- Beeinflussung durch COVID-19 Pandemie mit verschobener RSV-Saison
- Unklare Dauer Schutzwirkung (> 1 Saison?)

Papli et al., NEJM 2023

45

Spital Thurgau

AResVi-006 Studie Follow-up

Clinical Infectious Diseases MAJOR ARTICLE AIDS hivma OXFORD

Efficacy and Safety of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Vaccine (RSVPreF3 OA) in Older Adults Over 2 RSV Seasons +/- re-vaccination n. 1 Jahr

Arexvy GSK

46

Spital Thurgau

Zusätzliche Erkenntnisse Arexvy GSK

Wirksamkeit gegen RSV-Erkrankung und RSV-Infektion bei Patienten > 60 Jahre

- Anhaltende Wirksamkeit einer einzelnen RSV-Impfung auch bei älteren Personen und Komorbiditäten
- 2. Impfung nach 1 Jahr bringt keinen Vorteil

Unerwünschte Ereignisse/Effekt

- Auch über 18 Monate follow-Up akzeptables Sicherheitsprofil

47

Spital Thurgau

VE und Number needed to Vaccinate:

GSK Arexvy® :	VE	NNV
• RSV-ass. untere Atemwegserkrankung (40 vs. 7):	82.6%	NNV = 378
• RSV-ass. akute Atemwegsinfektion (26 vs. 95):	71.7%	NNV = 183
• RSV-ass. schwere untere Atemwegsinfektion (1 vs. 17):	94.1%	NNV = 780
• Pfizer Abrysvo® :		
• RSV-ass. untere Atemwegsinfektion, 3 Symptome (14 vs. 2):	85.7%	NNV = 1250
• RSV-ass. untere Atemwegsinfektion, 2 Symptome (33 vs. 11):	66.7%	NNV = 750
• RSV-ass. akute Atemwegsinfektion (58 vs. 22):	62.7%	NNV = 455

Unter kontrollierten Bedingungen & ungenügender statistischer Power um «wirklich relevante» Endpunkte wie RSV-assozierte Hospitalisierung zu evaluieren

ARR = Anzahl Fälle/Placebo – Anzahl Fälle/Geimpfte; NNV=1/ARR

48

Spital Thurgau

Respiratory syncytial virus (RSV) vaccine effectiveness against RSV-associated hospitalisations and emergency department encounters among adults aged 60 years and older in the USA, October, 2023, to March, 2024: a test-negative design analysis

Amanda B Payne, Janet A Watts, Patrick K Mitchell, Kristin Dazcomb, Stephanie A Irving, Nicola P Kikin, Shazai J Grannis, Teon C Ong, Sarah W Bell, Madini B D'Souza, Karthi Natangian, Timona Sheffeld, Daniel Brink, Julia Kivler, Allison L Nalawaty, Padma Koppala, Bruce Freeman, Ousemy Zeeb, Julius Timbal, Kristin Goddard, Brian J Dixon, William F Fudat, Colin Rogerson, Katie S Allen, Sachina Rao, David Mayer, Michelle Barron, Sarah E Reese, Elizabeth A K Rowley, Morgan Naydowski, Allison Awrich Ciesla, Josephine Mak, Emily L Reeves, Onobosho O Akinsete, Charlene E McEvoy, Inb J Essien, Mark W Tenforde, Katherine E Fleming-Dutra, Ruth Link-Gelles

Lancet 2024; 404: 1547–59 (October 19)

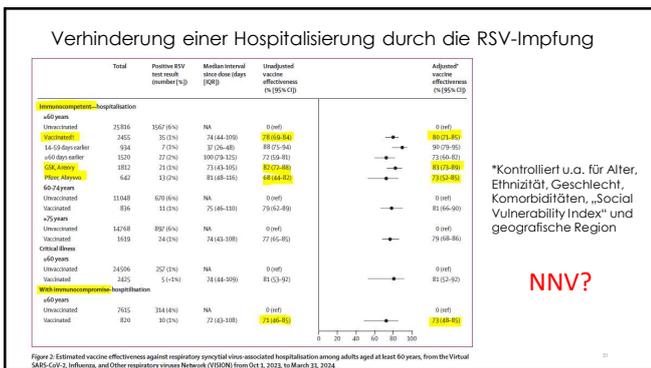
49

Spital Thurgau

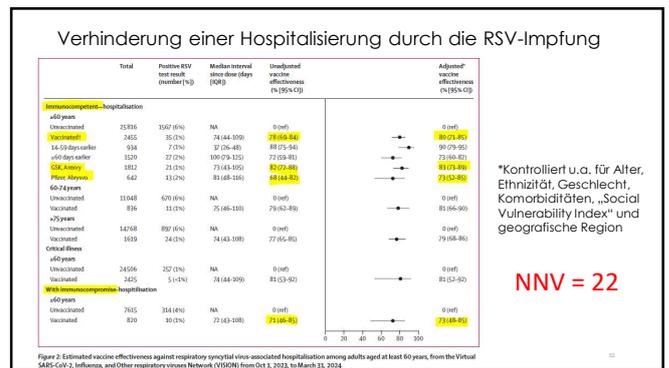
Methodik

- Multizentrische Kohorten-Studie, USA
- «test-negative design» Fallkontrollstudie
- Einschluss: Erwachsene ≥ 60 Jahre mit Hospitalisierung > 24h oder Präsentation auf Notfall
- Fälle: RSV-ähnliche Erkrankung und Ag/RSV-PCR positiv
- Kontrolle: RSV-ähnliche Erkrankung und Ag/RSV-PCR negativ
- Exposition: RSV-Impfung nach Zulassung (Arevxy oder Abrysvo)

50



51



52

Stärken der Studie

- Grosse Studienpopulation für Untersuchung eines «relevanten» Endpunktes
- Unterschiedliche geographische Regionen mit Daten von total 230 Spitälern
- Berücksichtigung von Immunsupprimierten
- Kontrolle für diverse Confounder
- Sensitivitätsanalysen für Subgruppen

53

53

Limitationen der Studie

- Mögliche Missklassifikation beim Impfstatus (fehlende Dokumentation)
 - Eher Unterschätzung der vaccine effectiveness
- Untersucher-abhängige Testung
- Mögliche Missklassifikation des RSV-Status (falsch positive Ag-Tests)
 - Sensitivitätsanalyse ohne Ag-Tests mit ähnlichem Ergebnis

54

54

Fazit

- «real-world» Impfstoff Wirksamkeit sehr ähnlich wie in RCTs
- Gleiche Wirksamkeit in verschiedenen Alterskategorien (60-74 Jahre vs. ≥ 75 Jahre)
- Wirksamkeit bei Immunsupprimierten nur geringfügig tiefer (73% vs. 80%)
- Noch ungenügend untersucht:
 - Seltene potenzielle Nebenwirkungen
 - Begrenzte Daten zu Dauer des Impfschutzes

55

55

Und jetzt?

- Nirsevimab (Beyfortus)
 - zugelassen und von EKIF / BAG empfohlen
- Arexvy® und Abrysvo®
 - Swissmedic Zulassung vorhanden
 - Bei EKIF in Vernehmlassung, Empfehlung für Anfang 2025 erwartet
 - Real-World Daten relativ überzeugend

56

56