

# Anhang zur wissenschaftlichen Begründung zur Empfehlung der STIKO für eine Standardimpfung gegen Erkrankungen durch Respiratorische Synzytial-Viren (RSV) für Personen $\geq 75$ Jahre sowie zur Indikationsimpfung von Personen im Alter von 60 bis 74 Jahren mit Risikofaktoren

## Inhaltsverzeichnis

---

1. PICO-Fragestellung für den systematischen Review zur Wirksamkeit und Sicherheit der proteinbasierten RSV-Impfstoffe für die Prävention von RSV-Infektionen bei Personen $\geq 60$ Jahre .....	2
2. Suchstrategien für den systematischen Review zur Sicherheit und Wirksamkeit der proteinbasierten RSV-Impfstoffe .....	3
2.1. MEDLINE (OVID) .....	3
2.2. Embase (OVID) .....	3
3. PRISMA-Flowchart .....	4
4. Studienübersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit der proteinbasierten RSV-Impfstoffe .....	5
4.1. Liste der eingeschlossenen Studien .....	5
4.2. Liste der ausgeschlossenen Studien .....	6
5. Studiencharakteristika: Wirksamkeit und Sicherheit der proteinbasierten RSV-Impfstoffe .....	10
6. Risk of Bias Bewertung .....	12
7. Studiendefinitionen einer RSV-bedingten akuten Infektion der unteren Atemwege .....	16
8. Wirksamkeit und Sicherheit der proteinbasierten RSV-Impfstoffe .....	17
8.1. Effektivität der proteinbasierten RSV-Impfstoffe .....	17
8.2. Sicherheit der proteinbasierten RSV-Impfstoffe .....	20
9. GRADE Bewertung der wichtigen und kritischen Endpunkte .....	21
9.1. GRADE Bewertung für Personen $\geq 75$ Jahre .....	21
9.2. GRADE Bewertung für Personen $\geq 60$ Jahre mit Risikofaktoren für eine schwere RSV-Erkrankung .....	24
10. Evidence-to-Decision-Tabellen (EtD) für die Empfehlung der STIKO zum Einsatz von proteinbasierten RSV-Impfstoffen .....	27
10.1. EtD-Tabelle für die Standardimpfempfehlung der STIKO zum Einsatz von RSV-Impfstoffen zur Prophylaxe von RSV-Erkrankungen bei Personen $\geq 75$ Jahren .....	27
10.2. EtD-Tabelle für die Indikationsimpfempfehlung der STIKO zum Einsatz von RSV-Impfstoffen zur Prophylaxe von RSV-Erkrankungen bei Personen $\geq 60$ Jahren mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung .....	37
11. Referenzen .....	46

## 1. PICO-Fragestellung für den systematischen Review zur Wirksamkeit und Sicherheit der proteinbasierten RSV-Impfstoffe für die Prävention von RSV-Infektionen bei Personen $\geq 60$ Jahre

<b>Population</b>		Persons aged $\geq 60$ years	
<b>Intervention</b>		<ul style="list-style-type: none"> <li>• Pfizer RSVPreF vaccine (120<math>\mu</math>g antigen, 1 dose intramuscular)</li> <li>• GSK RSVPreF3 vaccine (120<math>\mu</math>g antigen + AS01E adjuvant, 1 dose intramuscular)</li> </ul>	
<b>Comparison</b>		No RSV vaccine (placebo)	
<b>Outcomes</b>	<b>Effectiveness</b>		<b>Importance</b>
		RSV lower respiratory tract illness/disease (LRTI/LRTD)	Critical
		Medically attended RSV LRTI/LRTD	Critical
		Hospitalization for RSV respiratory illness	Important
		Severe RSV respiratory illness requiring supplemental oxygen or other respiratory support	Important
		Death due to RSV respiratory illness	Important
	<b>Safety</b>	Serious adverse events	Critical
		Inflammatory neurologic events	Important
		Reactogenicity (grade $\geq 3$ )	Important

## 2. Suchstrategien für den systematischen Review zur Sicherheit und Wirksamkeit der proteinbasierten RSV-Impfstoffe

Im Zeitraum von August 2022 bis Juni 2023 führte die amerikanische Impfkommision (Advisory Committee on Immunization Practices [ACIP]) einen systematischen Review zur Effektivität und Sicherheit von Abrysvo (Pfizer) und Arexvy (GSK) durch (1, 2) . Die folgenden Suchstrategien wurden letztmalig am 31.01.2023 aktualisiert. **Für das Update dieses systematischen Reviews wurden die Suchstrategien am 24.01.2024 für den Zeitraum ab dem 01.01.2023 aktualisiert.**

### 2.1. MEDLINE (OVID)

(Respiratory Syncytial Virus Vaccines/ OR ((RSV OR Respiratory Syncytial Virus) AND vaccin\*))  
AND  
(Viral Fusion Proteins/ OR Viral Proteins/ OR (fusion OR prefusion OR pre-fusion OR F protein\* OR protein F OR RSV F OR PreF OR pre-f OR F subunit OR RSVpreF OR F vaccin\* OR glycoprotein F OR F glycoprotein OR Ad26\* OR adenovector 26 OR adenoviral vector\* OR adenovirus vector\*))  
AND  
exp adult/ OR (adult\* OR elder\* OR senior\* OR aged OR geriatric\*).mp.

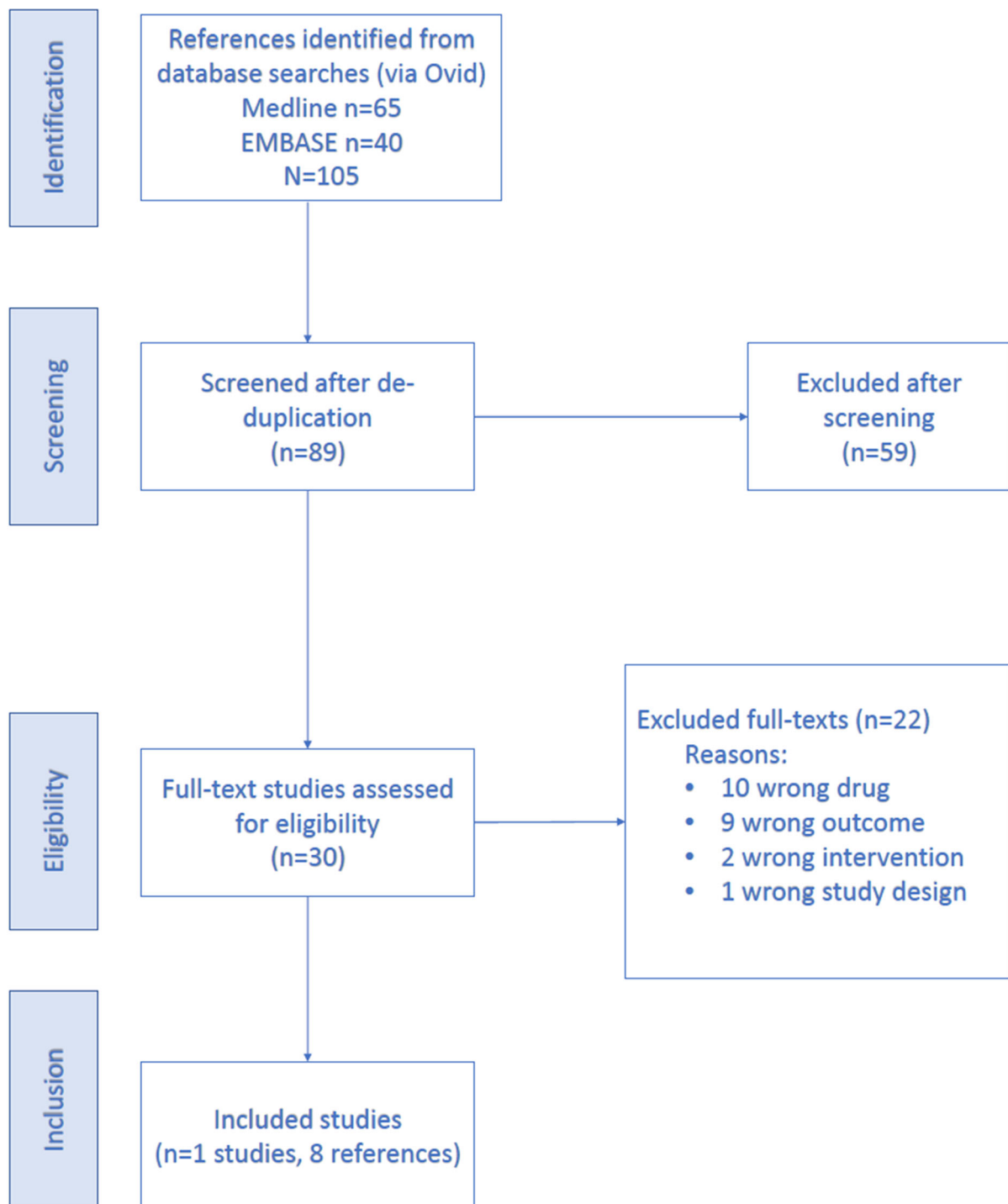
### 2.2. Embase (OVID)

(Respiratory Syncytial Virus Vaccine/ OR ((RSV OR Respiratory Syncytial Virus) AND vaccin\*))  
AND  
(Virus Fusion Protein/ OR Viral Protein/ OR (fusion OR prefusion OR pre-fusion OR F protein\* OR protein F OR RSV F OR PreF OR pre-f OR F subunit OR RSVpreF OR F vaccin\* OR glycoprotein F OR F glycoprotein OR Ad26\* OR adenovector 26 OR adenoviral vector\* OR adenovirus vector\*))AND  
exp adult/ OR (adult\* OR elder\* OR senior\* OR aged OR geriatric\*).mp.  
NOT pubmed/medline

Aktualisierung der Suchstrategien am 24.01.2024: **Treffer n=89 nach Löschung der Duplikate**

### 3. PRISMA-Flowchart

Update der Literaturrecherche am 24.01.2024



## 4. Studienübersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit der proteinbasierten RSV-Impfstoffe

### 4.1. Liste der eingeschlossenen Studien

Eingeschlossene Studien aus initialer ACIP-Suche	
NCT03529773	<b>Falsey</b> AR, Walsh EE, Scott DA, Gurtman A, Zareba A, Jansen KU, Gruber WC, Dormitzer PR, Swanson KA, Jiang Q, Gomme E, Cooper D, Schmoele-Thoma B. Phase 1/2 Randomized Study of the Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine in Adults With Concomitant Inactivated Influenza Vaccine. <i>J Infect Dis.</i> 2022 Jun 15;225(12):2056-2066. doi: 10.1093/infdis/jiab611. PMID: 34931667; PMCID: PMC9200152.
NCT05035212 RENOIR study	<b>Walsh</b> EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, Polack FP, Llapur C, Doreski PA, Ilangovan K, Rämets M, Fukushima Y, Hussen N, Bont LJ, Cardona J, DeHaan E, Castillo Villa G, Ingilizova M, Eiras D, Mikati T, Shah RN, Schneider K, Cooper D, Koury K, Lino MM, Anderson AS, Jansen KU, Swanson KA, Gurtman A, Gruber WC, Schmoele-Thoma B; RENOIR Clinical Trial Group. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. <i>N Engl J Med.</i> 2023 Apr 20;388(16):1465-1477. doi: 10.1056/NEJMoa2213836. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37018468.
NCT04886596 AReSVi	<b>Papi</b> A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, Schwarz TF, van Zyl-Smit RN, Campora L, Dezutter N, de Schrevel N, Fissette L, David MP, Van der Wielen M, Kostanyan L, Hulstrøm V; AReSVi-006 Study Group. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. <i>N Engl J Med.</i> 2023 Feb 16;388(7):595-608. doi: 10.1056/NEJMoa2209604. PMID: 36791160.
Eingeschlossene Studien aus Update-Suche	
NCT05035212 RENOIR study	<b>Marc</b> GP, Walsh EE, DeHaan EN, Llapur CJ, Zareba A, Jiang Q, Ilangovan K, Woodside J, Eiras DP, Mikati T, Kalinina E, Cooper D, Anderson AS, Swanson KA, Gruber WC, Gurtman AC, Schmoele-Thoma B. 1630. Clinical Profile of Acute Respiratory Illness (ARI) Events in the Phase 3 Trial. The RSV Vaccine Efficacy Study in Older Adults Immunized against RSV Disease (RENOIR). Session: 152. New Vaccines. Friday, October 13, 2023: 12:15 PM. Abstract citation ID: ofad500.1464.  <b>Walsh</b> EE, Ilangovan K, Zareba A, Jiang Q, Marc GP, Verbeek T, Breedt J, Stacey H, Uchiyama A, Ojanperä J, DeHaan EN, Patton M, Kan Y, Eiras DP, Mikati T, Kalinina E, Cooper D, Anderson AS, Swanson KA, Gruber WC, Gurtman AC, Schmoele-Thoma B. 1634. Respiratory Syncytial Virus-Associated Health Care Utilization in the Pivotal Phase 3 Trial RSV Vaccine Efficacy Study In Older Adults Immunized Against RSV Disease (RENOIR). Session: 152. New Vaccines Friday, October 13, 2023: 12:15 PM. Abstract citation ID: ofad500.1468
NCT04886596 AReSVi-006 Study Group	<b>Matte</b> P, Feldman R, Antonelli Incalzi R, Steenackers K, Lee D, Fissette L, David M, Maréchal C, Kostanyan L, Van Der Wielen M, Hulstrøm V. VP044 EFFICACY OF A RESPIRATORY SYNCYTIAL VIRUS (RSV) PREFUSION F PROTEIN VACCINE (RSPREF3 OA) IN OLDER ADULTS WITH PRE-EXISTING MEDICAL CONDITIONS. Encore of ADA, 23-26 June 2023, San Diego, US.  <b>Feldman</b> RG, Antonelli-Incalzi R, Steenackers K, Lee DG, Papi A, Ison MG, Fissette L, David MP, Maréchal C, Van der Wielen M, Kostanyan L, Hulstrøm V; AReSVi-006 Study Group. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein

	<p>Vaccine Is Efficacious in Older Adults With Underlying Medical Conditions. Clin Infect Dis. 2024 Jan 25;78(1):202-209. doi: 10.1093/cid/ciad471. PMID: 37698366; PMCID: PMC10810713.</p> <p><b>Ison M, Papi A, Langley J, Lee D, Leroux-Roels I, Martínón-Torres F, Schwarz T, van Zyl-smit R, Dezutter N, de Schrevel N, Fissette L, David M, Van Der Wielen M, Kostanyan L, V Hulstrøm.</b> A Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Candidate Vaccine (RSVPreF3 OA) is Efficacious in Adults≥60 Years of Age (YOA). Pneumologie 2023; 77(S 01): S10-S11 DOI: 10.1055/s-0043-1760890.</p> <p><b>Ison MG, Papi A, Langley JM, Lee D-G, Leroux-Roels I, Martínón-Torres F, Schwarz TF, van Zyl-Smit RN, Dezutter N, de Schrevel N, Fissette L, David M-P, Van Der Wielen M, Kostanyan L, V Hulstrøm.</b> LB745. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Candidate Vaccine (RSVPreF3 OA) is Efficacious in Adults ≥ 60 Years of Age (YOA). Session: 81. Late Breaking Vaccine Studies. Thursday, October 20, 2022: 1:45 PM. Abstract citation ID: ofac492.1868.</p> <p><b>Ison MG, Papi A, Athan E, Feldman RG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, Schwarz TF, van Zyl-Smit RN, Verheust C, Dezutter N, Gruselle O, Fissette L, David MP, Kostanyan L, Hulstrøm V, Olivier A, Van der Wielen M, Descamps D; AReSVi-006 study group.</b> Efficacy and safety of respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine (RSVPreF3 OA) in older adults over 2 RSV seasons. Clin Infect Dis. 2024 Jan 22:ciae010. doi: 10.1093/cid/ciae010. Epub ahead of print. PMID: 38253338.</p>
NCT04732871	<p><b>Schwarz TF, Hwang SJ, Ylisastigui P, Liu CS, Takazawa K, Yono M, Ervin JE, Andrews CP, Fogarty C, Eckermann T, Collete D, de Heusch M, De Schrevel N, Salaun B, Lambert A, Maréchal C, Olivier A, Nakanwagi P, Lievens M, Hulstrøm V.</b> Immunogenicity and safety following one dose of AS01E-adjuvanted respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults: a phase 3 trial. J Infect Dis. 2023 Dec 14:jiad546. doi: 10.1093/infdis/jiad546. Epub ahead of print. PMID: 38099559.</p>

#### 4.2. Liste der ausgeschlossenen Studien

Ausgeschlossene Studien aus ACIP-Suche		
	Study	Exclusion reason
1	Leroux-Roels I, Davis MG, Steenackers K, Essink B, Vandermeulen C, Fogarty C, Andrews CP, Kerwin E, David MP, Fissette L, Vanden Abeele C, Collete D, de Heusch M, Salaun B, De Schrevel N, Koch J, Verheust C, Dezutter N, Struyf F, Mesaros N, Tica J, Hulstrøm V. Safety and Immunogenicity of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F (RSVPreF3) Candidate Vaccine in Older Adults: Phase 1/2 Randomized Clinical Trial. J Infect Dis. 2023 Mar 28;227(6):761-772. doi: 10.1093/infdis/jiac327. PMID: 35904987; PMCID: PMC10044090.	Safety data presented after “any dose” only (1 or 2 doses)
Ausgeschlossene Studien aus Update-Suche		
	Study	Exclusion reason
1	Fukushima Y, Cardona JF, Zareba A, Jiang Q, Eiras DP, Patton M, Ilangovan K, DeHaan EN, Mikati T, Kalinina E, Cooper D, Koury K, Anderson AS, Swanson KA, Gruber WC, Gurtman AC, Schmoele-Thoma B. 1632. Bivalent	Wrong outcome

	RSV Prefusion F-Based Subunit Vaccine Generates High Neutralizing Titers in Older Adults. <i>Open Forum Infect Dis.</i> 2023 Nov 27;10(Suppl 2):ofad500.1466. doi: 10.1093/ofid/ofad500.1466. PMID: PMC10678273.	
2	Schwarz T, Hwang S, Ylisastigui P, et al. A Candidate Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Investigational Vaccine (RSVPreF3 OA) Is Immunogenic when Administered in Adults $\geq$ 60 Years of Age: Results at 6 Months after Vaccination. <i>Pneumologie</i> 2023;77(Supplement 1):S5-S6. doi:10.1055/s-0043-1760879	Wrong outcome
3	Sael E, van der Fits L, Bolder R, Heemskerk-van der Meer M, Drijver J, van Polanen Y, Vaneman C, Tettero L, Cox F, Serroyen J, Jorgensen MJ, Langedijk JPM, Schuitemaker H, Callendret B, Zahn RC. Combination Ad26.RSV.preF/preF protein vaccine induces superior protective immunity compared with individual vaccine components in preclinical models. <i>NPJ Vaccines.</i> 2023 Mar 23;8(1):45. doi: 10.1038/s41541-023-00637-7. PMID: 36949051; PMID: PMC10033289.	Wrong drug
4	Widagdo W, Bastian AR, Jastorff AM, Scheys I, De Paepe E, Comeaux CA, Ligtenberg N, Callendret B, Heijnen E. Concomitant Administration of Ad26.RSV.preF/RSV preF Protein Vaccine and High-dose Influenza Vaccine in Adults 65 Years and Older: a Noninferiority Trial. <i>J Infect Dis.</i> 2023 Dec 22:jiad594. doi: 10.1093/infdis/jiad594. Epub ahead of print. PMID: 38134393.	Wrong drug
5	Moghadas SM, Shoukat A, Bawden CE, Langley JM, Singer BH, Fitzpatrick MC, Galvani AP. Cost-effectiveness of Prefusion F Protein-based Vaccines Against Respiratory Syncytial Virus Disease for Older Adults in the United States. <i>Clin Infect Dis.</i> 2023 Nov 30:ciad658. doi: 10.1093/cid/ciad658. Epub ahead of print. PMID: 38035791.	Wrong outcome
6	Falsey AR, Williams K, Gymnopoulou E, Bart S, Ervin J, Bastian AR, Menten J, De Paepe E, Vandenberghe S, Chan EKH, Sadoff J, Douoguih M, Callendret B, Comeaux CA, Heijnen E; CYPRESS Investigators. Efficacy and Safety of an Ad26.RSV.preF-RSV preF Protein Vaccine in Older Adults. <i>N Engl J Med.</i> 2023 Feb 16;388(7):609-620. doi: 10.1056/NEJMoa2207566. PMID: 36791161.	Wrong drug
7	Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, Monroy J, Duncan CJA., Ujii M, Ramet M, Perez-Breva L, Falsey AR, Walsh EE, Dhar R, Wilson L, Du J, Ghaswalla P, Kapoor A, Lan L, Mehta S, Mithani R, Panozzo CA, Simorellis AK, Kuter BJ, Schodel F, Huang W, Reuter C, Slobod K, Stoszek SK, Shaw CA, Miller JM, Das R, Chen GL. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. <i>N Engl J Med.</i> 2023;389(24):2233-2244. doi:10.1056/NEJMoa2307079	Wrong drug
8	Molnar D, La EM, Verelst F, Curran D, Poston S, Van Bellinghen LA, Graham J. EPH45 Assessing the Public Health Impact of the Adjuvanted Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Among Older Adults in the United States (US). <i>Value Health</i> 2023;26(6 Supplement):S172. doi:10.1016/j.jval.2023.03.927	Wrong outcome
9	Puggina A, Calabro GE, Santacroce R, Rumi F, Elliot L, Basile M, Sharifova M, Marijam A. EPH264 The Potential Public Health Impact of the Adjuvanted Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Among Adults Aged 60 and Older in Italy: Preliminary Results of a Markov Model Analysis. <i>Value Health</i> 2023;26(12 Supplement):S251. doi:10.1016/j.jval.2023.09.1305	Wrong outcome
10	Nussbaum J, Cao X, Raikar RA, Sachs JR, Spellman DS, Luk J, Shaw CA, Cejas PJ, Citron MP, Al-Ibrahim M, Han D, Pagnussat S, Stoch SA, Lai E, Bett AJ,	Wrong drug

	Espeeth AS. Evaluation of a stabilized RSV pre-fusion F mRNA vaccine: Preclinical studies and Phase 1 clinical testing in healthy adults. <i>Vaccine</i> . 2023 Oct 20;41(44):6488-6501. doi: 10.1016/j.vaccine.2023.05.062. Epub 2023 Sep 29. PMID: 37777449.	
11	Awar M, Mylonakis E. In older adults, an Ad26.RSV.preF-RSV preF protein vaccine reduced RSV-related lower respiratory tract disease. <i>Ann Intern Med</i> . 2023 Jun;176(6):JC63. doi: 10.7326/J23-0039. Epub 2023 Jun 6. PMID: 37276605.	Wrong drug
12	Spearman P, Jin H, Knopp K, Xiao P, Gingerich MC, Kidd J, Singh K, Tellier M, Radziewicz H, Wu S, McGregor M, Freda B, Wang Z, John SP, Villinger FJ, He B. Intranasal parainfluenza virus type 5 (PIV5)-vectored RSV vaccine is safe and immunogenic in healthy adults in a phase 1 clinical study. <i>Sci Adv</i> . 2023 Oct 27;9(43):eadj7611. doi: 10.1126/sciadv.adj7611. Epub 2023 Oct 25. PMID: 37878713; PMCID: PMC10599610.	Wrong drug
13	Du Z, Wang L, Bai Y, Pei Y, Wu P, Cowling BJ. Mitigation of respiratory syncytial virus epidemics by RSVpreF vaccines after the COVID-19 pandemic in the UK: a modelling study. <i>Lancet</i> . 2023 Nov;402 Suppl 1:S39. doi: 10.1016/S0140-6736(23)02113-X. PMID: 37997080.	Wrong outcome
14	Zhang L, Zhao G, Cheng X, Wang S, Wang J, Huai X, Xia Y, Xiao Y, Ren S, Zhang S, Wang B. A Phase 2 random, double-blind, placebo-controlled study of the safety and immunogenicity of a recombinant G protein-based respiratory syncytial virus vaccine in healthy older adults. <i>medRxiv</i> 2023; doi:10.1101/2023.10.26.23297584	Wrong drug
15	Lorenzini G, Curran D, Matthews S, Sabater E, Perez SN, Brevia LP, Ramet M, Helman L, Won Park D, Molnar D, Kostanyan L, Hulstrom V. Respiratory Syncytial Virus Candidate Vaccine Attenuates the Severity of Breakthrough Infections. <i>Embase Conference Abstracts</i> 2023;102(8):672. doi:10.1159/000531211	Wrong outcome
16	Vicentini M, Schwarz TF, Hwang S-J, Ylisastigui P, Liu CS, Takazawa K, Yono M, Ervin J, Andrews C, Fogarty C, Eckermann T, Collete D, De Heusch M, De Schrevel N, Salaun B, Lambert A, Marechal C, Nakanwagi P, Lievens M, Hulstrom V. Results at 12 Months with a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Investigational Vaccine. <i>Embase Conference Abstracts</i> 2023;102(8):679-680. doi:10.1159/000531211	Wrong outcome
17	Sacconay L, De Smedt J, Rocha-Perugini V, Ong E, Mascolo R, Atas A, Vanden Abeele C, de Heusch M, De Schrevel N, David MP, Bouzya B, Stobbelaar K, Vanloubbeeck Y, Delputte PL, Mallett CP, Dezutter N, Warter L. The RSVPreF3-AS01 vaccine elicits broad neutralization of contemporary and antigenically distant respiratory syncytial virus strains. <i>Sci Transl Med</i> . 2023 Aug 23;15(710):eadg6050. doi: 10.1126/scitranslmed.adg6050. Epub 2023 Aug 23. PMID: 37611082.	Wrong outcome
18	Chen GL, Goswami J, Wilson E, Stoszek SK, Mithani R, Mehta S, Kapoor A, Huang W, Lan L, Du J, El Asmar L, Panozzo CA, Ghaswalla P, Francis BM, Simorellis AK, Shaw CA, Miller JM. Safety and efficacy of a respiratory syncytial virus vaccine (mRNA-1345), against a spectrum of symptomatic disease in adults aged $\geq 60$ years. <i>Swiss Med. Wkly</i> 2023;153(Supplement 270):5S. Cited in: <i>Embase</i> at <a href="http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=emexa&amp;NEWS=N&amp;AN=642559933">http://ovidsp.ovid.com/ovidweb.cgi?T=JS&amp;PAGE=reference&amp;D=emexa&amp;NEWS=N&amp;AN=642559933</a> . Accessed April 09, 2024.	Wrong drug
19	Kotb S, Haranaka M, Folschweiller N, Nakanwagi P, Verheust C, De Schrevel N, David MP, Mesaros N, Hulstrøm V. Safety and immunogenicity of a respiratory syncytial virus prefusion F protein (RSVPreF3) candidate vaccine	Wrong drug



	in older Japanese adults: A phase I, randomized, observer-blind clinical trial. <i>Respir Investig.</i> 2023 Mar;61(2):261-269. doi: 10.1016/j.resinv.2022.11.003. Epub 2023 Jan 12. PMID: 36641341.	
20	Leroux-Roels I, Van Ranst M, Vandermeulen C, Abeele CV, De Schrevel N, Salaun B, Verheust C, David MP, Kotb S, Hulstrøm V. Safety and Immunogenicity of a Revaccination With a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine in Older Adults: A Phase 2b Study. <i>J Infect Dis.</i> 2024 Feb 14;229(2):355-366. doi: 10.1093/infdis/jiad321. PMID: 37699064; PMCID: PMC10873183.	Wrong study design
21	Chandler R, Montenegro N, Llorach C, Aguirre LN, Germain S, Kuriyakose SO, Lambert A, Descamps D, Olivier A, Hulstrøm V. Immunogenicity, Reactogenicity, and Safety of AS01E-adjuvanted RSV Prefusion F Protein-based Candidate Vaccine (RSVPreF3 OA) When Co-administered With a Seasonal Quadrivalent Influenza Vaccine in Older Adults: Results of a Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. <i>Clin Infect Dis.</i> 2024 Jan 8:ciad786. doi: 10.1093/cid/ciad786. Epub ahead of print. PMID: 38189778.	Wrong intervention
22	Athan E, Baber J, Quan K, Scott RJ, Jaques A, Jiang Q, Li W, Cooper D, Cutler MW, Kalinina EV, Anderson AS, Swanson KA, Gruber WC, Gurtman A, Schmoele-Thoma B; Study C3671006 Investigator Group. Safety and Immunogenicity of Bivalent RSVpreF Vaccine Coadministered with Seasonal Inactivated Influenza Vaccine in Older Adults. <i>Clin Infect Dis.</i> 2023 Nov 22:ciad707. doi: 10.1093/cid/ciad707. Epub ahead of print. PMID: 37992000.	Wrong intervention

## 5. Studiencharakteristika: Wirksamkeit und Sicherheit der proteinbasierten RSV-Impfstoffe

Studie	Studiendesign, Phase	Land	Population	Zeitraum (Saison)	Finanzierung	Intervention	N (Dosis erhalten)	Durchschnittsalter in Jahren (SD)	Endpunkte
NCT03529773 Falsey 2021 (3)	RCT, Phase 1/2 observer-blind Koadministration Influenza	USA	Personen 18–85 Jahre* Subgruppe 65-85 Jahre (n=533)	18.04.2018- 28.12.2020	Pfizer	Abrysvo + SIIV vs. Placebo; Abrysvo + Placebo vs. SIIV; Placebo + Placebo vs. SIIV	81	Abrysvo: 71,7 (±5,4) Placebo: 70,9 (±4,7)	Sicherheit
NCT04732871 Schwarz 2023 (4)	RCT, Phase 3 (ongoing) open-label	Finnland, USA, Deutschland, Japan, Taiwan	Personen ≥ 60 Jahre*	15.02.2021- 06.06.2022	GSK	Arexvy (keine Kontrollgruppe)	1.653	70,0 (±6,6)	Sicherheit
NCT04886596 AReSVi-006 trial (5-7)	RCT, Phase 3 (ongoing) observer-blind	17 Länder in Afrika, Asien, Australien, Europa und Nordamerika	Personen ≥ 60 Jahre* (5) (Papi 2023)	25.05.2021- 31.01.2022 (1. RSV Saison)	GSK	Arexvy vs. Placebo	24.966	Arexvy: 69,5 (±6,5) Placebo: 69,6 (±6,4)	VE Sicherheit
			<b>Post-hoc analysis</b> in persons with coexisting cardiorespiratory or endocrine/metabolic conditions (6) (Feldman 2024)				n=9.798		VE
			<b>Post-hoc analysis</b> in persons with ≥ 1				n=18.617		VE

			metabolic or endocrine condition; persons with BMI $\geq$ 25 kg/m <sup>2</sup> (7)(Matte 2023)						
			Follow-up über 2. RSV-Saison (Ison 2024) (8)	25.05.2021-21.03.2023 (1. + 2. RSV Saison)		Arexvy vs. Placebo (Wiederholungsimpfung)	19.990	Arexvy: 69.3 (6.4) (1 dose) 69.4 (6.4) (2 doses) Placebo: 69.5 (6.4)	VE
NCT05035212 RENOIR study Walsh 2023 (9)	RCT, Phase 3 (ongoing) double-blind	Argentinien, Kanada, USA, Finnland, Japan, Südafrika, Niederlande	Personen $\geq$ 60 Jahre*	31.08.2021-14.07.2022 (Interims-analyse)	Pfizer	Abrysvo vs. Placebo	34.284	68,3 ( $\pm$ 6,16)	VE Sicherheit

\*Gesund oder mit stabilen Grunderkrankungen

**Abkürzungen:** BMI=Body Mass Index; RCT=Randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial); RSV=Respiratory Syncytial Virus; SD=Standardabweichung; SIV=Saisonale Influenza-Impfung (engl. seasonal inactivated influenza vaccine); VE=Vakzineeffektivität

## 6. Risk of Bias Bewertung

### Risk of Bias Bewertung der Wirksamkeits-Endpunkte

Reference	Outcomes	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias	Comments
Walsh 2023 (9)	RSV related - Lower Respiratory Tract Illness (LRTI)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	-
Poster Abstract Walsh 2023 (10)	RSV related medically-attended LRTI with $\geq 2$ symptoms	Low	Low	Some concerns	Low	Low	Some concerns	Estimator given, but only number of cases, not the total N; uncertainty whether total population or evaluable population was used for calculation.
Papi 2023 (5)	RSV-related Lower Respiratory Tract Disease (LRTD)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	-
Papi 2023 (5)	RSV-related severe LRTD	low	low	low	low	Low	low	-
Feldman (6)	LRTD in persons $\geq 1$ endocrine and metabolic condition / $\geq 1$	Low	Low	Low	Low	Low	Low	-

	cardiorespiratory condition							
Feldman 2024 (6)	LRTD in persons ≥ 1 cardiorespiratory condition	Low	Low	Low	Low	Low	Low	-
Walsh 2023 (9)	LRTI in persons with ≥ 1 chronic cardiopulmonary condition	Low	Low	Low	Low	Low	Low	-
Feldman 2024 (6)	Medically attended visits due to RSV - related LRTD	Low	Low	Low	Low	Some concerns	Some concerns	Endpoint only referred to as 'healthcare utilization' in the protocol, no precise definition, nor information on recording the endpoint.
Ison 2024 (8)	RSV-related LRTD 2. season	low	low	low	low	low	low	-
Ison 2024 (8)	RSV-related severe LRTD 2. season	low	low	low	low	low	low	-

## Sicherheit

Reference (RoB2 tool)	Outcomes	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias	Comments
Walsh 2023 (9)	Local reactions ≥ Grad 3	Low	Low	Low	Low	Low	Low	-
Walsh 2023 (9)	Systemic reactions ≥ Grad 3	Low	Low	Low	Low	Low	Low	-
Walsh 2023 (9)	Severe AE	Low	Low	Low	Low	Low	Low	-
Walsh 2023 (9)	SAE	Low	Low	Low	Low	Low	Low	-
Papi 2023 (5)	Any adverse reactions ≥ Grad 3	low	low	low	some concern	low	some concern	Mix of solicited and unsolicited AEs (solicited events measured in reactogenicity population ~800, unsolicited events in remaining population ~11000), therefore possibly higher signal for RSV vaccine
Papi 2023 (5)	SAE	low	low	low	low	low	low	-
Papi 2023 (5)	potentially immune-mediated Disease	low	low	low	low	low	low	-
Ison 2024 (8)	Any solicited AE Grade 3	low	low	low	low	low	low	-

Ison 2024 (8)	Any related unsolicited AE	low	low	low	Some concerns	low	Some concerns	Mix of solicited and unsolicited AEs (solicited events measured in reactogenicity population, unsolicited events in remaining population), therefore possibly higher signal for RSV vaccine
Ison 2024 (8)	SAE	low	low	low	low	low	low	-
Falsey 2021 (3)	AE	low	low	low	low	low	low	-
Falsey 2021 (3)	SAE	Low	Low	Low	Low	Low	Low	-
Falsey 2021 (3)	Medically attended adverse event (MAEs)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	-
Reference (QUIPS tool)	Outcomes	Study participation	Study attrition	"Prognostic factor" measurement	Measurement of the outcome	Study confounding	Statistical analysis and reporting	Overall Bias // Comments
Schwarz 2023 (4)	SAE	Low	Low	low	low	Low	low	-

## 7. Studiendefinitionen einer RSV-bedingten akuten Infektion der unteren Atemwege

Abrysvo (Pfizer)	Arexvy (GSK)
<b>RSV-LRTI</b>	
<p>Akute Erkrankung der Atemwege mit <math>\geq 2</math> oder <math>\geq 3</math> Symptomen:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuer oder verstärkter Husten</li> <li>- Neues oder verstärktes Keuchen</li> <li>- Neue oder vermehrte Sputumproduktion</li> <li>- Neue oder verstärkte Kurzatmigkeit; Tachypnoe (<math>\geq 25</math> Atemzüge/Min. oder <math>\geq 15</math> % Anstieg vom Ausgangswert in Ruhe),</li> </ul> <p>die mehr als 1 Tag während derselben Erkrankung andauern, plus RSV-Infektion, die durch RT-PCR innerhalb von 7 Tagen nach Beginn der ARI-Symptome bestätigt wurde.</p>	<p>Min. 2 Symptome der unteren Atemwege für min. 24 Stunden, darunter min. 1 <i>lower respiratory sign</i> ODER min. 3 <i>lower respiratory symptoms</i> für min. 24 Stunden</p>
	<p>Lower respiratory symptoms</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Neuer oder vermehrter Auswurf</li> <li>- Neuer oder verstärkter Husten</li> <li>- Neue oder verstärkte Kurzatmigkeit</li> </ul>
<b>Schwere RSV-LRTI</b>	
<p><b>Schwere RSV-LRTI</b></p> <p>Untergruppe von RSV-LRTI mit <math>\geq 2</math> Anzeichen/Symptomen, umfasst Fälle, die wegen RSV-LRTI ins <b>Krankenhaus</b> eingeliefert wurden, die eine <b>neue oder verstärkte Sauerstoffzufuhr oder eine neue oder verstärkte mechanische Beatmung erfordern</b> (einschließlich CAP, NIPPV oder BiPAP)</p>	<p>Definiert auf der Grundlage der</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- KLINISCHEN SYMPTOMOLOGIE (Definition 1 oben) oder auf der Grundlage der Anwendung einer</li> <li>- UNTERSTÜTZENDEN THERAPIE (Definition 2: LRTD mit <math>\geq 1</math>: Bedarf an Sauerstoffergänzung, Bedarf an positiver Atemwegsdrucktherapie (z. B. CPAP), Bedarf an anderen Arten der mechanischen Beatmung)</li> </ul>

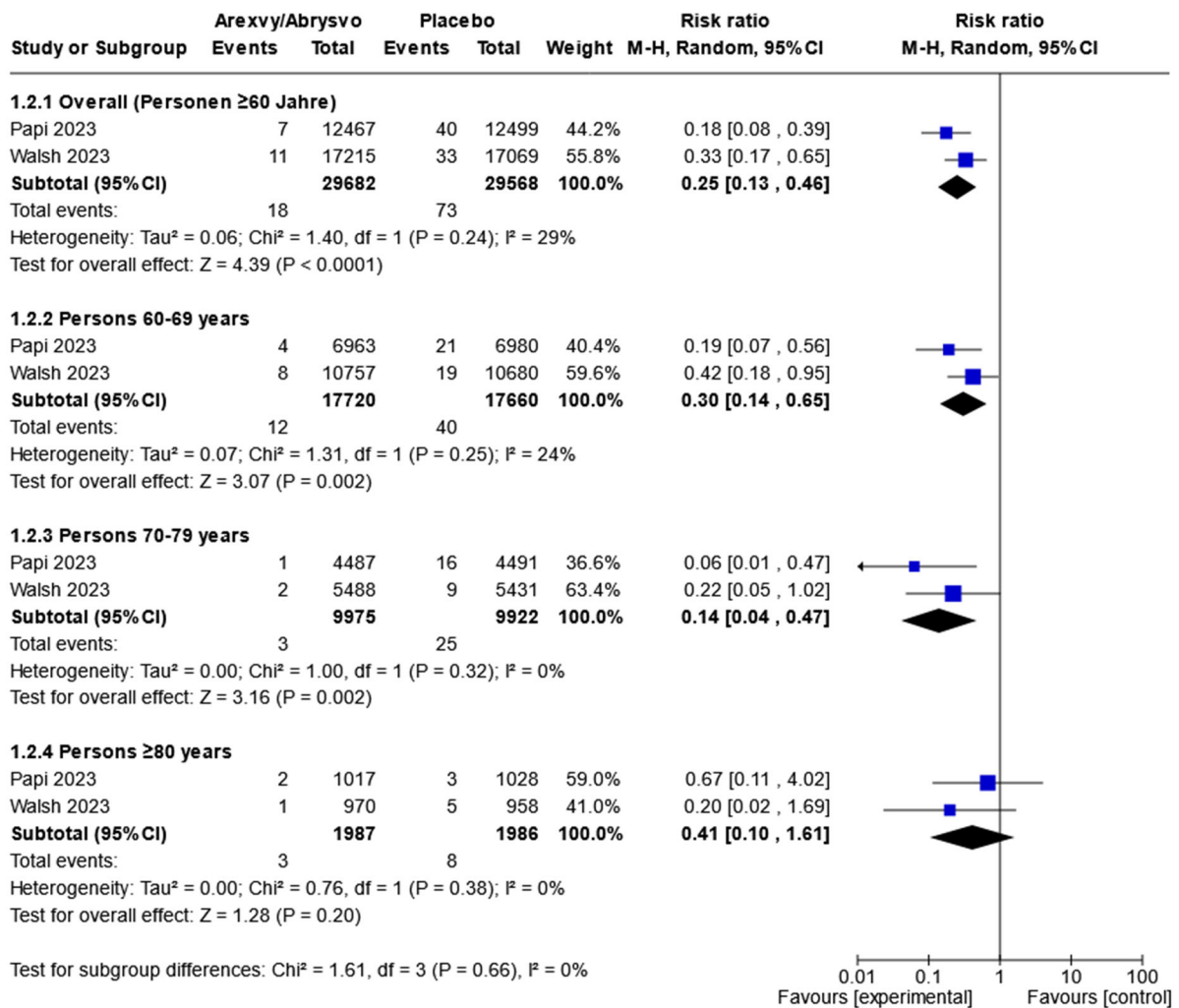
**Abkürzungen:** ARI=Acute respiratory infection; BiPAP=Biphasic Positive Airway Pressure (dt. biphasischer positiver Atemwegsdruck; nicht-invasive Beatmungsform); C(P)AP=Continuous (positive) airway pressure; LRTI=Lower respiratory tract infection; NIPPV=Nasal intermittent positive pressure ventilation; RSV=Respiratory Syncytial Virus; RT-PCR=Reverse transcription polymerase chain reaction



## 8. Wirksamkeit und Sicherheit der proteinbasierten RSV-Impfstoffe

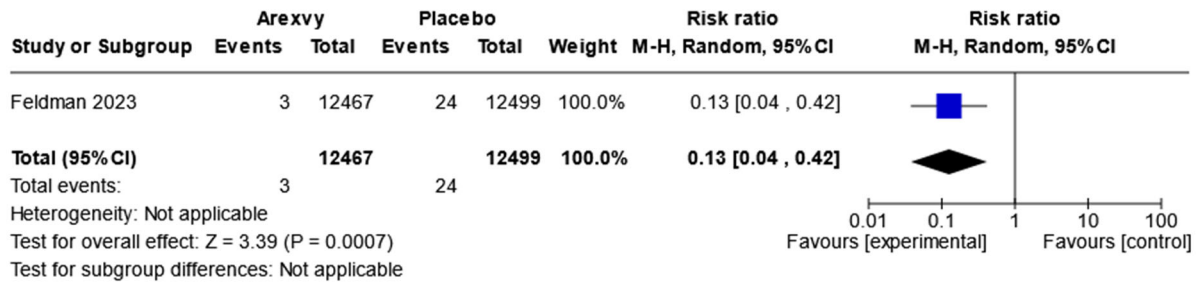
### 8.1. Effektivität der proteinbasierten RSV-Impfstoffe

Abbildung 1: Wirksamkeit der proteinbasierten RSV-Impfstoffe zur Verhinderung von unteren Atemwegsinfektionen (LRTI/LRTD) durch RSV\* für Personen  $\geq 60$  Jahre sowie nach Altersgruppen 60-69 Jahre, 70-79 Jahre und  $\geq 80$  Jahre



\*For definition of RSV infection see Chapter 7

Abbildung 2: Wirksamkeit von Arexvy (GSK) zur Verhinderung einer Inanspruchnahme ärztlicher Versorgung (medically attended visits\*) aufgrund einer unteren Atemwegsinfektionen (LRTI/LRTD) durch RSV\*\* für Personen ≥ 60 Jahre



\*Definition: Medically attended visits included visits with a general practitioner or specialist and emergency department visits

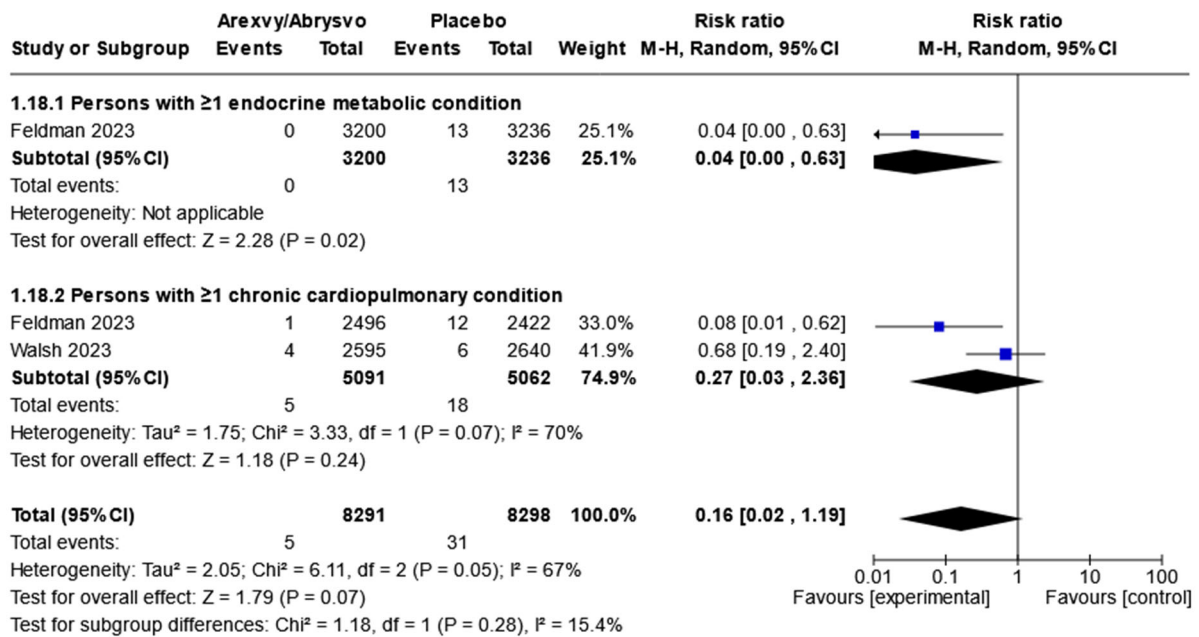
\*\*For definition of RSV infection see Chapter 7

Abbildung 3: Wirksamkeit von Arexvy (GSK) zur Verhinderung einer schweren unteren Atemwegsinfektion (LRTI/LRTD) durch RSV\* für Personen ≥ 60 Jahre



\*For definition of RSV infection see Chapter 7

Abbildung 4: Wirksamkeit der proteinbasierten RSV-Impfstoffe zur Verhinderung von unteren Atemwegsinfektionen (LRTI/LRTD) durch RSV\* für Personen  $\geq 60$  Jahre mit bestimmten Risikofaktoren\*\* für eine schwere RSV-Erkrankung



\*For definition of RSV infection see Chapter 7

\*\*Definition: cardiorespiratory conditions: (any chronic respiratory or pulmonary disease [including COPD, asthma, and other conditions], chronic heart failure); endocrine metabolic conditions (diabetes mellitus type 1 or type 2 and advanced liver or renal disease) that are associated with an increased risk of severe RSV disease.

## 8.2. Sicherheit der proteinbasierten RSV-Impfstoffe

Abbildung 5: **Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE),** Nachbeobachtungszeit mindestens 6 bis 12 Monate nach Impfung

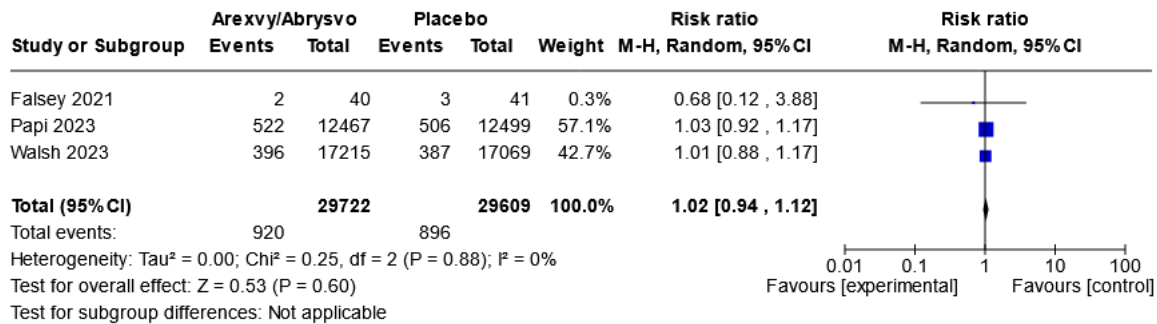
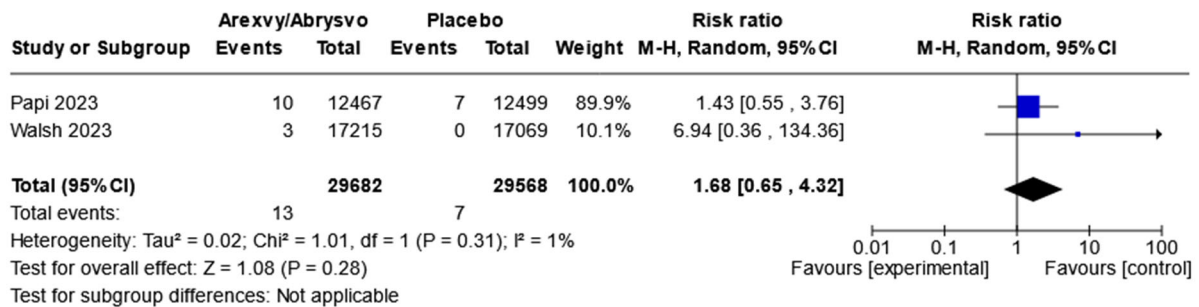
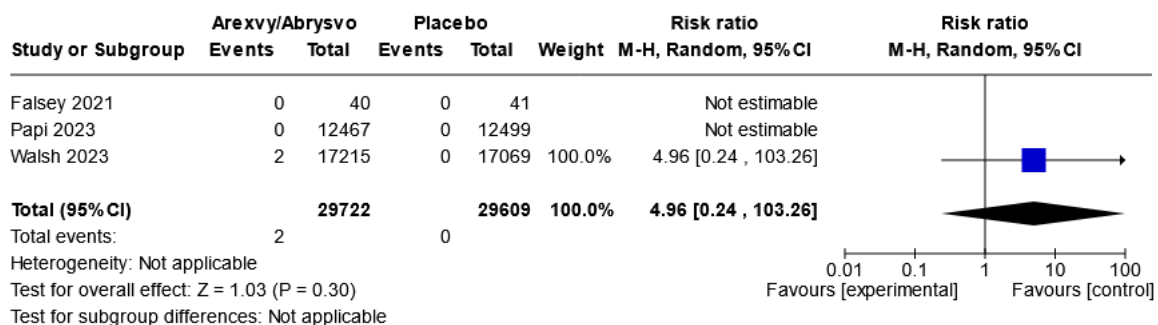


Abbildung 6: **Impfstoffbezogene schwere unerwünschte Ereignisse (SAE),** Nachbeobachtungszeit mindestens 6 bis 12 Monate nach Impfung



Note: 3 cases in Walsh 2023 (9) include 2 inflammatory neurologic events (1 GBS, 1 Miller-Fisher-Syndrome [Variant of GBS]) and 1 allergic reaction; 17 cases in Papi 2023 (5): Group assignments were blinded, most common events were related to system organ class, nervous system disorders, 3 fatal SAE (related to vaccine or placebo) (cardiopulmonary failure, pulmonary embolism, and unknown cause of death, in 1 participant each); no GBS or inflammatory neurologic events

Abbildung 7: **Inflammatorische neurologische Ereignisse,** Nachbeobachtungszeit im Durchschnitt 6 Monate nach Impfung



Note: One additional case of vaccine-related GBS (1/1,653) occurred in the study by Schwarz et al. (4) with full recovery 6 months after symptom onset.

## 9. GRADE Bewertung der wichtigen und kritischen Endpunkte

### 9.1. GRADE Bewertung für Personen ≥ 75 Jahre

**Soll Arexvy oder Abrysvo verglichen mit Placebo bei Personen ≥ 75 Jahre mit und ohne Risikofaktoren angewendet werden?**

Population: Personen ≥ 75 Jahre mit und ohne Risikofaktoren

Intervention: Arexvy oder Abrysvo


Vergleich: Placebo

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Comment
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RSV vaccines (Arexvy/Abrysvo)	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		


RSV LRTD (follow-up: median 7 months)

2	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	18/29682 (0.1%)	73/29568 (0.2%)	RR 0.25 (0.13 to 0.46)	2 fewer per 1.000 (from 2 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	Gepoolte altersgruppen-spezifische VE (2 RCT): 70-79 Jahre: 86% (95% KI: 53-96) ≥ 85 Jahre: 59% (95% KI: -61-90)  Da u. a. wegen der COVID-19-Pandemie zum Zeitpunkt der Studiendurchführung und wenigen Fällen von einer deutlichen Unterschätzung der Fälle und des Effekts ausgegangen werden muss, wurden zusätzlich zu dem antizipierten Effekt auf Grundlage der Studien (hier 0,2%) Hintergrundinzidenzen (Faktor 2 und 10) angenommen, um den möglichen Effekt abschätzen zu können.
								0.4%		3 fewer per 1.000 (from 3 fewer to 2 fewer)		
								2.0%		15 fewer per 1.000 (from 17 fewer to 11 fewer)		

Medically attended RSV LRTD (follow-up: median 6.7 months)

1	randomised trials	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	3/12467 (0.0%)	24/12499 (0.2%)	RR 0.13 (0.04 to 0.42)	2 fewer per 1.000 (from 2 fewer to 1 fewer)	 Low	1 study for Arexvy only  Da u. a. wegen der COVID-19-Pandemie und wenigen Fällen von einer deutlichen Unterschätzung der Fälle und des Effekts ausgegangen werden muss, wurde die gepoolte RSV-Hospitalisierungsinzidenz aus einem systematischen Review (11) aus den USA herangezogen (Personen 65+ Jahre: 178 pro 100.000), um den möglichen Effekt abschätzen zu können.
								17.8%		155 fewer per 1.000 (from 171 fewer to 103 fewer)		

Severe RSV respiratory illness (follow-up: median 6.7 months)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	1/12467 (0.0%)	17/12499 (0.1%)	RR 0.06 (0.01 to 0.44)	1 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 1 fewer)	 Moderate	1 study for Arexvy only
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	-------------	------	----------------	-----------------	---------------------------	--	---	-------------------------

Hospitalisation due to RSV-LRTD

0									not estimable		-	In den untersuchten Studien wurde keine, oder nur gemischt unter den schweren LRTD, hospitalisierte Fälle aufgrund einer RSV-assoziierten LRTD angegeben. Es konnte keine Wirksamkeit gegen diesen Endpunkt berechnet werden.
---	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------	--	---	---

Death due to RSV-LRTD

0									not estimable		-	In den untersuchten Studien wurden keine Todesfälle aufgrund einer RSV-assoziierten LRTD angegeben. Es konnte keine Wirksamkeit gegen diesen Endpunkt berechnet werden.
---	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------	--	---	---

**Serious adverse events (SAE) (follow-up: 6 months)**

3	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	920/29722 (3.1%)	896/29609 (3.0%)	<b>RR 1.02</b> (0.94 to 1.12)	<b>1 more per 1.000</b> (from 2 fewer to 4 more)	⊕⊕⊕○ Moderate	
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	-------------	------	------------------	------------------	----------------------------------	---	------------------	--

**Inflammatory neurologic events (e.g., Guillain-Barré syndrome)**

3	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	none	2/29722 (0.0%)	0/29609 (0.0%)	not pooled	see comment	⊕⊕○○ Low	Es wurden 2 GBS Fälle in den Zulassungsstudien berichtet, zudem trat ein weiterer GBS Fall in einer nicht Placebo-kontrollierten Studie auf (4).
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	----------------------	------	----------------	----------------	------------	-------------	-------------	--

**Reactogenicity (grade ≥3) (follow-up: 30 days)**

1	randomised trials	serious <sup>d</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	246/12467 (2.0%)	158/12499 (1.3%)	<b>RR 1.56</b> (1.28 to 1.90)	<b>7 more per 1.000</b> (from 4 more to 11 more)	⊕⊕○○ Low	1 study for Arexvy only
---	-------------------	----------------------	-------------	----------------------	-------------	------	------------------	------------------	----------------------------------	---	-------------	-------------------------

CI: confidence interval; RR: risk ratio

**Explanations**

- a. Downgrading due to small size of older age groups (>70 years of age); majority of participants are 60-69 years old
- b. Downgrading due to 'some concerns' in Risk of Bias assessment because of missing information regarding definition and measurement of the outcome
- c. Downgrading due to wide confidence interval and imprecise point estimate
- d. Downgrading due to 'some concerns' in Risk of Bias assessment because of mix in reporting of solicited and unsolicited AEs; reactogenicity population is included in unsolicited population

## 9.2. GRADE Bewertung für Personen ≥ 60 Jahre mit Risikofaktoren für eine schwere RSV-Erkrankung

Soll Arexvy oder Abrysvo verglichen mit Placebo bei Personen ≥ 60 Jahre mit Risikofaktoren für eine schwere RSV-Erkrankung angewendet werden?

Population: Personen ≥ 60 Jahre mit Risikofaktoren

Intervention: Arexvy oder Abrysvo

Vergleich: Placebo


Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Comment
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RSV vaccines (Arexvy/Abrysvo)	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

RSV LRTD (follow-up: median 7 months)


2	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	18/29682 (0.1%)	73/29568 (0.2%)	RR 0.25 (0.13 to 0.46)	2 fewer per 1.000 (from 2 fewer to 1 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate	Gepoolte altersgruppenspezifische VE (2 RCT): 60-69 Jahre: 70% (95% KI: 35-86) 70-79 Jahre: 86% (95% KI: 53-96) ≥ 85 Jahre: 59% (95% KI: -61-90)  Da u. a. wegen der COVID-19-Pandemie zum Zeitpunkt der Studiendurchführung und wenigen Fällen von einer deutlichen Unterschätzung der Fälle und des Effekts ausgegangen werden muss, wurden zusätzlich zu dem antizipierten Effekt auf Grundlage der Studien (hier 0,2%) Hintergrundinzidenzen (Faktor 2 und 10) angenommen, um den möglichen Effekt abschätzen zu können.
								0.4%		3 fewer per 1.000 (from 3 fewer to 2 fewer)		
								2.0%		15 fewer per 1.000 (from 17 fewer to 11 fewer)		



Medically attended RSV LRTD (follow-up: median 6.7 months)

1	randomised trials	serious <sup>b</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	3/12467 (0.0%)	24/12499 (0.2%)	RR 0.13 (0.04 to 0.42)	2 fewer per 1.000 (from 2 fewer to 1 fewer)	 Low	1 study for Arexvy only  Da u. a. wegen der COVID-19-Pandemie und wenigen Fällen von einer deutlichen Unterschätzung der Fälle und des Effekts ausgegangen werden muss, wurde die gepoolte RSV-Hospitalisierungsinzidenz aus einem systematischen Review (11) aus den USA herangezogen (Personen 65+ Jahre: 178 pro 100.000), um den möglichen Effekt abschätzen zu können.
								17.8%		155 fewer per 1.000 (from 171 fewer to 103 fewer)		

Severe RSV respiratory illness (follow-up: median 6.7 months)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	none	1/12467 (0.0%)	17/12499 (0.1%)	RR 0.06 (0.01 to 0.44)	1 fewer per 1.000 (from 1 fewer to 1 fewer)	 Low	1 study for Arexvy only
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	----------------------	------	----------------	-----------------	---------------------------	--	--	-------------------------


Hospitalisation due to RSV-LRTD

0									not estimable		-	In den untersuchten Studien wurde keine, oder nur gemischt unter den schweren LRTD, hospitalisierte Fälle aufgrund einer RSV-assoziierten LRTD angegeben. Es konnte keine Wirksamkeit gegen diesen Endpunkt berechnet werden.
---	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------	--	---	---


Death due to RSV-LRTD

0									not estimable		-	In den untersuchten Studien wurden keine Todesfälle aufgrund einer RSV-assoziierten LRTD angegeben. Es konnte keine Wirksamkeit gegen diesen Endpunkt berechnet werden.
---	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------	--	---	---


Serious adverse events (SAE) (follow-up: 6 months)

3	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	none	920/29722 (3.1%)	896/29609 (3.0%)	RR 1.02 (0.94 to 1.12)	1 more per 1.000 (from 2 fewer to 4 more)	 Low	
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	----------------------	------	------------------	------------------	---------------------------	--	--	--

Inflammatory neurologic events (e.g., Guillain-Barré syndrome)

3	randomised trials	not serious	not serious	serious <sup>a</sup>	serious <sup>c</sup>	none	2/29722 (0.0%)	0/29609 (0.0%)	not pooled	see comment	 Low	Es wurden 2 GBS Fälle in den Zulassungsstudien berichtet, zudem trat ein weiterer GBS Fall in einer nicht Placebo-kontrollierten Studie auf (4).
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	----------------------	------	----------------	----------------	------------	-------------	--	--

Reactogenicity (grade ≥3) (follow-up: 30 days)

1	randomised trials	serious <sup>d</sup>	not serious	serious <sup>a</sup>	not serious	none	246/12467 (2.0%)	158/12499 (1.3%)	RR 1.56 (1.28 to 1.90)	7 more per 1.000 (from 4 more to 11 more)	 Low	1 study for Arexvy only
---	-------------------	----------------------	-------------	----------------------	-------------	------	------------------	------------------	---------------------------	--	--	-------------------------

CI: confidence interval; RR: risk ratio

*Explanations*

a. Downgrading due to healthy study population or with stable disease

b. Downgrading due to 'some concerns' in Risk of Bias assessment because of missing information regarding definition and measurement of the outcome

c. Downgrading due to wide confidence interval and imprecise point estimate

d. Downgrading due to 'some concerns' in Risk of Bias assessment because of mix in reporting of solicited and unsolicited AEs; reactogenicity population is included in unsolicited population

## 10. Evidence-to-Decision-Tabellen (EtD) für die Empfehlung der STIKO zum Einsatz von proteinbasierten RSV-Impfstoffen

### 10.1. EtD-Tabelle für die Standardimpfempfehlung der STIKO zum Einsatz von RSV-Impfstoffen zur Prophylaxe von RSV-Erkrankungen bei Personen ≥ 75 Jahren

Fragestellung			
Sollen die proteinbasierten RSV-Impfstoffe Abryso und Arexvy zur Standardimpfung von Personen ≥ 75 Jahre eingesetzt werden?			
POPULATION:	Personen ≥ 75 Jahre		
INTERVENTION:	Rekombinante proteinbasierte Impfstoffe adjuvantiert (Arexvy/RSVPreF3) oder nicht adjuvantiert (Abryso/RSVPreF)		
VERGLEICH:	Placebo oder keine Intervention		
ENDPUNKTE:	<table border="1"> <tr> <td> <b>Effektivität:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RSV-assoziierte untere Atemwegsinfektion (LRTD)</li> <li>• schwere RSV-assoziierte LRTD</li> <li>• Medizinisch behandelte RSV-assoziierte LRTD</li> <li>• Hospitalisierung aufgrund RSV-assoziiierter LRTD</li> <li>• Tod aufgrund RSV-assoziiierter LRTD</li> </ul> </td> <td> <b>Sicherheit:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)</li> <li>• Inflammatorische neurologische Ereignisse</li> <li>• Reaktogenität (Grad ≥3)</li> </ul> </td> </tr> </table>	<b>Effektivität:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RSV-assoziierte untere Atemwegsinfektion (LRTD)</li> <li>• schwere RSV-assoziierte LRTD</li> <li>• Medizinisch behandelte RSV-assoziierte LRTD</li> <li>• Hospitalisierung aufgrund RSV-assoziiierter LRTD</li> <li>• Tod aufgrund RSV-assoziiierter LRTD</li> </ul>	<b>Sicherheit:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)</li> <li>• Inflammatorische neurologische Ereignisse</li> <li>• Reaktogenität (Grad ≥3)</li> </ul>
<b>Effektivität:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RSV-assoziierte untere Atemwegsinfektion (LRTD)</li> <li>• schwere RSV-assoziierte LRTD</li> <li>• Medizinisch behandelte RSV-assoziierte LRTD</li> <li>• Hospitalisierung aufgrund RSV-assoziiierter LRTD</li> <li>• Tod aufgrund RSV-assoziiierter LRTD</li> </ul>	<b>Sicherheit:</b> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)</li> <li>• Inflammatorische neurologische Ereignisse</li> <li>• Reaktogenität (Grad ≥3)</li> </ul>		
IMPFFZIEL:	Ziel der Impfpfempfehlung ist die Reduktion schwerer RSV-assoziiierter Atemwegserkrankungen sowie der daraus resultierenden Folgen wie Hospitalisierung, intensivmedizinische Behandlung und Tod bei Personen ≥ 75 Jahre in Deutschland		

#### Public-Health-Relevanz von RSV-Erkrankungen bei Personen ≥ 75 Jahren

##### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Lange Zeit wurde die Bedeutung von RSV-bedingten Atemwegserkrankung bei älteren Erwachsenen unterschätzt
- RSV-Infektionen sind eine häufige Ursache von unteren Atemwegserkrankungen insbesondere bei Personen ≥ 75 Jahre mit steigenden Inzidenzen mit zunehmendem Alter
- In Europa werden jährlich etwa 270.000 Personen ≥ 60 Jahre aufgrund einer RSV-Erkrankung hospitalisiert und rund 19.500 Personen versterben aufgrund einer RSV-Infektion in dieser Altersgruppe
- **InEK Daten:** Jährlich werden etwa 1.975 Personen ≥ 75 Jahre aufgrund einer RSV-Erkrankung in Deutschland hospitalisiert und 215 versterben
  - Inzidenz RSV-bedingter Hospitalisierungen bei Personen ≥ 75 Jahre: 21,2/100.000
  - Inzidenz RSV-bedingter stationärer Todesfälle bei Personen ≥ 75 Jahre: 2,3/100.000
- Die InEK Daten (basierend auf RSV spezifischen ICD10-Codes) unterschätzen die Inzidenzen wahrscheinlich um den Faktor 8-14 im Vergleich zu populationsbasierten Studien → **wahrscheinliche jährliche, um den Faktor der Unterfassung erweiterte, Hospitalisierungsinzidenz bei Personen ≥ 75 Jahre: 170-297 pro 100.000 Einwohnenden; Inzidenz stationärer Todesfälle um den Untererfassungsfaktor erweitert bei Personen ≥ 75 Jahre: 18-32 pro 100.000 Einwohnenden**
- Risikofaktoren für schwere RSV-Krankheitsverläufe: Chronische Herz-Kreislaufkrankungen, chronische Erkrankungen der Atmungsorgane (z. B. COPD, schweres Asthma bronchiale), Diabetes mellitus, angeborene oder erworbene Immundefizienz u.a.
- RSV-Infektionen treten hauptsächlich saisonal in den Wintermonaten auf

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE:** Die Verhinderung von RSV-Erkrankungen bei Personen ≥ 75 Jahre hat aufgrund ihrer relevanten Krankheitslast, der schweren Symptomatik, dem hohen Anteil notwendiger stationärer Behandlungen und Todesfällen eine deutliche Public-Health-Relevanz.

## Erwünschter Effekte (Nutzen/Benefits)

### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

Die Evidenz zur Effektivität der proteinbasierten RSV-Impfstoffe Arexvy und Abrysvo wurde in zwei RCTs mit einem geringen bzw. moderaten Verzerrungsrisiko ermittelt. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird für die meisten Endpunkte als moderat bzw. niedrig eingestuft. Die gepoolte Wirksamkeit (2 Studien) für RSV-assoziierte untere Atemwegserkrankungen (LRTD) lag bei Personen  $\geq 60$  Jahre bei 75% (95% KI: 54-87). Für die beiden Altersgruppen 70-79 Jahre und  $\geq 85$  Jahre lag die gepoolte VE zur Verhinderung einer LRTD bei jeweils 86% (95% KI: 53-96) und 59% (95% KI: -61-90). Die VE gegen eine LRTD, die das Aufsuchen einer medizinischen Einrichtung erforderlich machte, lag bei Personen  $\geq 60$  Jahre bei 87% (95% KI: 58-96) (eine Studie).

Die Effektivität proteinbasierten RSV-Impfstoffe zur Verhinderung von RSV-bedingten Hospitalisierungen oder Todesfällen konnte nicht ermittelt werden, da nicht ausreichend Fälle beobachtet wurden. Über die Schutzdauer der Impfung kann aufgrund fehlender Daten noch kein abschließendes Urteil gefällt werden. Bisherige Ergebnisse aus einer Studie zeigen in der 2. RSV-Saison nach einer Auffrischimpfung mit Arexvy gegen die beiden Endpunkte LRTD und schwere LRTD keine zusätzliche bzw. eine geringere Impfeffektivität als nach der ersten Dosis. Außerdem zeigt sich ein anhaltender, wenn auch verringerter Schutz in der 2. RSV-Saison nach nur einer Impfstoffdosis. Zum jetzigen Zeitpunkt ist unklar, ob der Impfschutz zu einem späteren Zeitpunkt aufgefrischt werden kann. Daten zur Schutzdauer von Abrysvo liegen bisher nicht vor.

Ergebnisse aus der *real-world*-Anwendung liegen derzeit noch nicht vor.

*Wirksamkeit des RSV-Impfstoffs Abrysvo zur Verhinderung von RSV-assoziierten unteren Atemwegserkrankungen bei Personen  $\geq 60$  Jahre*

Endpunkt/Subgruppe	RSV-Impfstoffgruppe (Ereignisse/Total)	Placebogruppe (Ereignisse/Total)	VE (95% KI) <sup>a</sup>
RSV-assoziierte untere Atemwegserkrankungen ( $\geq 2$ Symptome)	11/17.215	33/17.069	67% (35–83)
Subgruppen nach Alter (RSV-LRTD)			
70-79 Jahre	2/5.488	9/5.431	78% (-2–95)
$\geq 80$ Jahre	1/970	5/958	80% (-69–98)
RSV related medically-attended LRTD with $\geq 2$ symptoms	NA	NA	70,4% (33-88,4) <sup>b</sup>

Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall; LRTD=Lower Respiratory Tract Disease; VE=Impfeffektivität

<sup>a</sup> Die VE wurden anhand der Angaben zu den aufgetretenen Ereignissen und der Gesamtzahl der Personen aus den Studien berechnet ( $VE=1-RR*100$ )

<sup>b</sup> Schätzer aus Poster Abstract (10) (Besuche in Ambulanzen, Krankenhaus oder Notaufnahme; genaue Definition fehlt)

*Wirksamkeit des RSV-Impfstoffs Arexvy zur Verhinderung von RSV-assoziierten unteren Atemwegserkrankungen bei Personen  $\geq 60$  Jahre*

Endpunkt/Subgruppe	RSV-Impfstoffgruppe (Ereignisse/Total)	Placebogruppe (Ereignisse/Total)	VE (95% KI) <sup>a</sup>
RSV-assoziierte untere Atemwegserkrankungen	7/12.467	40/12.499	82% (61-92)
Subgruppen nach Alter (RSV-LRTD)			
70-79 Jahre	1/4.487	16/4.491	94% (53-99)
$\geq 80$ Jahre	2/1.017	3/1.028	33% (-302-89)
Medically attended visits due to RSV LRTD <sup>b</sup>	3/12.467	24/12.499	87% (58-96)
RSV-related <u>severe</u> LRTD	1/12.467	17/12.499	94% (56-99)

Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall; LRTD=Lower Respiratory Tract Disease; VE=Impfeffektivität

<sup>a</sup> Die VE wurden anhand der Angaben zu den aufgetretenen Ereignissen und der Gesamtzahl der Personen aus den Studien berechnet ( $VE=1-RR*100$ )

<sup>b</sup> Besuch in allgemeinmedizinischer Praxis, Fachärztin/Facharzt oder in der Notaufnahme

---

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE:** Die proteinbasierten RSV-Impfstoffe Arexvy und Abrysvo zeigen eine gute Effektivität bei der Verhinderung von RSV-spezifischen Erkrankungen unterschiedlicher Schwere. Trotz des weiten Konfidenzintervalls in der Altersgruppe der  $\geq 80$ -Jährigen aufgrund der geringen Fallzahlen wird die klinische Wirksamkeit und damit der Nutzen der Impfung von der STIKO-Arbeitsgruppe für Personen  $\geq 75$  Jahre als „hoch“ eingeschätzt.

---

#### **Unerwünschte Effekte (Schaden/Harms)**

#### **EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN**

Die Evidenz zur Sicherheit der proteinbasierten Impfstoffe Arexvy und Abrysvo wurde in vier RCTs mit einem geringen bzw. moderaten Verzerrungsrisiko ermittelt. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird für die meisten Endpunkte als niedrig bzw. moderat eingestuft. Vorrangig, da sich die Daten auf Personen  $\geq 60$  Jahre und nicht spezifisch auf die Altersgruppe  $\geq 75$  Jahre beziehen.

- Unerwünschte Ereignisse (adverse events, AE) ] traten in Verum-Gruppen etwas häufiger als in den Placebo-Gruppen auf: Abrysvo (Schwere AE: RR 1,26 [95% KI: 0,88-1,82]) (1 Studie), Arexvy (AE  $\geq$  Grad 3: RR 1,56 [95% KI: 1,28-1,90]) (1 Studie)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) wurden in der Verum-Gruppe ähnlich häufig beobachtet wie in der Placebo-Gruppe (RR: 1,02 [95% KI: 0,94-1,12]) (gepoolt, 3 Studien)
  - 3 Fälle eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS), die in einem möglichen Zusammenhang mit der Impfung stehen, sind in den Studien zu Arexvy (n=1) und Abrysvo (n=2) aufgetreten
- Basierend auf den Ergebnissen der vier randomisierten klinischen Studien sind die beiden Impfstoffe gut verträglich und sicher
- Post-Marketing-Überwachung in den USA: Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines GBS im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung
  - Verlässliche Schätzungen zur Höhe dieses Risikos in beispielsweise unterschiedlichen Altersgruppen gibt es aktuell noch nicht

---

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE:** Die Sicherheit der proteinbasierten RSV-Impfstoffe Arexvy und Abrysvo wurde für Personen  $\geq 60$  Jahre bewertet. Die Impfung wird insgesamt gut vertragen. Das mögliche Auftreten von GBS-Fällen in Zusammenhang mit der Impfung muss weiter genau beobachtet werden. Die AG kommt nach Abwägung aller entscheidungsrelevanten Faktoren zu der Einschätzung, dass die voraussichtlichen unerwünschten Effekte bei Personen  $\geq 75$  Jahre gering sind und dass die erwünschten Effekte der RSV-Impfung überwiegen.

---

## Vertrauen in die Evidenz kritischer und wichtiger Endpunkte

### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

#### Soll Arexvy oder Abrysvo verglichen mit Placebo bei Personen ≥ 75 Jahre mit und ohne Risikofaktoren angewendet werden?

**Population:** Personen ≥ 75 Jahre mit und ohne Risikofaktoren

**Intervention:** Arexvy oder Abrysvo

**Vergleich:** Placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Placebo	Risk with RSV vaccines (Arexvy/Abrysvo)				
RSV-assoziierte LTRD (min. 2 Symptome) Nachbeobachtung: Median 7 Monate	Study population		RR 0.25 (0.13 to 0.46)	59250 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a</sup>	Gepoolte altersspezifische VE (2 RCT): 70-79 Jahre: 86% (95% KI: 53-96) ≥ 85 Jahre: 59% (95% KI: -61-90)  #Da u.a. wegen der COVID-19-Pandemie zum Zeitpunkt der Studiendurchführung und wenigen Fällen von einer deutlichen Unterschätzung der Fälle und des Effekts ausgegangen werden muss, wurden zusätzlich zu dem antizipierten Effekt auf Grundlage der Studien (hier 0,2%) Hintergrundinzidenzen (Faktor 2 und 10) angenommen, um den möglichen Effekt abschätzen zu können.
	2 per 1.000	1 per 1.000 (0 to 1)				
	Angenommene Hintergrundinzidenz (Faktor 2) <sup>#</sup>					
	4 per 1.000	1 per 1.000 (1 to 2)				
Angenommene Hintergrundinzidenz (Faktor 10) <sup>#</sup>						
	20 per 1.000	5 per 1.000 (3 to 9)				
Medizinisch behandelte LRTD Nachbeobachtung: Median 6,7 Monate	Study population		RR 0.13 (0.04 to 0.42)	24966 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low <sup>a,b</sup>	1 study for Arexvy only  *Da u.a. wegen der COVID-19-Pandemie und wenigen Fällen von einer deutlichen Unterschätzung der Fälle und des Effekts ausgegangen werden muss, wurde die gepoolte RSV-Hospitalisierungsinzidenz aus einem systematischen Review
	2 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 1)				
	Angenommene Hintergrundinzidenz (Faktor 178) <sup>*</sup>					

	178 per 1.000	23 per 1.000 (7 to 75)				(11) aus den USA herangezogen (Personen 65+ Jahre: 178 pro 100.000), um den möglichen Effekt abschätzen zu können.
Schwere RSV-assoziierte LTRD Nachbeobachtung: Median 6,7 Monate	1 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 1)	<b>RR 0.06</b> (0.01 to 0.44)	24966 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a</sup>	1 study for Arexvy only
Hospitalisierung aufgrund RSV-assoziiertes LTRD Nachbeobachtung: Median 6 Monate	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	(0 studies)	-	In den untersuchten Studien wurde keine, oder nur gemischt unter den schweren LTRD, hospitalisierte Fälle aufgrund einer RSV-assoziierten LTRD angegeben. Es konnte keine Wirksamkeit gegen diesen Endpunkt berechnet werden.
Tod aufgrund RSV-assoziiertes LTRD Nachbeobachtung: Median 6 Monate	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	(0 studies)	-	In den untersuchten Studien wurden keine Todesfälle aufgrund einer RSV-assoziierten LTRD angegeben. Es konnte keine Wirksamkeit gegen diesen Endpunkt berechnet werden.

\*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the relative effect of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

#### GRADE Working Group grades of evidence

**High certainty:** we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

**Moderate certainty:** we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

**Low certainty:** our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

**Very low certainty:** we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

#### Explanations

a. Downgrading due to small size of older age groups (>70 years of age); majority of participants are 60-69 years old

b. Downgrading due to 'some concerns' in Risk of Bias assessment because of missing information regarding definition and measurement of the outcome

## Soll Arexvy oder Abrysvo verglichen mit Placebo bei Personen ≥ 75 Jahre mit und ohne Risikofaktoren angewendet werden?

**Population:** Personen ≥ 75 Jahre mit und ohne Risikofaktoren

**Intervention:** Arexvy oder Abrysvo

**Vergleich:** Placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Placebo	Risk with RSV vaccines (Arexvy/Abrysvo)				
Serious adverse events (SAE) Nachbeobachtung: Median 6 Monate	30 per 1.000	31 per 1.000 (28 to 34)	<b>RR 1.02</b> (0.94 to 1.12)	59331 (3 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a</sup>	
Inflammatory neurologic events (e.g., Guillain-Barré syndrome) Nachbeobachtung: Median 6 Monate	not pooled	not pooled	not pooled	59331 (3 RCTs)	⊕⊕○○ Low <sup>a,b</sup>	Es wurden 2 GBS Fälle in den Zulassungsstudien berichtet, zudem trat ein weiterer GBS Fall in einer nicht Placebo-kontrollierten Studie auf (4)
Reactogenicity (grade ≥3) Nachbeobachtung: 30 Tage	13 per 1.000	20 per 1.000 (16 to 24)	<b>RR 1.56</b> (1.28 to 1.90)	24966 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low <sup>a,c</sup>	1 study for Arexvy only

\*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

### GRADE Working Group grades of evidence

**High certainty:** we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

**Moderate certainty:** we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

**Low certainty:** our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

**Very low certainty:** we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

### Explanations

a. Downgrading due to small size of older age groups (>70 years of age); majority of participants are 60-69 years old

b. Downgrading due to wide confidence interval and imprecise point estimate

c. Downgrading due to 'some concerns' in Risk of Bias assessment because of mix in reporting of solicited and unsolicited AEs; reactogenicity population is included in unsolicited population



---

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE:** Die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit der proteinbasierten RSV-Impfstoffe beziehen sich überwiegend auf Personen  $\geq 60$  Jahre und die Teilnehmendenzahl der  $\geq 75$ -Jährigen ist in den Studien verhältnismäßig klein. Für die Bewertung der Wirksamkeit liegen VEs nach Altersgruppen vor, nicht jedoch für die Sicherheit. Die Daten zur Wirksamkeit werden von der STIKO-Arbeitsgruppe als verlässlich eingeschätzt. Die Verlässlichkeit der verfügbaren Daten zur Sicherheit wird hingegen mit niedrig bis moderat bewertet. Dies liegt neben der geringen Anzahl der  $\geq 75$ -Jährigen auch an den wenigen aufgetretenen Fällen und den daraus resultierenden weiten Konfidenzintervallen der Punktschätzer. Dies lässt sich durch die Studiendurchführung während der COVID-19-Pandemie erklären.

---

## Akzeptanz der RSV-Impfung bei Personen ≥ 75 Jahre

### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Zur Akzeptanz der RSV-Impfung sind noch keine Daten wie z.B. Impfquoten oder Bereitschaft zur Impfung verfügbar.
- Generell werden Impfung im Erwachsenenalter in Deutschland eher mäßig gut angenommen.
  - Impfquote für saisonale Influenza-Impfung lag im 1. Quartal 2022 bei Personen ≥ 60 Jahren bei 43,3%.
    - Impfquote steigt mit dem Alter an.
    - In der Saison 2021/22 betrug die Impfquote in den Altersgruppen 60 – 69, 70 – 79 und 80 Jahre und älter 34,8%, 48,9% und 51,8%.
  - Impfquote für die Pneumokokken-Impfung lag im 1. Quartal 2022 bei Personen ≥ 60 Jahren bei 23,3%.
    - Die Impfquote steigt mit dem Alter an und lag im 1. Quartal 2022 bei 60-Jährigen lediglich bei 3,2%. Im Vergleich dazu lag die Impfquote bei den 74-Jährigen bei 41,9%.

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE:** Für die AG ist eine umfangreiche und umfassende Aufklärung über die empfohlenen Impfungen im erwachsenen Alter von großer Bedeutung, damit gerade in dieser Altersgruppe die Impfquoten gesteigert und somit schwere Krankheitsverläufe, Hospitalisierungen und Tod verhindert werden können.

## Nutzen/Risiko Abwägung zur Erreichung der Impfziele

### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- **Direkte Effekte:**
  - Die erzielbaren erwünschten Effekte sind in Anbetracht der Krankheitsschwere und der Häufigkeit der Erkrankung bei Personen ≥ 75 Jahre groß.
  - Die Reaktogenität der Impfung ist gering, besorgniserregende Sicherheitssignale sind nicht bekannt.
  - Die Impfung mit den proteinbasierten RSV-Impfstoffen wird in der Gesamtschau als wirksam und sicher für die Altersgruppe der ≥ 75-Jährigen betrachtet.
- **Indirekte Effekte** werden nicht oder nur in einem sehr geringfügigen Maße erwartet
- **Risiko-Nutzen-Abwägung** der RSV-Impfung von ≥ 75-Jährigen unter Berücksichtigung des GBS-Risikos, liegt deutlich auf der des Nutzens der RSV-Impfung.

Nutzen der RSV-Impfung		Risiko der RSV-Impfung	
Schwere der RSV-bedingten Erkrankungen	Geschätzte Zahl verhinderter Fälle/1 Mio. Impfungen	Guillain-Barré (GBS)-Fälle bei ≥ 60-Jährigen/1 Mio. Impfungen*	
	Anzahl <u>ohne</u> Korrektur der Untererfassung	Arexvy	Abrysvo
	≥ 75 Jahre		
Hospitalisierungen	292	10,0 (95% KI: 1,7-18,3) (12)	25,1 (95% KI: 6,7-43,3) (12)
Intensiv-medizinische Fälle	45		
Todesfälle	20		
	Anzahl nach Korrektur der Untererfassung (Faktor 8)		
Hospitalisierungen	2.206		
Intensiv-medizinische Fälle	350		
Todesfälle	162		

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE:** Für die AG überwiegen mehrheitlich die positiven Effekte der RSV-Impfung gegenüber möglichen negativen Effekten. Die Risiko-Nutzen-Abwägung wurde in der AG kontrovers diskutiert und ein enges Monitoring von möglichen Sicherheitssignalen befürwortet.

## Ressourcen-Effizienz einer RSV-Impfung bei Personen ≥ 75 Jahre

### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Eine epidemiologische Modellierung unter Berücksichtigung der Untererfassung von RSV-spezifischen Diagnosen im Krankenhaus wurde durchgeführt, und darauf aufbauend eine gesundheitsökonomische Evaluation der Impfung zur Verhinderung von RSV-assoziierten Erkrankungen für Personen  $\geq 75$  Jahre,  $\geq 65$  Jahre und  $\geq 60$  Jahre
- Schlüsselparameter der Modellierung: Personen werden 1x geimpft bei Erreichen des Einschulalters (Impfquote 40%). Angaben über 5 Jahre, Ergebnisse mit Berücksichtigung der Untererfassung um den Faktor 8 bis 14 der epidemiologischen Daten aus dem InEK-System im Jahr 2019, Wirksamkeit der Impfung entsprechend den Zulassungsstudien; angenommener Preis der Impfung: 213,61€
- In der Tabelle dargestellt: Geschätzte verhinderbare RSV-assoziierte Fälle, NNV und Kosteneffektivität über 5 Jahre in der Gesamtbevölkerung in Deutschland für die Skalierungsfaktoren 8 und 14.
- Die Ergebnisse aus der epidemiologischen Modellierung sind aufgrund der Adjustierung um die Faktoren der Untererfassung mit Unsicherheiten behaftet
- Die Ergebnisse der gesundheitsökonomischen Evaluation sind durch erhebliche Unsicherheit in den Parametern gekennzeichnet und als explorativ anzusehen.

Ergebnisparameter	Szenario 1: 75 Jahre und älter	Szenario 2: 65 Jahre und älter	Szenario 3: 60 Jahre und älter
<b>Epidemiologische Modellierung, unter Berücksichtigung der Untererfassung</b>			
<b>Effektivität je Szenario: Verhinderte Anzahl (Spanne des Skalierungsfaktors: 8-14)</b>			
RSV-Erkrankungen	970.000	1,6 Mio.	1,9 Mio.
<i>zusätzlich (in Altersgr.)</i>	<i>970.000</i>	<i>650.000</i>	<i>320.000</i>
Hospitalisierungen	10.000 - 17.000	14.000 - 24.000	15.000 - 27.000
<i>zusätzlich (in Altersgr.)</i>	<i>10.000 - 17.000</i>	<i>4.000 - 6.800</i>	<i>1.400 - 2.300</i>
Intensivfälle	1.600 - 2.800	2.300 - 4.000	2.500 - 4.400
<i>zusätzlich (in Altersgr.)</i>	<i>1.600 - 2.800</i>	<i>710 - 1.200</i>	<i>240 - 410</i>
Todesfälle	730 - 1.300	970 - 1.700	1.000 - 1.800
<i>zusätzlich (in Altersgr.)</i>	<i>730 - 1.300</i>	<i>230 - 400</i>	<i>60 - 100</i>
<b>Effizienz (NNV zur Vermeidung von einer/einem):</b>			
RSV-Erkrankung	4,7	5,1	5,5
<i>zusätzlich (in Altersgr.)</i>	<i>4,7</i>	<i>5,8</i>	<i>7,6</i>
Hospitalisierung	260 - 450	340 - 590	400 - 700
<i>zusätzlich (in Altersgr.)</i>	<i>260 - 450</i>	<i>550 - 940</i>	<i>1.100 - 1.800</i>
Intensivfall	1.600 - 2.900	2.100 - 3.600	2.400 - 4.200
<i>zusätzlich (in Altersgr.)</i>	<i>1.600 - 2.900</i>	<i>3.000 - 5.300</i>	<i>6.000 - 10.000</i>
Todesfall	3.500 - 6.200	4.900 - 8.500	5.900 - 10.000
<i>zusätzlich (in Altersgr.)</i>	<i>3.500 - 6.200</i>	<i>9.300 - 16.000</i>	<i>25.000 - 43.000</i>
<b>Gesundheitsökonomische Evaluation (cave: explorative Analyse).</b>			
<b>Ökonomische Kostenveränderung über 5 Jahre</b>			
Diskontierung 3 %	584 - 614 Mio.	1,16 - 1,20 Mrd.	1,63 - 1,68 Mrd.
<i>zusätzlich (in Altersgr.)</i>	<i>584 - 614 Mio.</i>	<i>572 - 588 Mio.</i>	<i>474 - 478 Mio.</i>
Diskontierung 0 %	583 - 614 Mio.	1,16 - 1,20 Mrd.	1,63 - 1,68 Mrd.
<i>zusätzlich (in Altersgr.)</i>	<i>583 - 614 Mio.</i>	<i>572 - 587 Mio.</i>	<i>473 - 477 Mio.</i>
Diskontierung 5 %	584 - 614 Mio.	1,16 - 1,20 Mrd.	1,63 - 1,68 Mrd.
<i>zusätzlich (in Altersgr.)</i>	<i>584 - 614 Mio.</i>	<i>573 - 588 Mio.</i>	<i>474 - 478 Mio.</i>
<b>Inkrementelles Kosteneffektivitäts-Verhältnis (ICER); zusätzliche gesellschaftliche Kosten (in Euro) pro:</b>			
Fall	599 - 631	712 - 740	837 - 862
<i>zusätzlich (in Altersgruppe)</i>	<i>599 - 631</i>	<i>881 - 904</i>	<i>1.470 - 1.480</i>
Hospitalisierung	33.600 - 61.600	47.700 - 86.100	61.400 - 110.000
<i>zusätzlich (in Altersgruppe)</i>	<i>33.600 - 61.600</i>	<i>83.600 - 147.000</i>	<i>206.000 - 349.000</i>
Intensivfall	286.000 - 525.000	352.000 - 638.000	439.000 - 788.000
<i>zusätzlich (in Altersgruppe)</i>	<i>286.000 - 525.000</i>	<i>460.000 - 821.000</i>	<i>1,1 - 1,9 Mio.</i>

Todesfall	331.000 - 610.000	540.000 - 982.000	719.000 – 1,3 Mio.
<i>zusätzlich (in Altersgruppe)</i>	<i>331.000 - 610.000</i>	<i>1,5 - 2,7 Mio.</i>	<i>3,8 - 6,7 Mio.</i>
QALY (diskontiert mit 3 %)	21.900 - 38.700	29.700 - 51.400	37.500 - 64.200
<i>zusätzlich (in Altersgruppe)</i>	<i>21.900 - 38.700</i>	<i>46.400 - 78.200</i>	<i>106.000 - 171.000</i>
QALY (diskontiert mit 0 %)	20.800 - 36.900	27.800 - 48.300	34.900 - 59.900
<i>zusätzlich (in Altersgruppe)</i>	<i>20.800 - 36.900</i>	<i>42.100 - 71.300</i>	<i>93.600 - 152.000</i>
QALY (diskontiert mit 5 %)	22.600 - 39.900	30.800 - 53.400	39.100 - 66.800
<i>zusätzlich (in Altersgruppe)</i>	<i>22.600 - 39.900</i>	<i>49.000 - 82.300</i>	<i>114.000 - 181.000</i>
Die QALYs und gesundheitsökonomische Evaluation sind als explorativ anzusehen. NNV: number needed to vaccinate (benötigte Anzahl an zu impfenden Personen); QALY: Qualitäts-adjustiertes Lebensjahr Ergebnisse für Szenario 3 resultieren aus Extrapolation modellbasierter Simulationen des Effektes einer RSV-Impfung in Personen $\geq 65$ Jahre sowie $\geq 55$ Jahre.			

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE:** Die Ergebnisse der Modellierung zeigen, dass eine RSV-Impfung für Personen  $\geq 75$  Jahre bei einer angenommenen Impfquote von 40 % in Bezug auf die betrachteten Endpunkte effektiv und effizient ist. Mit niedrigeren Altersgruppen nehmen die ökonomischen Kosten zu und die Effizienz sinkt. Die Entscheidungen der STIKO sollen jedoch primär nicht von ökonomischen Aspekten abhängen. Auf dieser Grundlage und der gezeigten positiven Effekte empfiehlt die AG der STIKO die Empfehlung zur Standardimpfung für Personen  $\geq 75$  Jahre.

## Ethische Aspekte zur RSV-Prophylaxe

### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

#### Verteilung von Nutzen und Risiken der Impfung in der Bevölkerung:

- Durch die aktive Immunisierung mit einem RSV-Impfstoff wird allen Personen  $\geq 75$  Jahren die Möglichkeit gegeben, sich vor einer möglicherweise schwer verlaufenden RSV-Infektion zu schützen.
- Neben dem individuellen Schutz jeder einzelnen geimpften Person wird auch die Belastung des stationären wie ambulanten medizinischen Bereiches reduziert.
- Der Zugang zur Impfung ist durch die Gabe im hausärztlichen Bereich niederschwellig möglich.
- Sozialökonomische Aspekte spielen eine untergeordnete Rolle, da die Impfung für die empfohlenen Personengruppen durch die gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden wird.
- Die Nutzen-Risiko-Abwägung für Personen  $\geq 75$  Jahren fällt deutlich zugunsten des Nutzens aus. In dieser Altersgruppe werden sehr viel mehr RSV-bedingte Hospitalisierungen und Todesfälle verhindert als schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), die möglicherweise mit der Impfung in Verbindung stehen auftreten.
- In dieser Altersgruppe treten im Vergleich zu den  $\geq 75$ -Jährigen weniger Hospitalisierungen und Todesfälle aufgrund einer RSV-Infektion auf, jedoch muss man bei Personen in dieser Altersgruppe mit bestimmten Grunderkrankungen auch von einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung ausgehen.
- Weitere Daten sind notwendig, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis besser beurteilen zu können.

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE:** Nach Einschätzung der AG wird eine Standardimpfempfehlung zu RSV-Impfung für Personen  $\geq 75$  Jahren einen gerechten Zugang zur Prophylaxe ermöglichen und Benachteiligungen entgegenwirken.

## Monitoring und Umsetzbarkeit einer allgemeinen Empfehlung zur RSV-Impfung

### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Monitoring der Impfquoten im ambulanten Bereich via der KV-Impfsurveillance, bei der Abrechnungsdaten zu Impfungen und Immunisierungsprogrammen von den Kassenärztlichen Vereinigungen dazu genutzt werden können, bundesweite Impf- sowie Immunisierungsquoten bei gesetzlich krankenversicherten Personen (ca. 85 % der deutschen Bevölkerung) zu bestimmen
- Sicherheitsmonitoring zur Erfassung von unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) ist am Paul-Ehrlich-Institut (PEI) etabliert.
- Eine breite Aufklärung der Zielpopulation ist wünschenswert um ein möglichst hohe Impfquote zu erreichen
- Impfung wird im hausärztlichen Sektor angeboten, Umsetzung wird als unproblematisch angesehen.
- Etabliertes System der hausärztlichen Versorgung für die Altersgruppe der  $\geq 75$ -Jährigen.

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE:** Die Implementierung eines Standardimpfprogramms zur RSV-Impfung für Personen  $\geq 75$  Jahre wird als unproblematisch beurteilt.

## 10.2. EtD-Tabelle für die Indikationsimpfempfehlung der STIKO zum Einsatz von RSV-Impfstoffen zur Prophylaxe von RSV-Erkrankungen bei Personen ≥ 60 Jahren mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung

<b>Fragestellung</b>					
Sollen die proteinbasierten RSV-Impfstoffe Abrysvo und Arexvy zur Indikationsimpfung von Personen ≥ 60 Jahre mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung eingesetzt werden?					
<b>POPULATION:</b>	Personen ≥ 60 Jahre				
<b>INTERVENTION:</b>	Rekombinante proteinbasierte Impfstoffe adjuvantiert (Arexvy/RSVPreF3) oder nicht adjuvantiert (Abrysvo/RSVPreF)				
<b>VERGLEICH:</b>	Placebo oder keine Intervention				
<b>ENDPUNKTE:</b>	<table border="1"> <tr> <td><b>Effektivität:</b></td> <td><b>Sicherheit:</b></td> </tr> <tr> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>RSV-assoziierte untere Atemwegsinfektion (LRTD)</li> <li>schwere RSV-assoziierte LRTD</li> <li>Medizinisch behandelte RSV-assoziierte LRTD</li> <li>Hospitalisierung aufgrund RSV-assoziiierter LRTD</li> <li>Tod aufgrund RSV-assoziiierter LRTD</li> </ul> </td> <td> <ul style="list-style-type: none"> <li>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)</li> <li>Inflammatorische neurologische Ereignisse</li> <li>Reaktogenität (Grad ≥3)</li> </ul> </td> </tr> </table>	<b>Effektivität:</b>	<b>Sicherheit:</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>RSV-assoziierte untere Atemwegsinfektion (LRTD)</li> <li>schwere RSV-assoziierte LRTD</li> <li>Medizinisch behandelte RSV-assoziierte LRTD</li> <li>Hospitalisierung aufgrund RSV-assoziiierter LRTD</li> <li>Tod aufgrund RSV-assoziiierter LRTD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)</li> <li>Inflammatorische neurologische Ereignisse</li> <li>Reaktogenität (Grad ≥3)</li> </ul>
<b>Effektivität:</b>	<b>Sicherheit:</b>				
<ul style="list-style-type: none"> <li>RSV-assoziierte untere Atemwegsinfektion (LRTD)</li> <li>schwere RSV-assoziierte LRTD</li> <li>Medizinisch behandelte RSV-assoziierte LRTD</li> <li>Hospitalisierung aufgrund RSV-assoziiierter LRTD</li> <li>Tod aufgrund RSV-assoziiierter LRTD</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE)</li> <li>Inflammatorische neurologische Ereignisse</li> <li>Reaktogenität (Grad ≥3)</li> </ul>				
<b>IMPFFZIEL:</b>	Ziel der Impfempfehlung ist die Reduktion schwerer RSV-assoziiierter Atemwegserkrankungen sowie der daraus resultierenden Folgen wie Hospitalisierung, intensivmedizinische Behandlung und Tod bei Personen ≥ 60 Jahre mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung in Deutschland				

### Public-Health-Relevanz von RSV-Erkrankungen bei Personen ≥ 60 Jahre

#### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Lange Zeit wurde die Bedeutung von RSV-bedingten Atemwegserkrankung bei älteren Erwachsenen unterschätzt, gerade auch bei Personen mit einem erhöhten Risiko für einen schwere RSV-Erkrankung
- RSV-Infektionen treten hauptsächlich saisonal in den Wintermonaten auf
- RSV-Infektionen sind eine häufige Ursache von unteren Atemwegserkrankungen insbesondere bei Personen ≥ 60 Jahren mit Risikofaktoren
- Risikofaktoren für schwere RSV-Krankheitsverläufe: Chronische Herz-Kreislaufferkrankungen, chronische Erkrankungen der Atmungsorgane (z. B. COPD, schweres Asthma bronchiale), Diabetes mellitus, angeborene oder erworbene Immundefizienz u.a.
- Verschieden Studien zeigen unter anderem für Seniorinnen und Senioren mit kardialen Vorerkrankungen (koronare Herzkrankheit oder chronische Herzinsuffizienz) im Vergleich zu Gesunden eine um 2,52 (95% KI: 1,74-3,67) bis 7,63 (95% KI: 2,43-23,93) -fach erhöhte Hospitalisierungsinzidenz. Chronische Erkrankungen der Atmungsorgane (COPD, Asthma bronchiale oder Bronchiektasen) bei älteren Personen sind mit einer um 2,27 (95% KI: 1,67-3,09) bis 13,41 (95% KI: 4,29-41,98) -fach erhöhten Hospitalisierungsinzidenz assoziiert. Ältere Personen mit Diabetes mellitus haben eine um den Faktor 1,69 (95% KI: 1,13-2,54) bis 6,44 (95% KI: 2,06-20,17) erhöhte Hospitalisierungsinzidenz.
- Um welchen Faktor genau eine bestehende Grunderkrankung das Risiko für einen schweren, hospitalisierungsbedürftigen oder tödlichen Verlauf erhöht, lässt sich zurzeit nicht eindeutig beantworten.
- Deutlich ist, dass oben genannte Vorerkrankungen mit einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung einhergehen, sodass in der Bevölkerungsgruppe der 60-74-Jährigen mit diesen Grunderkrankungen von einem ähnlich erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf der RSV-Erkrankung auszugehen ist, wie in der Altersgruppe ≥ 75 Jahre.

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE:** Die Verhinderung von RSV-Erkrankungen bei Personen ≥ 60 Jahre mit bestimmten Risikofaktoren für eine schwere RSV-Erkrankung hat aufgrund ihrer relevanten

**Krankheitslast, der schweren Symptomatik, dem hohen Anteil notwendiger stationärer Behandlungen und Todesfällen eine deutliche Public-Health-Relevanz.**

**Erwünschter Effekte (Nutzen/Benefits)**

**EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN**

Die Evidenz zur Effektivität der proteinbasierten RSV-Impfstoffe Arexvy und Abrysvo wurde in zwei RCTs mit einem geringen bzw. moderaten Verzerrungsrisiko ermittelt. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird für die definierten Endpunkte als niedrig bzw. moderat eingestuft. Die gepoolte Wirksamkeit (2 Studien) für RSV-assoziierte untere Atemwegserkrankungen (LRTD) lag bei Personen  $\geq 60$  Jahre bei 75% (95% KI: 54-87). Für die drei Altersgruppen 60-69 Jahre, 70-79 Jahre und  $\geq 85$  Jahre lag die gepoolte VE zur Verhinderung einer LRTD bei jeweils 70% (95% KI: 35-86), 86% (95% KI: 53-96) und 59% (95% KI: -61-90). Die VE gegen eine LRTD, die das Aufsuchen einer medizinischen Einrichtung erforderlich machte, lag bei Personen  $\geq 60$  Jahre bei 87% (95% KI: 58-96) (eine Studie). Bei Personen  $\geq 60$  Jahre mit  $\geq 1$  metabolischer oder endokriner Erkrankung lag die VE des Arexvy-Impfstoffs bei 96% (95% KI: 37-100). Bei Personen mit  $\geq 1$  kardio-respiratorischer Erkrankung (u. a. COPD, Asthma, chronische Herzinsuffizienz) lag die gepoolte VE (2 Studien, jeweils Arexvy, Abrysvo) bei 73% (95% KI: -136-97).

Die Effektivität proteinbasierten RSV-Impfstoffe zur Verhinderung von RSV-bedingten Hospitalisierungen oder Todesfällen konnte nicht ermittelt werden, da nicht ausreichend Fälle beobachtet wurden. Über die Schutzdauer der Impfung kann aufgrund fehlender Daten noch kein abschließendes Urteil gefällt werden. Bisherige Ergebnisse aus einer Studie zeigen in der 2. RSV-Saison nach einer Auffrischimpfung mit Arexvy gegen die beiden Endpunkte LRTD und schwere LRTD keine zusätzliche bzw. eine geringere Impfeffektivität als nach der ersten Dosis. Außerdem zeigt sich ein anhaltender, wenn auch verringerter Schutz in der 2. RSV-Saison nach nur einer Impfstoffdosis. Zum jetzigen Zeitpunkt ist unklar, ob der Impfschutz zu einem späteren Zeitpunkt aufgefrischt werden kann. Daten zur Schutzdauer von Abrysvo liegen bisher nicht vor.

Ergebnisse aus der *real-world*-Anwendung liegen derzeit noch nicht vor.

*Wirksamkeit des RSV-Impfstoffs Abrysvo zur Verhinderung von RSV-assoziierten unteren Atemwegserkrankungen bei Personen  $\geq 60$  Jahre*

Endpunkt/Subgruppe	RSV-Impfstoffgruppe (Ereignisse/Total)	Placebogruppe (Ereignisse/Total)	VE (95% KI) <sup>a</sup>
RSV-assoziierte untere Atemwegserkrankungen ( $\geq 2$ Symptome)	11/17.215	33/17.069	67% (35–83)
Subgruppen nach Alter (RSV-LRTD)			
60-69 Jahre	8/10.757	19/10.680	58% (5–82)
70-79 Jahre	2/5.488	9/5.431	78% (-2–95)
$\geq 80$ Jahre	1/970	5/958	80% (-69–98)
RSV related medically-attended LRTD with $\geq 2$ symptoms	NA	NA	70,4% (33-88,4) <sup>b</sup>

Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall; LRTD=Lower Respiratory Tract Disease; VE=Impfeffektivität

<sup>a</sup> Die VE wurden anhand der Angaben zu den aufgetretenen Ereignissen und der Gesamtzahl der Personen aus den Studien berechnet ( $VE=1-RR*100$ )

<sup>b</sup> Schätzer aus Poster Abstract (10) (Besuche in Ambulanzen, Krankenhaus oder Notaufnahme; genaue Definition fehlt)

*Wirksamkeit des RSV-Impfstoffs Arexvy zur Verhinderung von RSV-assoziierten unteren Atemwegserkrankungen bei Personen  $\geq 60$  Jahre*

Endpunkt/Subgruppe	RSV-Impfstoffgruppe (Ereignisse/Total)	Placebogruppe (Ereignisse/Total)	VE (95% KI) <sup>a</sup>
RSV-assoziierte untere Atemwegserkrankungen	7/12.467	40/12.499	82% (61-92)
Subgruppen nach Alter (RSV-LRTD)			
60-69 Jahre	4/6.963	21/6.980	81% (44-93)
70-79 Jahre	1/4.487	16/4.491	94% (53-99)
$\geq 80$ Jahre	2/1.017	3/1.028	33% (-302-89)
Medically attended visits due to RSV LRTD <sup>b</sup>	3/12.467	24/12.499	87% (58-96)

RSV-related severe LRTD	1/12.467	17/12.499	94% (56-99)
-------------------------	----------	-----------	-------------

Abkürzungen: KI=Konfidenzintervall; LRTD=Lower Respiratory Tract Disease; VE=Impfeffektivität

<sup>a</sup> Die VE wurden anhand der Angaben zu den aufgetretenen Ereignissen und der Gesamtzahl der Personen aus den Studien berechnet ( $VE=1-RR*100$ )

<sup>b</sup> Besuch in allgemeinmedizinischer Praxis, Fachärztin/Facharzt oder in der Notaufnahme

*Wirksamkeit der RSV-Impfstoffe Abrysvo und Arexvy zur Verhinderung von RSV-assoziierten unteren Atemwegserkrankungen bei Personen  $\geq 60$  Jahre mit bestimmten Risikofaktoren für eine schwere RSV-Erkrankung*

Endpunkt/Subgruppe	RSV-Impfstoffgruppe (Ereignisse/Total)	Placebogruppe (Ereignisse/Total)	VE (95% KI) <sup>a</sup>
Personen mit $\geq 1$ metabolischer oder endokriner Erkrankung (1 Studie, Arexvy)	0/3.200	13/3.236	96% (37-100)
Personen mit $\geq 1$ kardio-respiratorischer Erkrankung (u. a. COPD, Asthma, chronische Herzinsuffizienz) (gepoolt, 2 Studien, Arexvy, Abrysvo)	5/5.091	18/5.062	73% (-136-97)

Abkürzungen: COPD=Chronisch obstruktive Lungenerkrankung; KI=Konfidenzintervall; LRTD=Lower Respiratory Tract Disease; VE=Impfeffektivität

<sup>a</sup> Die VE wurden anhand der Angaben zu den aufgetretenen Ereignissen und der Gesamtzahl der Personen aus den Studien berechnet ( $VE=1-RR*100$ )

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Die proteinbasierten RSV-Impfstoffe Arexvy und Abrysvo zeigen insgesamt eine gute Effektivität bei der Verhinderung von RSV-spezifischen Erkrankungen unterschiedlicher Schwere. Dies wurde auch für Personen mit bestimmten Risikofaktoren (stabile chronische Grunderkrankungen) gezeigt. Der Effekt wird von der Arbeitsgruppe für Personen  $\geq 60$  Jahre als „hoch“ eingeschätzt.**

### Unerwünschte Effekte (Schaden/Harms)

#### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

Die Evidenz zur Sicherheit der proteinbasierten Impfstoffe Arexvy und Abrysvo wurde in vier RCTs mit einem geringen bzw. moderaten Verzerrungsrisiko ermittelt. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird für die definierten Endpunkte als niedrig eingestuft.

- Unerwünschte Ereignisse (adverse events, AE) ] traten in Verum-Gruppen etwas häufiger als in den Placebogruppen auf: Abrysvo (Schwere AE: RR 1,26 [95% KI: 0,88-1,82]) (1 Studie), Arexvy (AE  $\geq$  Grad 3: RR 1,56 [95% KI: 1,28-1,90]) (1 Studie)
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) wurden in der Verum-Gruppe ähnlich häufig beobachtet wie in der Placebo-Gruppe (RR: 1,02 [95% KI: 0,94-1,12]) (gepoolt, 3 Studien)
  - 3 Fälle eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS), die in einem möglichen Zusammenhang mit der Impfung stehen, sind in den Studien zu Arexvy (n=1) und Abrysvo (n=2) aufgetreten
- Basierend auf den Ergebnissen der vier randomisierten klinischen Studien sind die beiden Impfstoffe gut verträglich und sicher
- Post-Marketing-Überwachung in den USA: Hinweise auf ein erhöhtes Risiko für das Auftreten eines GBS im zeitlichen Zusammenhang mit der Impfung
  - Verlässliche Schätzungen zur Höhe dieses Risikos in beispielsweise unterschiedlichen Altersgruppen gibt es aktuell noch nicht

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Die Sicherheit der proteinbasierten RSV-Impfstoffe Arexvy und Abrysvo wurde für Personen  $\geq 60$  Jahre bewertet. Die Impfung wird insgesamt gut vertragen. Das mögliche Auftreten von GBS-Fällen in Zusammenhang mit der Impfung muss weiter genau beobachtet werden. Die AG kommt nach Abwägung aller entscheidungsrelevanten Faktoren zu der Einschätzung, dass die voraussichtlichen unerwünschten Effekte bei Personen  $\geq 60$  Jahre mit bestimmten Risikofaktoren für einen schweren RSV-Verlauf gering sind und dass die erwünschten Effekte der RSV-Impfung überwiegen.**

## Vertrauen in die Evidenz kritischer und wichtiger Endpunkte

### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

#### Soll Arexvy oder Abrysvo verglichen mit Placebo bei Personen ≥ 60 Jahre mit Risikofaktoren für eine schwere RSV-Erkrankung angewendet werden?

**Population:** Personen ≥ 60 Jahre mit Risikofaktoren für eine schwere RSV-Erkrankung

**Intervention:** Arexvy oder Abrysvo

**Vergleich:** Placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	№ of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Placebo	Risk with RSV vaccines (Arexvy/Abrysvo)				
RSV LRTD follow-up: median 7 months	Study population		RR 0.25 (0.13 to 0.46)	59250 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate <sup>a</sup>	Gepoolte altersgruppenspezifische VE (2 RCT): 60-69 Jahre: 70% (95% KI: 35-86) 70-79 Jahre: 86% (95% KI: 53-96) ≥ 85 Jahre: 59% (95% KI: -61-90)  #Da u.a. wegen der COVID-19-Pandemie zum Zeitpunkt der Studiendurchführung und wenigen Fällen von einer deutlichen Unterschätzung der Fälle und des Effekts ausgegangen werden muss, wurden zusätzlich zu dem antizipierten Effekt auf Grundlage der Studien (hier 0,2%) Hintergrundinzidenzen (Faktor 2 und 10) angenommen, um den möglichen Effekt abschätzen zu können.
	2 per 1.000	1 per 1.000 (0 to 1)				
	Angenommene Hintergrundinzidenz (Faktor 2) <sup>#</sup>					
	4 per 1.000	1 per 1.000 (1 to 2)				
Angenommene Hintergrundinzidenz (Faktor 10) <sup>#</sup>						
	20 per 1.000	5 per 1.000 (3 to 9)				
Medically attended RSV LRTD/LRTI follow-up: median 6.7 months	Study population		RR 0.13 (0.04 to 0.42)	24966 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low <sup>a,b</sup>	1 study for Arexvy only  *Da u.a. wegen der COVID-19-Pandemie und wenigen Fällen von einer deutlichen Unterschätzung der Fälle und des Effekts ausgegangen werden muss, wurde die gepoolte RSV-Hospitalisierungsinzidenz aus einem systematischen Review
	2 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 1)				
	Angenommene Hintergrundinzidenz (Faktor 178) <sup>*</sup>					



	178 per 1.000	23 per 1.000 (7 to 75)				(11) aus den USA herangezogen (Personen 65+ Jahre: 178 pro 100.000), um den möglichen Effekt abschätzen zu können.
Severe RSV respiratory illness follow-up: median 6.7 months	1 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 1)	<b>RR 0.06</b> (0.01 to 0.44)	24966 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low <sup>a,c</sup>	1 study for Arexvy only
Hospitalisation due to RSV-LRTD	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	(0 studies)	-	In den untersuchten Studien wurde keine, oder nur gemischt unter den schweren LRTD, hospitalisierte Fälle aufgrund einer RSV-assoziierten LRTD angegeben. Es konnte keine Wirksamkeit gegen diesen Endpunkt berechnet werden.
Death due to RSV-LRTD	0 per 1.000	0 per 1.000 (0 to 0)	not estimable	(0 studies)	-	In den untersuchten Studien wurden keine Todesfälle aufgrund einer RSV-assoziierten LRTD angegeben. Es konnte keine Wirksamkeit gegen diesen Endpunkt berechnet werden.

\*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

#### GRADE Working Group grades of evidence

**High certainty:** we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

**Moderate certainty:** we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

**Low certainty:** our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

**Very low certainty:** we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

#### Explanations

a. Downgrading due to healthy study population or with stable disease

b. Downgrading due to 'some concerns' in Risk of Bias assessment because of missing information regarding definition and measurement of the outcome

c. Downgrading due to wide confidence interval and imprecise point estimate

## Soll Arexvy oder Abrysvo verglichen mit Placebo bei Personen ≥ 60 Jahre mit Risikofaktoren für eine schwere RSV-Erkrankung angewendet werden?

**Population:** Personen ≥ 60 Jahre mit Risikofaktoren für eine schwere RSV-Erkrankung

**Intervention:** Arexvy oder Abrysvo

**Vergleich:** Placebo

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	No of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Placebo	Risk with RSV vaccines (Arexvy/Abrysvo)				
Serious adverse events follow-up: 6 months	30 per 1.000	31 per 1.000 (28 to 34)	<b>RR 1.02</b> (0.94 to 1.12)	59331 (3 RCTs)	⊕⊕○○ Low <sup>a,b</sup>	
Inflammatory neurologic events (e.g., Guillain-Barré syndrome)	not pooled	not pooled	not pooled	59331 (3 RCTs)	⊕⊕○○ Low <sup>a,b</sup>	Es wurden 2 GBS Fälle in den Zulassungsstudien berichtet, zudem trat ein weiterer GBS Fall in einer nicht Placebo-kontrollierten Studie auf (4).
Reactogenicity (grade ≥3) follow-up: 30 days	13 per 1.000	20 per 1.000 (16 to 24)	<b>RR 1.56</b> (1.28 to 1.90)	24966 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low <sup>a,c</sup>	1 study for Arexvy only

\*The risk in the intervention group (and its 95% confidence interval) is based on the assumed risk in the comparison group and the **relative effect** of the intervention (and its 95% CI).

CI: confidence interval; RR: risk ratio

### GRADE Working Group grades of evidence

**High certainty:** we are very confident that the true effect lies close to that of the estimate of the effect.

**Moderate certainty:** we are moderately confident in the effect estimate: the true effect is likely to be close to the estimate of the effect, but there is a possibility that it is substantially different.

**Low certainty:** our confidence in the effect estimate is limited: the true effect may be substantially different from the estimate of the effect.

**Very low certainty:** we have very little confidence in the effect estimate: the true effect is likely to be substantially different from the estimate of effect.

### Explanations

a. Downgrading due to healthy study population or with stable disease

b. Downgrading due to wide confidence interval and imprecise point estimate

c. Downgrading due to 'some concerns' in Risk of Bias assessment because of mix in reporting of solicited and unsolicited AEs; reactogenicity population is included in unsolicited population

---

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE:** Die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit der proteinbasierten RSV-Impfstoffe werden als verlässlich eingeschätzt. Die Verlässlichkeit der verfügbaren Daten zur Sicherheit wird hingegen lediglich mit niedrig bewertet. Dies liegt vor allem an den zu geringen Fallzahlen und daraus resultierenden weiten Konfidenzintervallen.

---

## Akzeptanz der RSV-Impfung bei Personen ≥ 60 Jahre

### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Zur Akzeptanz der RSV-Impfung sind noch keine Daten wie z.B. Impfquoten oder Bereitschaft zur Impfung verfügbar.
- Generell werden Impfung im Erwachsenenalter in Deutschland eher mäßig gut angenommen.
  - Impfquote für saisonale Influenza-Impfung lag im 1. Quartal 2022 bei Personen ≥ 60 Jahren bei 43,3%
    - Impfquote steigt mit dem Alter an
    - In der Saison 2021/22 betrug die Impfquote in den Altersgruppen 60 – 69, 70 – 79 und 80 Jahre und älter 34,8%, 48,9% und 51,8%
  - Impfquote für die Pneumokokken-Impfung lag im 1. Quartal 2022 bei Personen ≥ 60 Jahren bei 23,3%
    - Die Impfquote steigt mit dem Alter an und lag im 1. Quartal 2022 bei 60-Jährigen lediglich bei 3,2%. Im Vergleich dazu lag die Impfquote bei den 74-Jährigen bei 41,9%

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE:** Für die AG ist eine umfangreiche und umfassende Aufklärung über die empfohlenen Impfungen im Erwachsenenalter von großer Bedeutung, damit gerade in dieser Altersgruppe die Impfquoten gesteigert und somit schwere Krankheitsverläufe, Hospitalisierungen und Tod verhindert werden können.

## Nutzen/Risiko Abwägung zur Erreichung der Impfziele

### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- **Direkte Effekte:**
  - Die erzielbaren erwünschten Effekte sind in Anbetracht der Krankheitsschwere und der Häufigkeit der Erkrankung bei Personen 60-74 Jahren mit Risikofaktoren groß.
  - Die Reaktogenität der Impfung ist gering
  - Die Impfung mit den proteinbasierten RSV-Impfstoffen wird in der Gesamtschau als wirksam und sicher für die Altersgruppe der 60-74-Jährigen mit Risikofaktoren betrachtet.
- **Indirekte Effekte** werden nicht oder nur in einem sehr geringfügigen Maße erwartet
- **Risiko-Nutzen-Abwägung** der RSV-Impfung von ≥ 75-Jährigen unter Berücksichtigung des GBS-Risikos, liegt deutlich auf der des Nutzens der RSV-Impfung und wird auch für die Gruppe der 60-74-Jährigen mit Risikofaktoren mehrheitlich positiv bewertet.

Nutzen der RSV-Impfung		Risiko der RSV-Impfung	
Schwere der RSV-bedingten Erkrankungen	Geschätzte Zahl verhinderter Fälle/1 Mio. Impfungen	Guillain-Barré (GBS)-Fälle bei ≥ 60-Jährigen/1 Mio. Impfungen*	
	Anzahl <u>ohne</u> Korrektur der Untererfassung	Arexvy	Abrysvo
	≥ 75 Jahre		
Hospitalisierungen	292	10,0 (95% KI: 1,7-18,3) (12)	25,1 (95% KI: 6,7-43,3) (12)
Intensiv-medizinische Fälle	45		
Todesfälle	20		
	Anzahl nach Korrektur der Untererfassung (Faktor 8)		
Hospitalisierungen	2.206		
Intensiv-medizinische Fälle	350		
Todesfälle	162		

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE:** Für die AG überwiegen mehrheitlich die positiven Effekte der RSV-Impfung gegenüber möglichen negativen Effekten. Die Risiko-Nutzen-Abwägung wurde in der AG kontrovers diskutiert und ein enges Monitoring von möglichen Sicherheitssignalen befürwortet.

## Ressourcen-Effizienz einer RSV-Impfung bei Personen ≥ 60 Jahre

### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Für eine Übersicht zur epidemiologischen und gesundheitsökonomischen Modellierung zur Verhinderung von RSV-assoziierten Erkrankungen für 3 Altersgruppen siehe Tabelle in Abschnitt 10.1, welches auch die Ergebnisse

---

für die Altersgruppen von 65 Jahren und 60 Jahren beinhaltet (die Altersgruppen entsprechen den für die Modellierung verfügbaren Daten).

- Personen mit individuell deutlich erhöhtem Risiko für schwere RSV-Erkrankung als in der Allgemeinbevölkerung (z.B. Personen mit Vorerkrankungen oder Bewohnende von Alten- und Pflegeeinrichtungen) sind in dieser Modellierung nicht explizit separat berücksichtigt.

---

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE:** Die Ergebnisse der Modellierung zeigen, dass eine RSV-Impfung auch für Personen > 60 Jahre bei einer angenommenen Impfquote von 40 % effektiv ist bei den betrachteten Endpunkten, allerdings bei niedrigerem Alter mit abnehmender Effizienz und stärker zunehmenden Kosten. Personen mit anderen Risikofaktoren als dem Lebensalter wurden nicht explizit modelliert. Die AG merkte an, dass je nach Definition der Risikofaktoren die Mehrheit der Bevölkerung ab 60 Jahren in Deutschland eingeschlossen ist. Basierend auf diesen Ergebnissen und Überlegungen sowie der gezeigten positiven Effektivität aus den klinischen Studien empfiehlt die AG der STIKO die Indikationsimpfung für Personen im Alter von 60-74 Jahren mit bestimmten Risikofaktoren für eine schwere RSV-Erkrankung.

---

### Ethische Aspekte zur RSV-Prophylaxe

#### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

##### Verteilung von Nutzen und Risiken der Impfung in der Bevölkerung:

- Durch die aktive Immunisierung mit einem RSV-Impfstoff wird allen Personen 60-74 Jahren mit Risikofaktoren die Möglichkeit gegeben, sich vor einer möglicherweise schwer verlaufenden RSV-Infektion zu schützen.
- Neben dem individuellen Schutz jeder einzelnen geimpften Person wird auch die Belastung des stationären wie ambulanten medizinischen Bereiches reduziert.
- Der Zugang zur Impfung ist durch die Gabe im hausärztlichen Bereich niederschwellig möglich.
- Sozialökonomische Aspekte spielen eine untergeordnete Rolle, da die Impfung für die empfohlenen Personengruppen durch die gesetzlichen Krankenkassen übernommen werden wird.
- Die Nutzen-Risiko-Abwägung für Personen 60-74 Jahren mit Risikofaktoren fällt zugunsten des Nutzens aus. In dieser Altersgruppe werden wahrscheinlich deutlich mehr RSV-bedingte Hospitalisierungen und Todesfälle verhindert als schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW), die möglicherweise mit der Impfung in Verbindung stehen auftreten.
- Weitere Daten sind notwendig, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis besser beurteilen zu können.

---

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE:** Nach Einschätzung der AG wird eine Indikationsimpfempfehlung zu RSV-Impfung für Personen ≥ 60 Jahren mit bestimmten Risikofaktoren für eine schwere RSV-Erkrankung einen gerechten Zugang zur Prophylaxe ermöglichen und Benachteiligungen entgegenwirken.

### Monitoring und Umsetzbarkeit einer allgemeinen Empfehlung zur RSV-Impfung

#### EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Monitoring der Impfquoten im ambulanten Bereich via der KV-Impfsurveillance, bei der Abrechnungsdaten zu Impfungen und Immunisierungsprogrammen von den Kassenärztlichen Vereinigungen dazu genutzt werden können, bundesweite Impf- sowie Immunisierungsquoten bei gesetzlich krankenversicherten Personen (ca. 85 % der deutschen Bevölkerung) zu bestimmen
- Sicherheitsmonitoring zur Erfassung von unerwünschter Arzneimittelwirkungen (UAW) ist am Paul-Ehrlich-Institut (PEI) etabliert.
- Eine breite Aufklärung der Zielpopulation ist wünschenswert um ein möglichst hohe Impfquote zu erreichen
- Impfung wird im hausärztlichen Sektor angeboten, Umsetzung wird als unproblematisch angesehen.
- Etabliertes System der hausärztlichen Versorgung für die Altersgruppe der ≥ 75-Jährigen.

---

**EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE:** Die Implementierung eines Impfprogramms zur RSV-Impfung für Personen ≥ 60 Jahre mit bestimmten Risikofaktoren wird als unproblematisch beurteilt.

---

## 11. Referenzen

1. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE): Pfizer RSVpreF Vaccine (ABRYSVO) 2023 [Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/Pfizer-Bivalent-RSVpreF-adults.html>] (zuletzt aufgesucht am 23.05.2024).
2. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE): GSK RSVPreF3 Vaccine (AREXVY) 2023 [Available from: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/GSK-Adjuvanted-RSVPreF3-adults.html>] (zuletzt aufgesucht am 23.05.2024).
3. Falsey AR, Walsh EE, Scott DA, Gurtman A, Zareba A, Jansen KU, et al. Phase 1/2 Randomized Study of the Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine in Adults With Concomitant Inactivated Influenza Vaccine. *J Infect Dis.* 2021;225(12):2056-66.
4. Schwarz TF, Hwang SJ, Ylisastigui P, Liu CS, Takazawa K, Yono M, et al. Immunogenicity and safety following one dose of AS01E-adjuvanted respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine in older adults: a phase 3 trial. *J Infect Dis.* 2023.
5. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee DG, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med.* 2023;388(7):595-608.
6. Feldman RG, Antonelli-Incalzi R, Steenackers K, Lee DG, Papi A, Ison MG, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Is Efficacious in Older Adults With Underlying Medical Conditions. *Clin Infect Dis.* 2024;78(1):202-9.
7. Matte P, Feldman R, Antonelli Incalzi R, Steenackers K, Lee D, Fissette L, et al. Efficacy of a Respiratory Syncytial Virus (Rsv) Prefusion F Protein Vaccine (Rsvpref3 Oa) in Older Adults with Pre-Existing Medical Conditions. *Canadian Journal of Cardiology.* 2023;39(10 Supplement):S195.
8. Ison MG, Papi A, Athan E, Feldman RG, Langley JM, Lee DG, et al. Efficacy and safety of respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine (RSVPreF3 OA) in older adults over 2 RSV seasons. *Clin Infect Dis.* 2024.
9. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *New England Journal of Medicine.* 2023;388(16):1465-77.
10. Walsh EE, Ilangoan K, Zareba A, Jiang Q, Marc GP, Verbeek T, et al. 1634. Respiratory Syncytial Virus-Associated Health Care Utilization in the Pivotal Phase 3 Trial RSV Vaccine Efficacy Study In Older Adults Immunized Against RSV Disease (RENOIR). *Open Forum Infectious Diseases.* 2023;10(Supplement\_2).
11. McLaughlin JM, Khan F, Begier E, Swerdlow DL, Jodar L, Falsey AR. Rates of Medically Attended RSV Among US Adults: A Systematic Review and Meta-analysis. *Open Forum Infectious Diseases.* 2022;9(7):ofac300.
12. Lloyd P. Preliminary Analysis of Guillain-Barré Syndrome (GBS) following RSV Vaccination among adults 65 years and older (online verfügbar unter: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-02-28->

[29/06-RSV-Adults-Lloyd--508.pdf](#) (zuletzt aufgesucht am 16.05.2024). MEETING OF THE ADVISORY COMMITTEE ON IMMUNIZATION PRACTICES (ACIP) Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccines, Adults February 29, 20242024.