



**Karolinska
Institutet**

RSV-vacciner

SK-kurs Umeå maj 2024

Helena Hervius Askling

Överläkare och docent Infektionssjukdomar

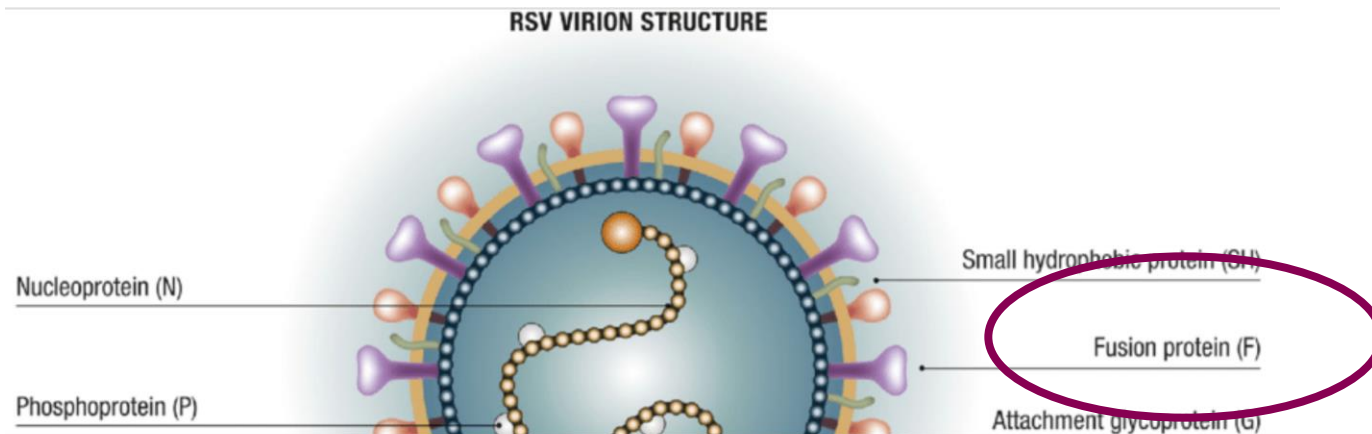
Akademiskt Specialistcentrum/SLSO, Region Stockholm

Institutionen för medicin, Solna, Karolinska Institutet

Expertkoordinator för infektionssjukdomar och beredskap, Centrum för hälsokriser, Karolinska Institutet

RSV

- Paramyxovirus-familjen, RNA-virus, subgrupper A och B.
- Två centrala ytantigen: glykoprotein F och G.
 - F proteinet relativt stabilt mellan stammar
- Viruspartiklarna inaktiveras lätt av desinfektionsmedel och tvål



RSV-infektion är en barnsjukdom

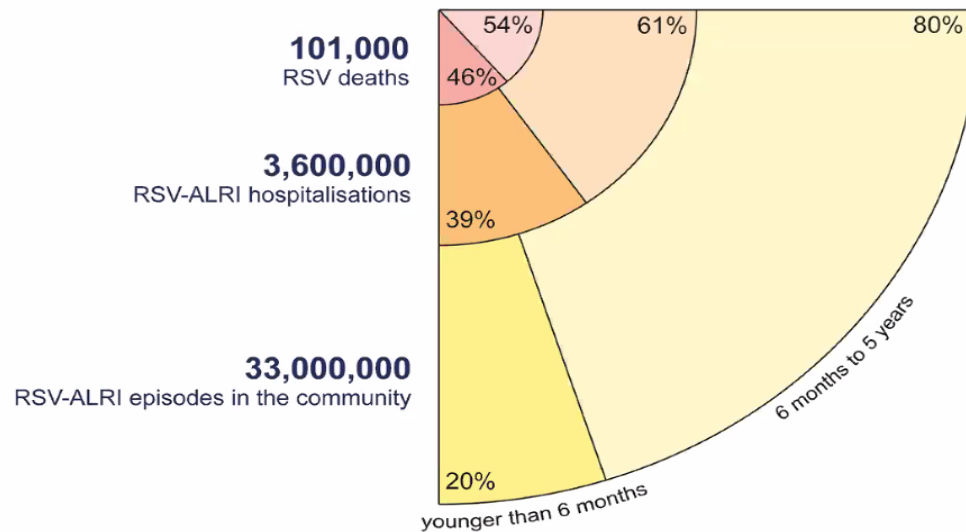
- **Vanligaste orsaken till nedre luftvägsinfektion hos barn < 1 år.**
- Incidens 2018-2019 : 600 fall/100 000 barn
- 1–2 % av behöver sjukhusvård av dessa 10-15 % IVA-vård
- **”Alla” 2-åringar har RSV-antikroppar = genomgången infektion** (utom under pandemin!).
- **Infektion ger inte immunitet**
- **Sprids med luftvägssekret** vid nära personkontakt eller kontakt med kontaminerade föremål.



RSV – framförallt en spädbarnssjukdom

Global disease burden of RSV in children under 5 years

Greater burden of severe disease and death in children under 6 months



Global disease burden of RSV in children under 5 years

WHO [Strategic Advisory Group of Experts on Immunization \(SAGE\)](#)
October 2022

En del äldre vuxna har hög risk att få svår RSV-pneumoni

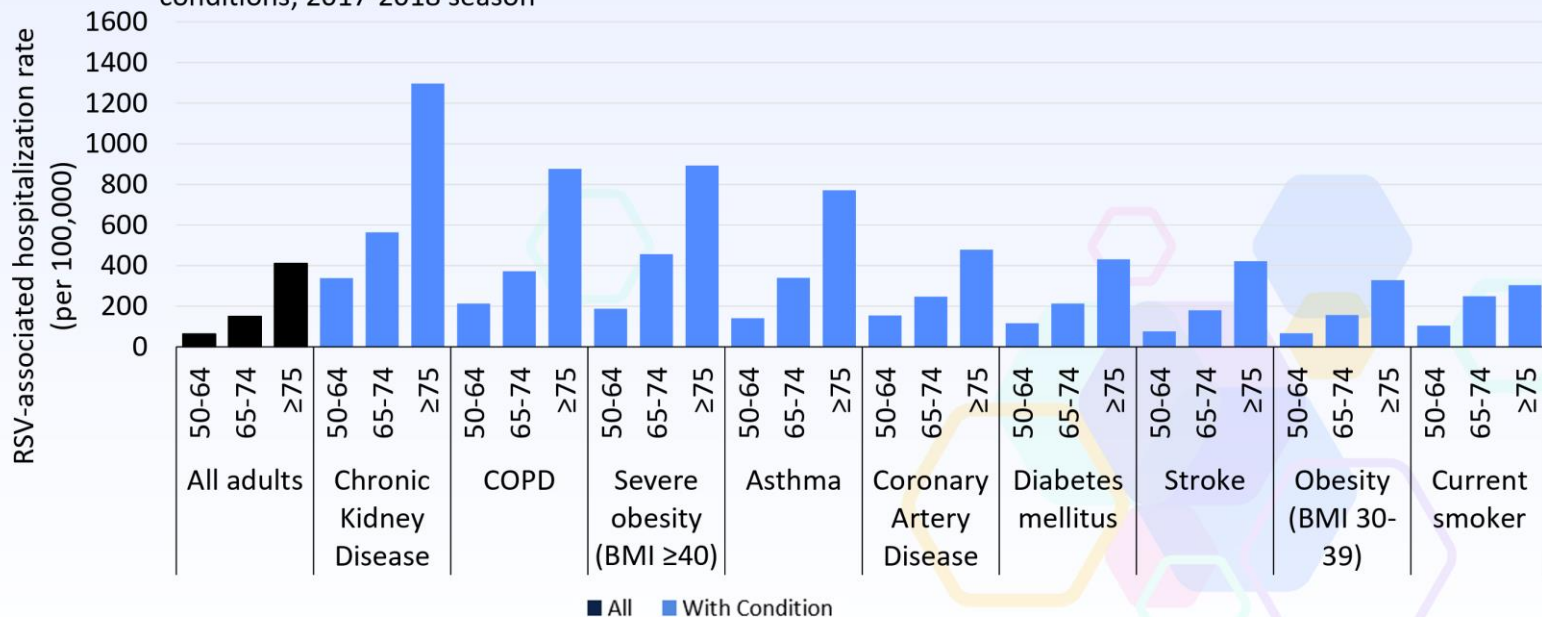
- **Hög ålder >75år**
- **Vissa underliggande sjukdomar** (till exempel njursvikt, KOL lungtransplanterade)
- **Sekundär bakteriell pneumoni** hos ca 10 %



Ålder över 75 är den största riskfaktorn för RSV-orsakad sjukhusvård. USA RSV-NET, 12 stater, 8,6% av USAs befolkning. Presentation från vaccinexpertgrupp ACIP Februari 2024 [03-RSV-Adults-Woodruff-508.pdf \(cdc.gov\)](https://www.cdc.gov/media/releases/2024/s03-RSV-Adults-Woodruff-508.pdf)

RSV-Associated Hospitalization Rates by Chronic Condition and Age Group

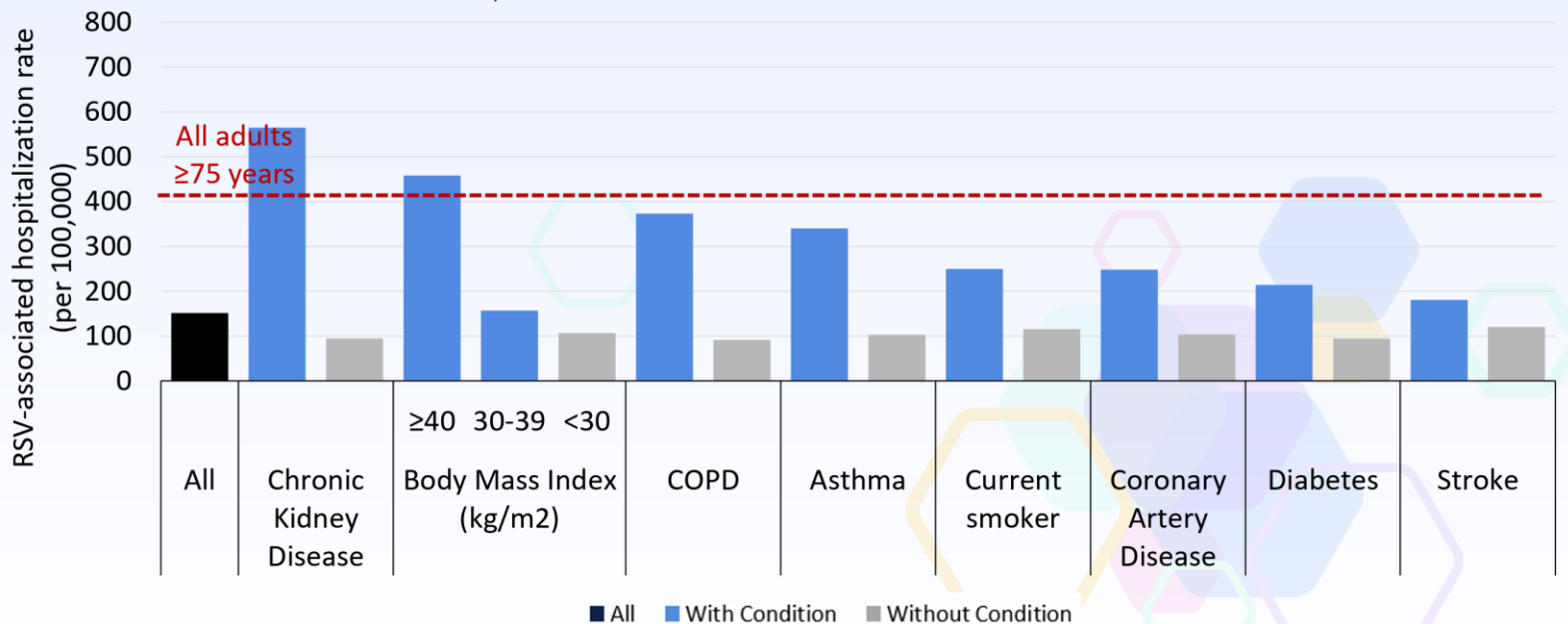
RSV-associated hospitalization rates among community-dwelling adults aged ≥ 50 years with chronic medical conditions, 2017-2018 season



Ålder över 75 är den största riskfaktorn för RSV-orsakad sjukhusvård. USA RSV-NET, 12 stater, 8,6% av USAs befolkning. Presentation från vaccinexpertgrupp ACIP Februari 2024 [03-RSV-Adults-Woodruff-508.pdf \(cdc.gov\)](https://www.cdc.gov/03-RSV-Adults-Woodruff-508.pdf)

Adults Aged 65-74 Years

RSV-associated hospitalization rates among community-dwelling adults aged 65-74 years with and without chronic medical conditions, 2017-2018 surveillance season



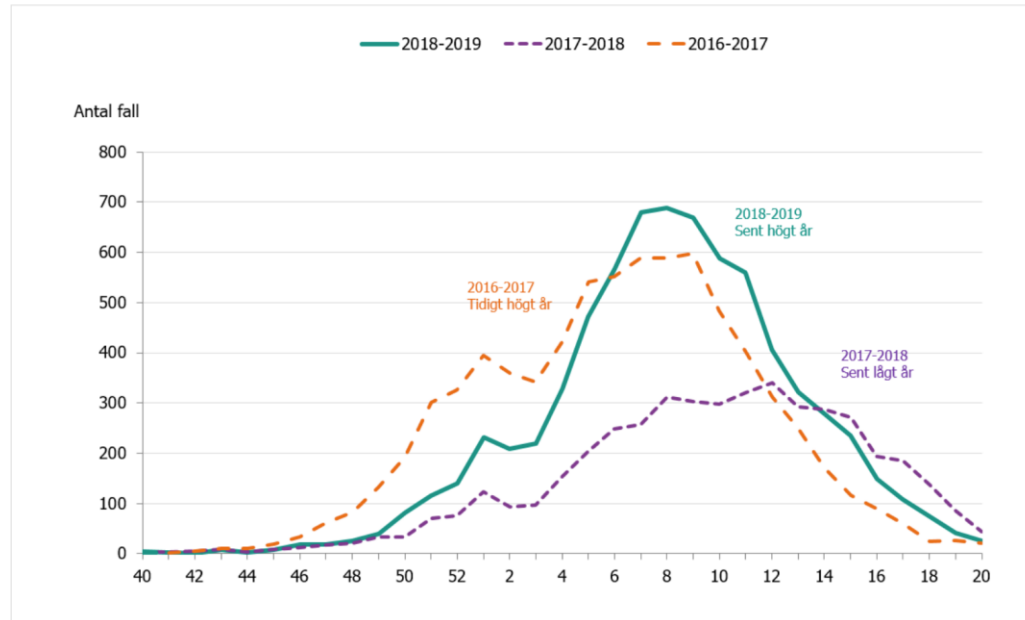
RSV andra riskgrupper-kraftig immunsuppression

- **Kraftigt immunsupprimerade**
 - Risk för nedre luftvägsinfektion ökar med sjunkande lymfocytal
 - **Ca 50% av stamcellstransplanterade patienter med lymfocytopeni $< 0.1 \times 10^9/\text{mL}$ utvecklar RSV-pneumoni**
-

RSV-epidemiologi

RS-år och "inte RS-år": epidemier med 2 eller 3 års mellanrum

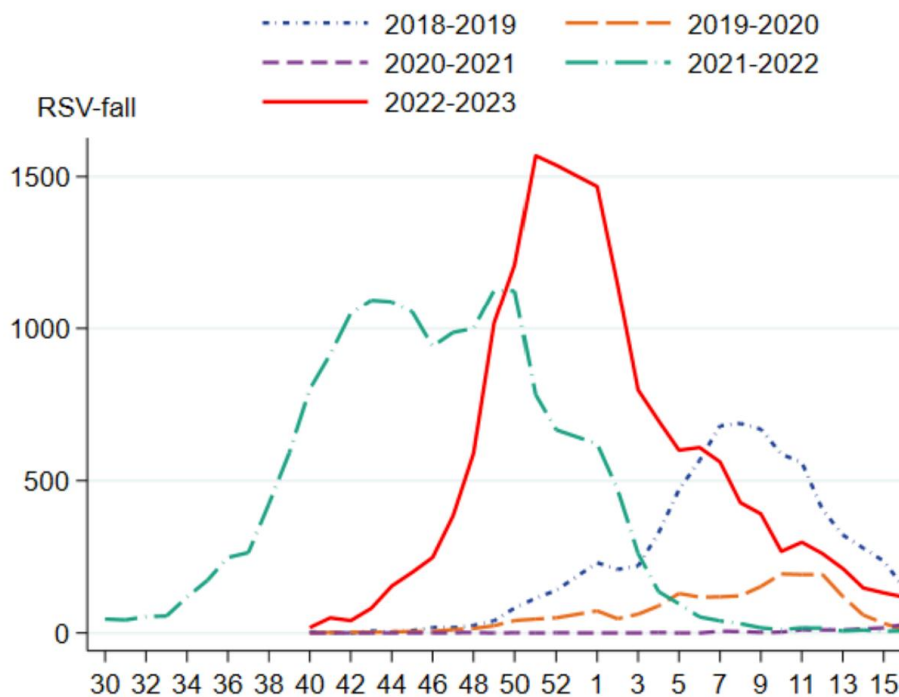
Figur 1. Antal laboratorieverifierade fall av RSV säsongerna 2016–2017 till 2018–2019.



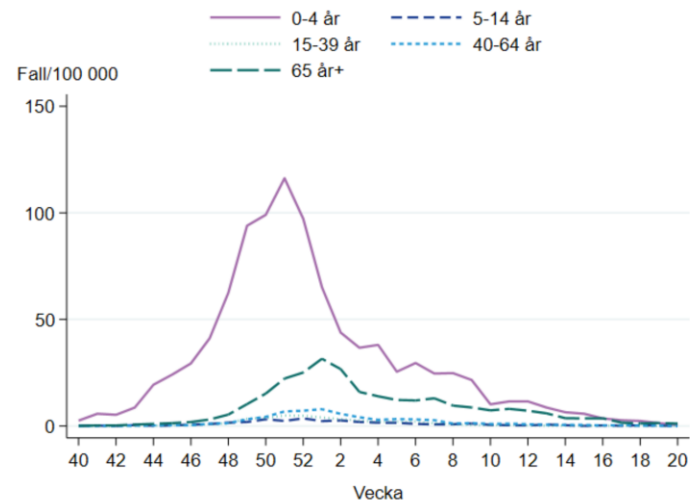
Kraftig ökning efter pandemiåren-barn

FoHM RS säsongrapport 2022/23

Figur 1a. Antal rapporterade fall av RS-virus säsongerna 2018–2019 till 2022–2023.

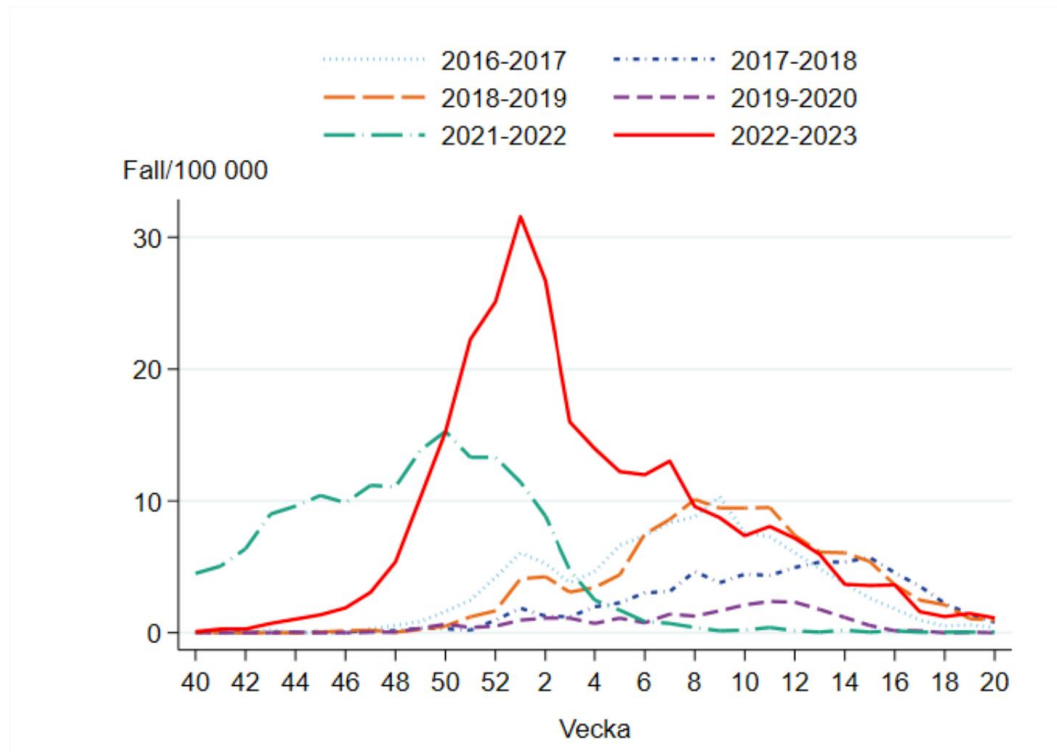


Figur 2a. Antal rapporterade fall av RS-virus per 100 000 invånare per åldersgrupp vecka 40, 2022 till vecka 20 2023.



Kraftig ökning efter pandemiåren-äldre

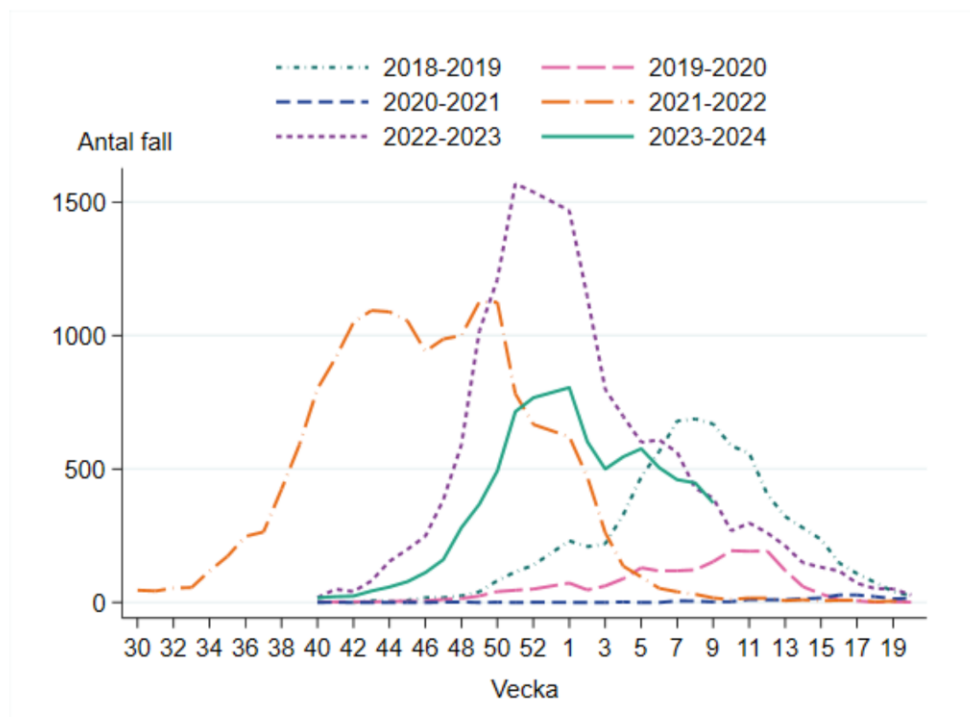
Figur 2e. Antal rapporterade fall av RS-virus per 100 000 invånare bland personer 65 år och äldre, från säsongen 2016–2017 till 2022–2023. Säsong 2020–2021 finns ej med i grafen på grund av att lågt antal fall rapporterades.



RSV-säsongen är mildare i år

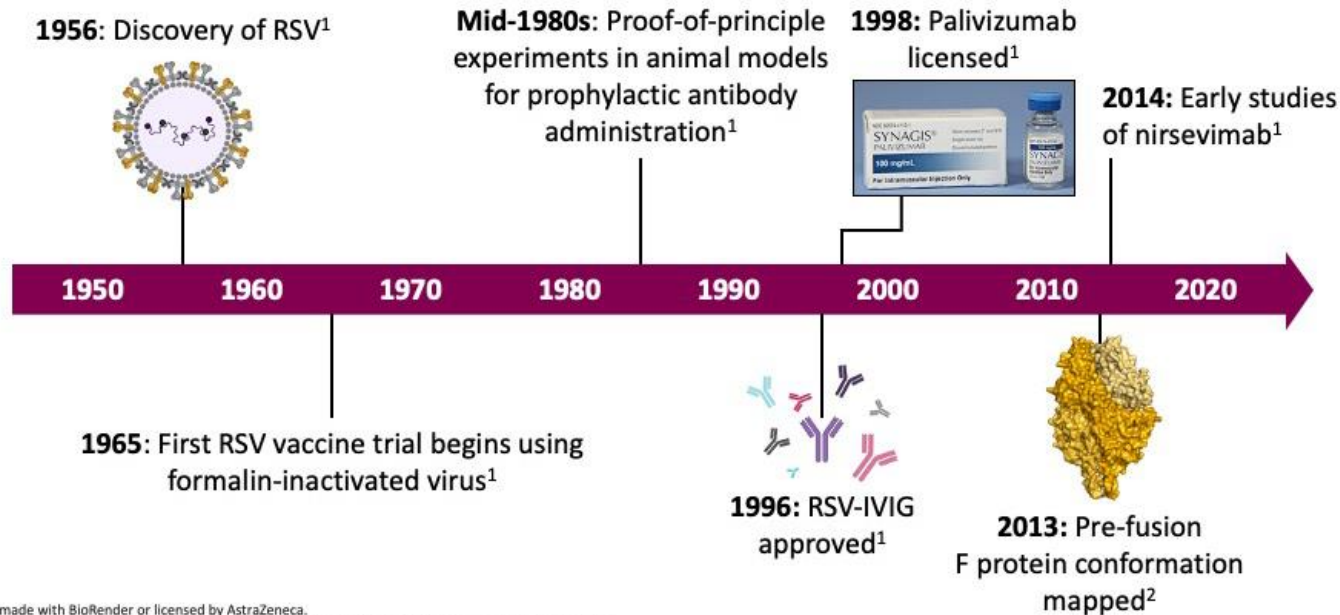
FoHM Veckorapport RS-virus 240307

Figur 1a. Antal rapporterade fall av RS-virus från säsong 2018–2019 till aktuell vecka säsong 2023–2024.



Utvecklingen av RSV-vaccin har pågått i 60 år

Long Road to Effective RSV Prevention Strategy for All Infants

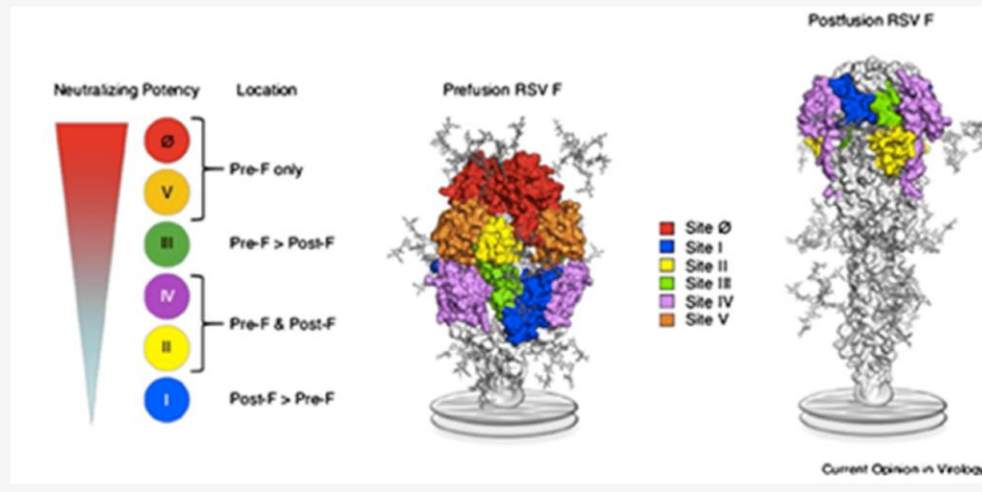


Images made with BioRender or licensed by AstraZeneca.

1. Villafana T, et al. *Expert Rev Vaccines*. 2017;16(7):1-13; 2. McLellan JS, et al. *Science*. 2013;342:592-598

Upptäckt av pre-fusionsproteinet centralt för ett immunogent vaccin

Figure 1. Locations of 6 antigenic sites on the prefusion (left) and postfusion (right) structures of RSV F glycoprotein and their neutralizing potencies. Reprinted by permission from Springer Nature. Clin Microbiol & Infect Dis. Human respiratory syncytial virus: pathogenesis, immune responses, and current vaccine approaches. Taleb, et al., 2018 [11]. copyright permission from Springer.



Ananworanich J, Heaton PM Bringing Preventive RSV Monoclonal Antibodies to Infants in Low- and Middle-Income Countries: Challenges and Opportunities. Vaccines 2021

RSV-vaccin 2 nyligen godkända 2023

- **Arexvy (GSK)** Äldre vuxna
- **Abrysvo (Pfizer)** Gravida *och* äldre vuxna

Beyfortus (Sanofi) monoklonal antikropp tidigare godkänt, en dos vid säsongstart till spädbarn

Arexvy (GSK) till äldre (60+)

- Recombinant framställt glykoprotein F i pre-fusionskonformationen = RSVPreF3, en serotyp
- Adjuvans (AS01, såpträdsbark) samma som i Shingrix, halva mängden
- En dos 0,5ml i.m
- Samadministration med influensavaccin i standarddos ok

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults

A. Papi, M.G. Ison, J.M. Langley, D.-G. Lee, I. Leroux-Roels, F. Martinon-Torres, T.F. Schwarz, R.N. van Zyl-Smit, L. Campora, N. Dezutter, N. de Schrevel, L. Fissette, M.-P. David, M. Van der Wielen, L. Kostanyan, and V. Hulstström, for the AReSVI-006 Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

Respiratory syncytial virus (RSV) is an important cause of acute respiratory infection, lower respiratory tract disease, clinical complications, and death in older adults. There is currently no licensed vaccine against RSV infection.

METHODS

In an ongoing, international, placebo-controlled, phase 3 trial, we randomly assigned, in a 1:1 ratio, adults 60 years of age or older to receive a single dose of an AS01₁-adjuvanted RSV prefusion F protein-based candidate vaccine (RSVPreF3 OA) or placebo before the RSV season. The primary objective was to show vaccine ef-

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Dr. Hulstström can be contacted at veronica.x.hulstrom@gsk.com or at GSK, Ave. Fleming 20, 1300 Wavre, Belgium.

*A list of the members of the Adult Respiratory Syncytial Virus (AReSVI-006) Study Group is provided in the Supplementary Appendix, available at NEJM.org.

Fas 3 studie som ligger till grund för godkännandet av Arexvy (GSK) till äldre (60+)

- Placebokontrollerad fas III-studie på vuxna i åldern ≥ 60 år, 24 000 individer (hälften placebo)
 - Vaccineffekten mot fall av RSV-A- 7 associerad nedre luftvägssjukdom och fall av RSV-B-associerad nedre luftvägssjukdom var 84,6 % (95 % KI [32,1-98,3]) respektive 80,9 % (95 % KI [49,4-94,3]).
 - Ej bedömbart resultat (få deltagare) på 80år+
 - Inga allvarliga biverkningar
 - Uppföljningsdata 2 säsonger: Vaccineffekt ca 67-74% skydd mot nedre luftvägsinfektion
-

Abrysvo (Pfizer)

- Två rekombinant stabiliserade RSV prefusion F-antigen (RSV-A and RSV-B)
 - Bildar prefusion F-protein antikroppar
-

Fas 3 studie som ligger till grund för godkännandet av Abrysvo (Pfizer) till äldre

- Fas 3-studie: drygt 18 000 personer 60 år+ fick vaccin och lika många placebo
- Vaccineffekt (VE): RSV-luftvägssjukdom acute respiratory illness 22 i vaccingrupp (2.38/1000 personår) jämfört med 58 i placebogrupp (6.30/1000 personår) = 62.1% (95% CI, 37.1- 77.9)
- Ej bedömbart i de äldsta åldersgrupperna
- Inga allvarliga biverkningar
- Uppföljning preliminärt 77% vaccineffekt säsong 2

THE NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE

ORIGINAL ARTICLE

Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults

E. E. Walsh, G. Pérez Marc, A. M. Zareba, A. R. Falsey, Q. Jiang, M. Patton, F. P. Polack, C. Liang, P. A. Dorelli, C. Liang, M. Ramez, Y. Fukushima, N. Husser, L. J. Bont, J. Cardona, E. DeHaan, G. Castillo Villa, M. Ingilizova, D. Eiras, T. Mikati, R. N. Shah, K. Schneider, D. Cooper, K. Koury, M.-M. Lino, A. S. Anderson, K. U. Jansen, K. A. Swanson, A. Gurtman, W. C. Gruber, and B. Schmole-Thomas, for the RENDOR Clinical Trial Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

Respiratory syncytial virus (RSV) infection causes considerable illness in older adults. The efficacy and safety of an investigational bivalent RSV prefusion F protein-based (RSVpreF) vaccine in this population are unknown.

METHODS

In this ongoing, phase 3 trial, we randomly assigned, in a 1:1 ratio, adults (≥60 years of age) to receive a single intramuscular injection of RSVpreF vaccine at a dose of 120 μg (RSV subgroups A and B, 60 μg each) or placebo. The two primary end points were vaccine efficacy against seasonal RSV-associated lower respiratory tract illness with at least two or at least three signs or symptoms. The secondary end point was vaccine efficacy against RSV-associated acute respiratory illness.

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Appendix. Dr. Gurtman can be contacted at alejandra.gurtman@pfizer.com or at Vaccine Research and Development, Pfizer, 401 N. Middletown Rd., Pearl River, NY 10965.

*The members of the RENDOR Clinical Trial Group are listed in the Supplementary Appendix, available at ngm.org.

Dr. Walsh and Pérez Marc contributed equally to this article.

Uppföljning av biverkningar i USA (FDA) signal men ej bekräftat samband om Guillan-Barré syndrom (GBS) efter vaccination till äldre

<https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-02-28-29/06-RSV-Adults-Lloyd--508.pdf>

Results

Incidence Rate Ratio (IRR) and 95% Confidence Interval (CI) of GBS Following an RSV vaccination, stratified by age group and sex



RSV Vaccine Exposure	Age Group (years)	Sex	Eligible Vaccines	Observed Events	Incidence Rate Ratio (IRR)	IRR 95% Confidence Interval (CI)
RSVPreF	Overall	Overall	682,267	13	6.9	(3.7, 11.9)
RSVPreF	65-74	Male	141,269	<11	5.8	(1.2, 17.0)
RSVPreF	75-84	Male	121,913	<11	8.5	(2.3, 21.8)
RSVPreF	85+	Male	28,091	<11	13.3	(0.3, 74.2)
RSVPreF	65-74	Female	191,409	<11	4.9	(0.6, 17.8)
RSVPreF	75-84	Female	154,152	<11	8.5	(1.8, 24.7)
RSVPreF	85+	Female	45,433	<11	-	--
RSVPreF3+AS01	Overall	Overall	1,379,335	<11	2.8	(1.3, 5.1)
RSVPreF3+AS01	65-74	Male	287,780	<11	2.0	(0.2, 7.2)
RSVPreF3+AS01	75-84	Male	246,852	<11	3.3	(0.7, 9.6)
RSVPreF3+AS01	85+	Male	55,292	<11	-	--
RSVPreF3+AS01	65-74	Female	394,413	<11	3.8	(0.8, 11.0)
RSVPreF3+AS01	75-84	Female	310,546	<11	2.9	(0.4, 10.6)
RSVPreF3+AS01	85+	Female	84,452	<11	-	--

Summary

- A total of **2,061,602** RSV vaccine doses were observed
 - RSVPreF: 682,267 doses
 - RSVPreF3+AS01: 1,379,335 doses
- GBS was observed for both vaccines post-RSV vaccination
 - RSVPreF: 13 cases
 - RSVPreF3+AS01: <11 cases
- An elevated IRR was observed for GBS following RSV vaccination
 - RSVPreF: 6.9 (95% CI: 3.7, 11.9)
 - RSVPreF3+AS01: 2.8 (95% CI: 1.3, 5.1)
- Also observed was elevated risk by age groups and sex, but the number of cases were small by subgroups (<5)

Red font indicates statistically significant elevation in GBS risk.

Folkhälsomyndighetens rekommendationer om RSV-vaccin september 2023

Personer från 75 år rekommenderas vaccination mot RS-virus

[Lyssna](#) | 

Publicerad: 21 september 2023

Kategori: Nyhet

Nyligen har två vacciner mot RS-virus godkänts för personer som är 60 år och äldre. Folkhälsomyndigheten rekommenderar nu vaccination till personer som är 75 år och äldre, och till personer från 60 år inom vissa riskgrupper.

FoHM rekommendationer om RSV-vaccin

(men följer inte med kostnadsfrihet, beslut kan tas på regionnivå)

Till personer över 75 år och från 60 år med följande sjukdomar, diagnoser eller tillstånd:

- kronisk hjärt-kärlsjukdom, inklusive stroke och exklusive personer med hypertoni
 - kronisk lungsjukdom, såsom KOL och svår eller instabil astma
 - andra diagnoser eller tillstånd som leder till nedsatt lungfunktion eller försämrad hostkraft och sekretstagnation (extrem fetma, neuromuskulära sjukdomar eller en flerfunktionsnedsättning)
 - kronisk lever- eller njursvikt
 - diabetes mellitus typ 1 och 2
 - tillstånd som innebär kraftigt nedsatt immunförsvar på grund av sjukdom eller behandling
 - sköra personer som behöver hjälp med aktiviteter i dagliga livet av hemtjänst, SÄBO eller liknande.
-

Fas 3 studie som ligger till grund för godkännandet av Abrysvo (Pfizer) till gravida

- Fas 3-studie: Drygt 7000 gravida vecka 24-36 (hälften placebo).
- Vaccineffektivitet: Svår luftvägsinfektion (sökte vård) inom 90 dagar efter födseln hos 6 barn i vaccingruppen och 33 barn i placebogruppen 81.8% (99.5% CI, 40.6- 96.3)
- Inga allvarliga biverkningar

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 20, 2023

VOL. 388 NO. 16

Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants

B. Kampmann, S.A. Madhi, I. Munjal, E.A.F. Simões, B.A. Pahud, C. Llapur, J. Baker, G. Pérez Marc, D. Radley, E. Shittu, J. Glanternik, H. Snaggs, J. Baber, P. Zachariah, S.L. Barnabas, M. Fausett, T. Adam, N. Perreras, M.A. Van Houten, A. Kantele, L.-M. Huang, L.J. Bont, T. Otsuki, S.L. Vargas, J. Gullam, B. Tapiero, R.T. Stein, F.P. Polack, H.J. Zar, N.B. Staerke, M. Duron Padilla, P.C. Richmond, K. Koury, K. Schneider, E.V. Kalinina, D. Cooper, K.U. Jansen, A.S. Anderson, K.A. Swanson, W.C. Gruber, and A. Gurtman, for the MATISSE Study Group*

ABSTRACT

BACKGROUND

Whether vaccination during pregnancy could reduce the burden of respiratory syncytial virus (RSV)-associated lower respiratory tract illness in newborns and

The authors' full names, academic degrees, and affiliations are listed in the Ap-

RSV-vaccination till gravida?

- Ingen nationell rekommendation än
- Vaccinet finns att köpa på vaccinationsmottagningar ca 2000kr/dos



Hur ska gravida rekommenderas vaccin i väntan på vägledning från Folkhälsomyndigheten?

Region Stockholm



[Start/](#) [Behandling/](#) [Expertgruppsutlåtanden/](#) [Vaccinationer/](#) Vaccination för vuxna och riskgrupper

Vaccination för vuxna och riskgrupper

Ett RS-virusvaccin (Abrysvo) finns godkänt av Läkemedelsverket sedan 2023 för gravida i graviditetsvecka 24–36. Nationella rekommendationer från Folkhälsomyndigheten saknas, och Region Stockholms expertgrupp för vaccinationer har inte någon rekommendation om vaccinet. Om vaccinet ges föreslås administration med en dos vaccin i graviditetsvecka 30–36 för optimalt antikroppsskydd hos fullgånget spädbarn. Detta vaccin betalas av individen.

Vilka data saknar vi avseende RSV-vaccinerna?

- Effekt och säkerhet hos de allra äldsta
 - Effekt och säkerhet för immunsupprimerade (studier på lung- och njurtransplanterade, stamcellstransplanterade samt barn med riskfaktorer pågår)
 - Behov av boosterdos?
 - Uppföljning av biverkningar sedan godkännandet 2023
 - Hälsoekonomi : vem ska rekommenderas på populationsnivå?
-

Min rekommendation

- Rekommenderas till patienter över 60 år med hög risk för svår RSV enligt FoHM t.ex hjärtsjukdom, njursvikt, kraftig övervikt, KOL
 - Till alla över 75 år enligt FoHM rekommendation, men starkare rekommendation om underliggande sjukdomar
 - Gravida som vill vaccineras rekommenderas vaccination efter vecka 30 för optimalt skydd hos fullgånget barn
-

Min förhoppning

- Att Folkhälsomyndigheten ska ta ställning angående rekommendation för gravida
 - Att RSV-vacciner (och alla andra vacciner!) ska registreras i ett nationellt register så vi kan följa upp epidemiologi, säkerhet och effekt på ett adekvat sätt
-

Framtid?



The NEW ENGLAND
JOURNAL of MEDICINE

SPECIALTIES ▾ TOPICS ▾ MULTIMEDIA ▾ CURRENT ISSUE ▾ LEARNING/CME ▾ AUTHOR CENTER PUBLICATIONS ▾

ORIGINAL ARTICLE



Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults

Authors: Eleanor Wilson, M.D., Jaya Goswami, M.D., Abdullah H. Baqui, M.D., Gonzalo Perez-Marc, M.D., Khalequ Zaman, M.B., B.S., Ph.D., Jorge Study Group* [Author Info & Affiliations](#)

Published December 13, 2023 | N Engl J Med 2023;389:2233-2244 | I

Articles

Long-term efficacy and immunogenicity of Ad26.RSV.preF-RSV preF protein vaccine (CYPRESS): a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study



*Ann R Falsey, Tessa Hasman, Arangassery Rosemary Bastian, Sjouke Vandenberghe, Eric K H Chan, Macaya Douoguih, Esther Heijnen, Christy A Comeaux, Benoit Callendret, on behalf of the CYPRESS investigators**

Summary

Background Ad26.RSV.preF-RSV preF protein showed 80.0% vaccine efficacy against respiratory syncytial virus (RSV) lower respiratory tract disease (LRTD) in older adults during one RSV season. No RSV vaccines have shown three-season efficacy. We aimed to evaluate efficacy of Ad26.RSV.preF-RSV preF protein over three RSV seasons.

Methods CYPRESS was a randomised, double-blind, placebo-controlled, phase 2b study done at 40 US clinical research centres wherein adults aged 65 years or older were centrally randomly assigned 1:1 by computer algorithm to receive Ad26.RSV.preF-RSV preF protein or placebo (one intramuscular injection) on day 1. Investigators, participants, site personnel, and the sponsor were masked to vaccine allocation, except for individuals involved in

Lancet Infect Dis 2024

Published Online
May 24, 2024
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00226-3](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00226-3)

See Online/Comment
[https://doi.org/10.1016/S1473-3099\(24\)00290-1](https://doi.org/10.1016/S1473-3099(24)00290-1)

*Investigators listed in the