

Anhang zur wissenschaftlichen Begründung zur Ausweitung der STIKO-Empfehlung der Standardimpfung gegen Erkrankungen durch Respiratorische Synzytial-Viren (RSV) für Personen ≥ 75 Jahre sowie der Indikationsimpfung von Personen im Alter von 60 bis 74 Jahren mit Risikofaktoren um einen mRNA-Impfstoff

Inhaltverzeichnis

1. PICO-Fragestellung für den systematischen Review zur Wirksamkeit und Sicherheit des RSV-mRNA-Impfstoffs für die Prävention von RSV-Infektionen bei Personen ≥ 60 Jahre.....	2
2. Suchstrategien für den systematischen Review zur Sicherheit und Wirksamkeit des mRNA-Impfstoffs	3
3. PRISMA-Flowchart.....	4
4. Studienübersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit des mRNA-RSV-Impfstoffs	5
4.1. Liste der eingeschlossenen Studien	5
4.2. Liste der ausgeschlossenen Studien	5
5. Studiencharakteristika: Wirksamkeit und Sicherheit des mRNA-RSV-Impfstoffs	7
6. Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien	8
7. Definition von Endpunkten	10
8. Risk-of-Bias-Bewertung	13
9. Forest Plots zur Sicherheit des RSV-mRNA-Impfstoffs	14
9.1. Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE)	14
9.2. Reaktogenität	15
10. GRADE-Bewertung der wichtigen und kritischen Endpunkte	16
10.1. GRADE-Bewertung für Personen ≥ 75 Jahre	16
10.2. GRADE-Bewertung für Personen im Alter von 60-74 Jahren mit Risikofaktoren für eine schwere RSV-Erkrankung.....	19
11. Evidence-to-Decision-Tabellen (EtD) für die Empfehlung der STIKO zum Einsatz des mRNA-RSV-Impfstoffs	22
11.1. EtD-Tabelle für die Standardimpfempfehlung der STIKO zum Einsatz des mRNA-RSV-Impfstoffs zur Prophylaxe von RSV-Erkrankungen bei Personen ≥ 75 Jahre	22
11.2. EtD-Tabelle für die Indikationsimpfempfehlung der STIKO zum Einsatz des mRNA-RSV-Impfstoffs zur Prophylaxe von RSV-Erkrankungen bei Personen im Alter von 60-74 Jahren mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung.....	30
12. Referenzen	38

1. PICO-Fragestellung für den systematischen Review zur Wirksamkeit und Sicherheit des RSV-mRNA-Impfstoffs für die Prävention von RSV-Infektionen bei Personen $\geq$ 60 Jahre

Population		Persons aged $\geq$ 60 years	
Intervention		A single dose of mRNA RSV vaccine (Moderna mResvia)	
Comparison		No RSV vaccine (placebo)	
Outcomes	Effectiveness		Importance
		RSV lower respiratory tract illness/disease (LRTI/LRTD)	Important
		Medically attended RSV LRTI/LRTD	Critical
		Hospitalization for RSV respiratory illness	Critical
		Severe RSV respiratory illness requiring supplemental oxygen or other respiratory support	Important
		Death due to RSV respiratory illness	Important
	Safety	Serious adverse events	Critical
		Inflammatory neurologic events (e.g., Guillain-Barré syndrome)	Critical
		Reactogenicity (grade $\geq$ 3)	Important

2. Suchstrategien für den systematischen Review zur Sicherheit und Wirksamkeit des mRNA-Impfstoffs

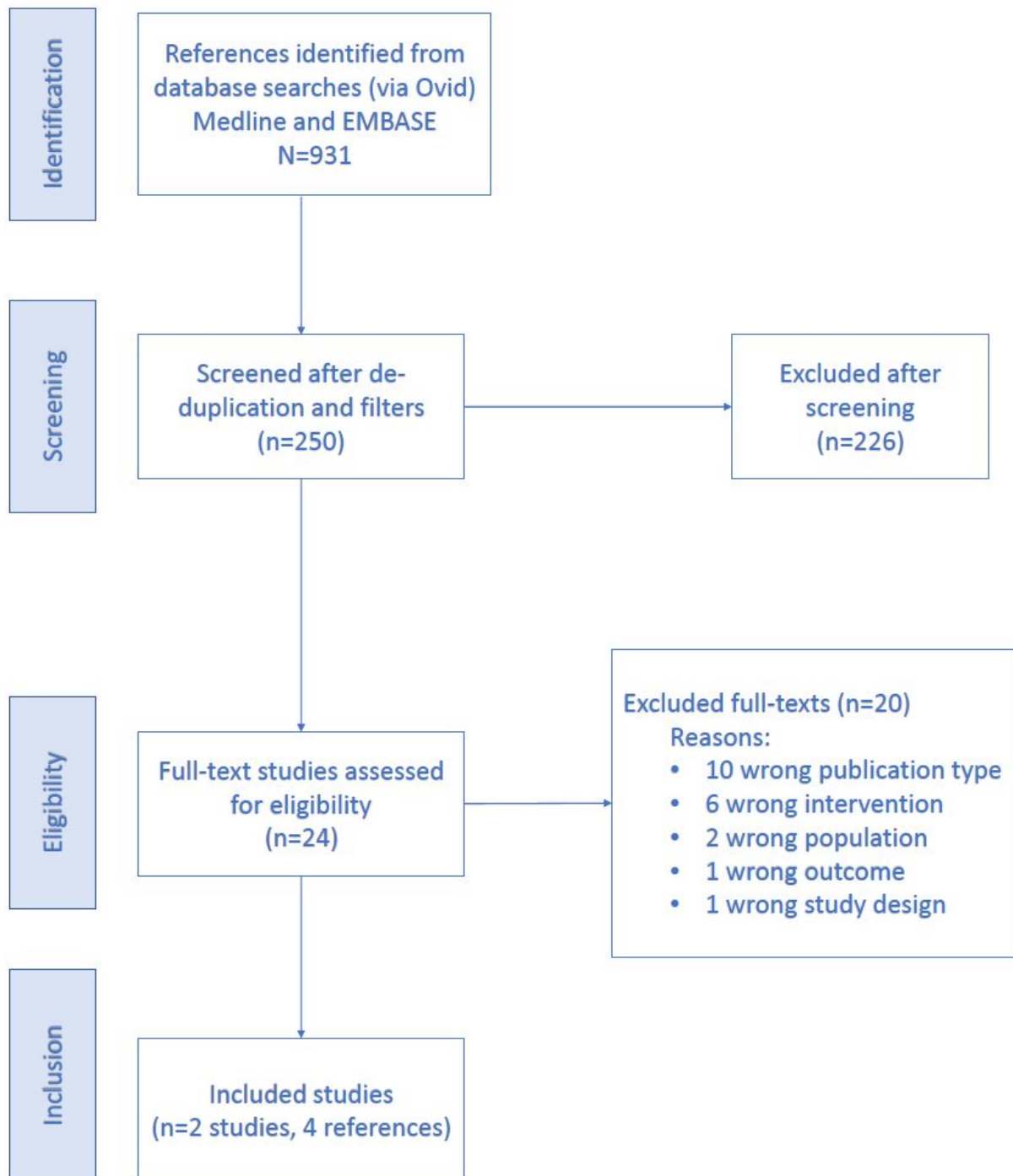
Die Geschäftsstelle der STIKO hat die Suchstrategie zu den proteinbasierten RSV-Impfstoffen an den mRNA-Impfstoff angepasst und den Suchzeitraum Januar 2020 bis Juli 2024 abgedeckt. Die Suche wurde am **29. Juli 2024** durchgeführt und ergab **250 Treffer nach Löschung der Duplikate**.

Suche in MEDLINE und Embase via OVID

#1	(Respiratory Syncytial Virus Vaccines/ OR ((RSV OR Respiratory Syncytial Virus) AND vaccin*))
#2	(mRNA 1345 OR mResvia OR mRNA-Based RSV PreF OR mRNA-based RSV vaccine OR RSV prefusion F glycoprotein OR RSV pre-fusion F mRNA vaccine OR Viral Fusion Protein/ 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))
#3	exp adult/ OR (adult* OR elder* OR senior* OR aged OR geriatric*).mp.
Filters: 2020-2024, Humans, Languages: French, Spain, English, German	

3. PRISMA-Flowchart

Update der Literaturrecherche am 29. Juli 2024



4. Studienübersicht zur Wirksamkeit und Sicherheit des mRNA-RSV-Impfstoffs

4.1. Liste der eingeschlossenen Studien

Study	Reference
NCT04528719	Shaw CA, Essink B, Harper C, Mithani R, Kapoor A, Dhar R, Wilson L, Guo R, Panozzo CA, Wilson E, Simorellis AK, Reuter C, Stoszek SK, Chen GL, Das R, Goswami J. Safety and Immunogenicity of an mRNA-Based RSV Vaccine Including a 12-Month Booster in a Phase 1 Clinical Trial in Healthy Older Adults. <i>J Infect Dis</i> . 2024 Sep 23;230(3):e647-e656. doi: 10.1093/infdis/jiae081. PMID: 38385566; PMCID: PMC11420773.
	Chen GL, Mithani R, Kapoor A, Lu S, El Asmar L, Panozzo CA, Shaw CA, Stoszek SK, August A. Safety and Immunogenicity of mRNA-1345, an mRNA-Based RSV Vaccine in Younger and Older Adult Cohorts: Results from a Phase 1, Randomized Clinical Trial. Abstract citation ID: ofac492.312
NCT05127434	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 ≥60 years. SHORT COMMUNICATION SESSION – CLINICAL IMMUNOLOGY. ABSTRACTS OF THE ANNUAL CONGRESS OF THE SWISS SOCIETY FOR ALLERGOLOGY AND IMMUNOLOGY
	Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, Monroy J, Duncan CJA, Ujiie M, Rămet M, Pérez-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, Schödel F, Huang W, Reuter C, Slobod K, Stoszek SK, Shaw CA, Miller JM, Das R, Chen GL; ConquerRSV Study Group. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. <i>N Engl J Med</i> . 2023 Dec 14;389(24):2233-2244. doi: 10.1056/NEJMoa2307079. PMID: 38091530.

4.2. Liste der ausgeschlossenen Studien

Study		Exclusion reason
1	Abbasi, J. (2021). RSV Vaccines, Finally Within Reach, Could Prevent Tens of Thousands of Yearly Deaths. <i>JAMA</i> . doi:https://doi.org/10.1001/jama.2021.23772.	Wrong publication type
2	Aliprantis, A.O., Shaw, C.A., Griffin, P., Farinola, N., Railkar, R.A., Cao, X., Liu, W., Sachs, J.R., Swenson, C.J., Lee, H., Cox, K.S., Spellman, D.S., Winstead, C.J., Smolenov, I., Lai, E., Zaks, T., Espeseth, A.S. and Panther, L. (2020). A phase 1, randomized, placebo-controlled study to evaluate the safety and immunogenicity of an mRNA-based RSV prefusion F protein vaccine in healthy younger and older adults. <i>Human Vaccines & Immunotherapeutics</i> , 17(5), pp.1248–1261. doi:https://doi.org/10.1080/21645515.2020.1829899.	Wrong intervention
3	Bergeron, H.C. and Tripp, R.A. (2020). Emerging small and large molecule therapeutics for respiratory syncytial virus. <i>Expert Opinion on Investigational Drugs</i> , 29(3), pp.285–294. doi:https://doi.org/10.1080/13543784.2020.1735349.	Wrong publication type
4	Fust, K., Kohli, M., P Ghaswalla, K Jayasundara, Joshi, K., Van and Blake, M. (2024). EE174 Assessing the Cost-Effectiveness of an mRNA-Based Rsv Vaccine (mRNA-1345) Amongst Canadian Adults Aged ≥60 Years. <i>Value in Health</i> , 27(6), pp.S89–S90. doi:https://doi.org/10.1016/j.jval.2024.03.473.	Wrong study design
5	Goswami, J., Baqui, A.H., Doreski, P.A., Gonzalo Perez Marc, Jimenez, G., Ahmed, S., Zaman, K., Duncan, C.J.A., Mugen Ujiie, Rămet, M., Pérez-Breva, L., Lan, L., Du, J., Kapoor, A., Mehta, S., Tomassini, J.E., Huang, W., Zhou, H., Stoszek, S.K. and Priddy, F. (2024). Humoral Immunogenicity of mRNA-1345 RSV Vaccine in Older Adults. <i>The Journal of Infectious Diseases</i> . doi:https://doi.org/10.1093/infdis/jiae316.	Wrong outcome
6	Griffin, M.R. (2022). A Challenge to Respiratory Syncytial Virus Illness in Adults. <i>New England Journal of Medicine</i> , 386(25), pp.2427–2428. doi:https://doi.org/10.1056/nejme2205701.	Wrong intervention
7	Mejias, A., Rodríguez-Fernández, R., Oliva, S., Peeples, M.E. and Ramilo, O. (2020). The journey to a respiratory syncytial virus vaccine. <i>Annals of Allergy, Asthma & Immunology</i> , [online] 125(1), pp.36–46. doi:https://doi.org/10.1016/j.anai.2020.03.017.	Wrong publication type
8	Mellinghoff, S.C., Cornely, O.A. and Sirka Nitschmann (2024). Use of an mRNA-based RSV PreF vaccine in older adults. <i>Innere Medizin (Germany)</i> , 65(5), pp.527–529. doi:https://doi.org/10.1007/s00108-024-01696-1.	Wrong publication type
9	Nussbaum, J., Cao, X., Railkar, R.A., Sachs, J.R., Spellman, D.S., Luk, J., Shaw, C.A., Cejas, P.J., Citron, M.P., Al-Ibrahim, M., Han, D., Pagnussat, S., S. Aubrey Stoch, Lai, E., Bett, A.J. and Espeseth, A.S. (2023). Evaluation of a stabilized RSV pre-fusion F mRNA vaccine: Preclinical	Wrong intervention

	studies and Phase 1 clinical testing in healthy adults. <i>Vaccine</i> , 41(44), pp.6488–6501. doi:https://doi.org/10.1016/j.vaccine.2023.05.062.	
10	Powell, K. (2021). The race to make vaccines for a dangerous respiratory virus. <i>Nature</i> , 600(7889), pp.379–380. doi:https://doi.org/10.1038/d41586-021-03704-y.	Wrong publication type
11	Qiu, X., Xu, S., Lu, Y., Luo, Z., Yan, Y., Wang, C. and Ji, J. (2022). Development of mRNA vaccines against respiratory syncytial virus (RSV). <i>Cytokine & Growth Factor Reviews</i> . doi:https://doi.org/10.1016/j.cytogfr.2022.10.001.	Wrong publication type
12	Riccò, M., Cascio, A., Corrado, S., Bottazzoli, M., Marchesi, F., Gili, R., Pasquale Gianluca Giuri, Gori, D. and Manzoni, P. (2024). Efficacy of Respiratory Syncytial Virus Vaccination to Prevent Lower Respiratory Tract Illness in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Vaccines</i> , 12(5), pp.500–500. doi:https://doi.org/10.3390/vaccines12050500.	Wrong publication type
13	Schmoele-Thoma, B., Zareba, A.M., Jiang, Q., Maddur, M.S., Danaf, R., Mann, A., Eze, K., Fok-Seang, J., Kabir, G., Catchpole, A., Scott, D.A., Gurtman, A.C., Jansen, K.U., Gruber, W.C., Dormitzer, P.R. and Swanson, K.A. (2022). Vaccine Efficacy in Adults in a Respiratory Syncytial Virus Challenge Study. <i>The New England Journal of Medicine</i> , [online] 386(25), pp.2377–2386. doi:https://doi.org/10.1056/NEJMoa2116154.	Wrong intervention
14	See, K.C. (2023). Vaccination for Respiratory Syncytial Virus: A Narrative Review and Primer for Clinicians. <i>Vaccines</i> , [online] 11(12), p.1809. doi:https://doi.org/10.3390/vaccines11121809.	Wrong publication type
15	Shan, J., Britton, P.N., King, C.L. and Booy, R. (2021). The immunogenicity and safety of respiratory syncytial virus vaccines in development: A systematic review. <i>Influenza and Other Respiratory Viruses</i> , 15(4), pp.539–551. doi:https://doi.org/10.1111/irv.12850.	Wrong publication type
16	Shaw, C.A., Mithani, R., Kapoor, A., Dhar, R., Wilson, L., Laila El Asmar, Schnyder-Ghamloush, S., Schaefer, K., August, A., Stoszek, S.K. and Chen, G.L. (2024). Safety, Tolerability and Immunogenicity of a mRNA-based RSV Vaccine in Healthy Young Adults in a Phase 1 Clinical Trial. <i>The journal of infectious diseases</i> (Online. University of Chicago Press)/ <i>The Journal of infectious diseases</i> . doi:https://doi.org/10.1093/infdis/jiae035.	Wrong population
17	Sheldon, M. and Nugent, K. (2023). The efficacy and safety of respiratory syncytial virus vaccine in older adults. <i>The American journal of the medical sciences</i> . doi:https://doi.org/10.1016/j.amjms.2023.11.018.	Wrong intervention
18	Snape, M.D., Sabine Schnyder Ghamloush, Chen, G.L., Dhar, R., Mithani, R., Righi, V., Morsy, L., Kapoor, A., Girard, B., Laila El Asmar and Shaw, C.A. (2023). 2655. Phase 1 Safety and Immunogenicity Results of Two Investigational mRNA Vaccines, mRNA-1345, a Respiratory Syncytial Virus Vaccine, and mRNA-1653, a Human Metapneumovirus and Parainfluenza Virus Type 3 Combination Vaccine in Seropositive Young Children. <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 10(Supplement_2). doi:https://doi.org/10.1093/ofid/ofad500.2266.	Wrong population
19	Topalidou, X., Kalergis, A.M. and Papazisis, G. (2023). Respiratory Syncytial Virus Vaccines: A Review of the Candidates and the Approved Vaccines. <i>Pathogens</i> , [online] 12(10), p.1259. doi:https://doi.org/10.3390/pathogens12101259.	wrong publication type
20	Wroblewski, D., Brust-Sisti, L.A., Bridgeman, M. and Mary Barna Bridgeman (2024). Vaccines for Respiratory Syncytial Virus Prevention in Older Adults. <i>Annals of pharmacotherapy/The annals of pharmacotherapy</i> . doi:https://doi.org/10.1177/10600280241241049.	Wrong intervention

5. Studiencharakteristika: Wirksamkeit und Sicherheit des mRNA-RSV-Impfstoffs

Studie	Studiendesign, Phase	Land	Population	Zeitraum (Saison)	Finanzierung	Intervention	N (Dosis erhalten)	Durchschnittsalter in Jahren (SD)	Endpunkte
Wilson 2023 NCT05127434 (1)	RCT, Phase 2-3 (ongoing) double-blind	Argentinien, Australien, Bangladesch, Belgien, Kanada, Chile, Kolumbien, Costa Rica, Finnland, Deutschland, Japan, Mexiko, Neuseeland, Panama, Polen, Singapur, Südafrika, Südkorea, Spanien, Taiwan, UK, USA	Personen ≥60 Jahre (gesund oder mit stabilen chronischen Erkrankungen, Immundefizienz ausgeschlossen)*	17.11.2021- 31.10.2022 1. RSV-Saison	Moderna	mRNA-1345 (50 µg) vs. Placebo	Intervention: 17.733 Placebo: 17.680	68,1 (6,2) (beide Gruppen)	VE, Sicherheit
Shaw 2024 NCT04528719 (2)	RCT, Phase 1 (ongoing) observer-blind	USA	Personen 65-79 Jahre (gesund)*	14 Monate (Booster nach 12 Monaten) 30.09.2020- 18.07.2024	Moderna	mRNA-1345 (Dosisfindung 12,5 bis 200 µg) vs. Placebo + Booster vs. Placebo	Intervention (50 µg): 47 Placebo: 59	Intervention: 70,1 (4,1) Placebo: 70,0 (3,7)	Immuno- genität, Dosisfindung Sicherheit

*Ein- und Ausschlusskriterien bezüglich des Gesundheitsstatus der Studien-Teilnehmenden siehe Kapitel 6

Abkürzungen: mRNA=messenger-ribonucleic acid; RCT=Randomisierte kontrollierte Studie (engl. randomized controlled trial); RSV=Respiratory Syncytial Virus; SD=Standardabweichung; VE=Vakzineeffektivität

6. Ein- und Ausschlusskriterien der eingeschlossenen Studien

Wilson 2023 (1)	Shaw 2024 (2)
Einschlusskriterien	
- Adults ≥60 years of age who were primarily responsible for self-care and activities of daily living, with one or more chronic medical diagnoses (including chronic heart failure [including heart failure with preserved ejection fraction] and chronic obstructive pulmonary disease [COPD]), but should have been medically stable as assessed by the following criteria: - Absence of changes in medical therapy within 1 month due to treatment failure or toxicity - Absence of medical events qualifying as serious adverse events (SAEs) within 1 month of the planned study injection on day 1 - Absence of known, current, and life-limiting diagnoses which could continue for the duration of the primary efficacy period (12 months from study injection on day 1) and which, in the opinion of the investigator, would make completion of the protocol unlikely - Body mass index ≥18 kg/m² to ≤35 kg/m² - Willing and able (on both a physical and cognitive basis) to give informed consent prior to study enrollment - Able to comply with study requirements	- Older adults aged ≥65 to <80 years who, in the opinion of the Investigator, are in good health based on review of medical history and screening physical examination. - Has a body mass index from ≥18 kg/m² to ≤35 kg/m².
Ausschlusskriterien	
- Participation in another clinical research study where participant had received an investigational product (drug/biologic/device, with the exception of investigational respiratory syncytial virus products) within 6 months before the planned date of the day 1 study injection. Current participation in another RSV investigational trial was exclusionary - History of a diagnosis or condition that, in the judgment of the investigator, was clinically unstable or may have affected participant safety, assessment of safety endpoint, assessment of immune response, or adherence to study procedures. Clinically unstable was defined as a diagnosis or condition requiring significant changes in management or medication within the 2 months prior to screening and included ongoing workup of an undiagnosed illness that could lead to a new diagnosis or condition - Reported history of congenital or acquired immunodeficiency, immunosuppressive condition, or immune-mediated disease; HIV-positive participants with CD4 count ≥350 cells/mm³ and an undetectable HIV viral load within the past year (low-level variations from 50-500 viral copies which do not lead to changes in antiretroviral therapy) as determined from participant's medical records, were permitted; Participants with stable autoimmune diseases that did not require systemic immunosuppressants (per Exclusion Criterion #9) were permitted - Dermatologic conditions that could affect local solicited AR assessments (e.g., tattoos, psoriasis patches affecting skin over the deltoid areas) - Reported history of anaphylaxis or severe hypersensitivity reaction after receipt of the mRNA-1345 vaccine or any components of the mRNA-1345 vaccine - Reported history of bleeding disorder that was considered a contraindication to intramuscular (IM) injection or phlebotomy	- Had screening laboratory values > Grade 1 - Was acutely ill or febrile (temperature ≥38.0°C/100.4°F, regardless of route) on the day of the first injection. A participant meeting either of these criteria could be rescheduled for enrolment if the event resolved within the screening window. - Had a history of a diagnosis or condition that could affect study assessment or compromise participant safety based on the investigator's judgement. This includes: - Congenital or acquired immunodeficiency, including HIV infection. - Chronic hepatitis or suspected active hepatitis. - A bleeding disorder that is considered a contraindication to intramuscular injection or phlebotomy. - Dermatologic conditions that could affect local solicited adverse reaction (AR) assessments. - Any history of allergic or anaphylactic reactions following a vaccination that could require medical intervention. - Autoimmune disease except for Hashimoto's disease. - Receipt of: - Systemic immunosuppressants or immune-modifying drugs for >14 days in total within 6 months prior to the day of enrollment (for corticosteroids, ≥2 mg/kg/day or ≥20 mg/day prednisone equivalent if the participant weighs >10 kg). Topical tacrolimus is allowed if not used within 14 days prior to the day of enrollment. Participants may be rescheduled for enrollment if they no longer meet this criterion within the screening window. Inhaled, nasal, and topical steroids are allowed. - Intravenous blood products (eg. red cells, platelets, Ig) within 3 months prior to enrollment. - Had received or planned to receive any licensed or authorized vaccine, including COVID-19 vaccines, for ≤28 days prior to the first injection (day 1) or planned to receive a licensed vaccine within 28 days before or after any study vaccine injection,

● History of a serious reaction to any prior vaccination, or Guillain-Barré syndrome within 6 weeks of any prior influenza immunization ● Received or plans to receive any non-study vaccine (including authorized or approved vaccines for the prevention of COVID-19, regardless of type of vaccine) within 28 days before or after the day 1 study injection. Non-study vaccination(s) should not be delayed ● Chronic administration (defined as more than 14 continuous days) of immunosuppressants or other immune-modifying drugs within 6 months prior to the administration of the study injection. An immunosuppressant dose of glucocorticoid was defined as a systemic dose ≥ 10 mg of prednisone per day or equivalent. The use of topical, inhaled, and nasal glucocorticoids was permitted ● Administration of immunoglobulins and/or any blood products within the 3 months preceding the administration of the study injection or during the study ● Acute disease at the time of enrollment (defined as the presence of moderate or severe illness with or without fever, or an oral temperature $\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ (100.0°F) on the planned day of vaccine administration) ● Any medical, psychiatric, or occupational condition, including reported history of drug or alcohol abuse, that, in the opinion of the investigator, might pose additional risk due to participation in the study or could interfere with the interpretation of study results ● Known history of poorly controlled hypertension (per determination of the investigator), or systolic blood pressure >160 mmHg at the screening or baseline (day 1) visit ● Known history of hypotension, or systolic blood pressure <85 mmHg at the screening or baseline (day 1) visit ● Diastolic blood pressure >90 mmHg at the screening or baseline (day 1) visit ● Known uncontrolled disorder of coagulation; Participants receiving aspirin, clopidogrel, prasugrel, dipyridamole, dabigatran, apixaban, rivaroxaban, or warfarin for cardiovascular prophylaxis or prophylaxis of thromboembolic disease or stroke in the setting of atrial fibrillation and under good control were not excluded ● History of myocarditis, pericarditis, or myopericarditis within 2 months prior to screening. Participants who have not returned to baseline after their convalescent period were also excluded ● Donated ≥ 450 mL of blood products <14 days prior to screening ● Study personnel or immediate family member or household member of study personnel	with the exception of licensed influenza vaccines, which may be received more than 14 days before or after any study vaccine injection. Non study vaccinations should not be delayed. ● Had donated ≥ 450 mL of blood products within 28 days of the screening visit. ● Had participated in an interventional clinical trial within 28 days prior to the day of enrollment or planned to do so while enrolled in this study. ● Has a history of myocarditis, pericarditis, or myopericarditis. ● Known history of poorly controlled hypertension (per determination of the investigator) or systolic blood pressure >160 mmHg at the screening visit. ● Known history of hypotension or systolic blood pressure <85 mmHg at the screening visit. ● Poorly controlled diabetes mellitus (per determination of the investigator). ● Diagnosis of significant chronic pulmonary disease (per determination of the investigator) (eg, chronic obstructive pulmonary disease, asthma). ● Significant chronic cardiovascular disease (per determination of the investigator). ● Resides in a nursing home. ● Anticipates the need for immunosuppressive treatment at any time during participation in the study. ● Diagnosis of malignancy within the previous 10 years (excluding non-melanoma skin cancer and cervical carcinoma insitu).
--	--

7. Definition von Endpunkten

Tabelle 1: Definition der Wirksamkeitsendpunkte RSV-assoziierte untere Atemwegserkrankung (RSV-LRTD) nach Wilson (Appendix) (1)

Klinischer Endpunkt	Definition
RSV-LRTD with ≥ 2 symptoms	- RT-PCR–confirmed RSV infection plus new or worsening of at least 2 of the following symptoms: shortness of breath, cough and/or fever ($\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ [100.0°F]), wheezing and/or rales and/or rhonchi, sputum production, tachypnea (≥ 20 breaths per minute, or increase of ≥ 2 breaths per minute from baseline measurement in those who have baseline tachypnea), hypoxemia (new oxygen saturation $\leq 93\%$ or new or increasing use of supplemental oxygen), pleuritic chest pain for at least 24 hours - In case of inability to fully assess other clinical parameters, radiologic evidence of pneumonia with RT-PCR–confirmed RSV infection can also be used to confirm RSV-LRTD
RSV-LRTD with ≥ 3 symptoms	- RT-PCR–confirmed RSV infection plus new or worsening of at least 3 of the following symptoms: shortness of breath, cough and/or fever ($\geq 37.8^{\circ}\text{C}$ [100.0°F]), wheezing and/or rales and/or rhonchi, sputum production, tachypnea (≥ 20 breaths per minute, or increase of ≥ 2 breaths per minute from baseline measurement in those who have baseline tachypnea), hypoxemia (new oxygen saturation $\leq 93\%$ or new or increasing use of supplemental oxygen), pleuritic chest pain for at least 24 hours - In case of inability to fully assess other clinical parameters, radiologic evidence of pneumonia with RT-PCR–confirmed RSV infection can also be used to confirm RSV-LRTD
Medically attended LRTD According to ACIP (3)	Medically attended events based on Emergency Department/Urgent Care visits only

LRTD = lower respiratory tract disease; RSV= respiratory syncytial virus; RT-PCR = reverse transcription polymerase chain reaction. Note: The source of the clinical symptomology that supports the case definition can be participant reported and/or from a clinical assessment.

Tabelle 2: Definition der Sicherheitsendpunkte nach Wilson (1) und Shaw (2)

Sicherheitsendpunkt		Definition
	Shaw	Wilson (1) (Protokoll)
Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE)	N/A	An AE (including an AR) is considered an SAE if, in the view of either the investigator or Sponsor, it results in any of the following outcomes: Death: A death that occurs during the study or that comes to the attention of the investigator during the protocol-defined follow-up period must be reported to the Sponsor, whether or not it is considered related to IP. Is life-threatening: An AE is considered life-threatening if, in the view of either the investigator or the Sponsor, its occurrence places the participant at immediate risk of death. It does not include an AE that, had it occurred in a more severe form, might have caused death. Inpatient hospitalization or prolongation of existing hospitalization: In general, inpatient hospitalization indicates the participant was admitted to the hospital or emergency ward for at least one overnight stay for observation and/or treatment that would not have been appropriate in the physician's office or outpatient setting. The hospital or emergency ward admission should be considered an SAE regardless of whether opinions differ as to the necessity of the admission. Complications that occur during inpatient hospitalization will be recorded as an AE; however, if a complication/AE prolongs hospitalization or otherwise fulfills SAE criteria, the complication/ AE will be recorded as a separate SAE. Persistent or significant incapacity or substantial disruption of the ability to conduct normal life functions: This definition is not intended to include experiences of

		relatively minor medical significance such as uncomplicated headache, nausea/vomiting, diarrhea, influenza, and accidental trauma (eg, sprained ankle) which may interfere with or prevent everyday life functions but do not constitute a substantial disruption. • Congenital anomaly or birth defect • Medically important event: Medical judgment should be exercised in deciding whether SAE reporting is appropriate in other situations, such as important medical events that may not be immediately life-threatening or result in death or hospitalization but may jeopardize the participant or require medical or surgical intervention to prevent one of the other outcomes listed in the above definition. These events should usually be considered serious. Examples of such medical events include allergic bronchospasm requiring intensive treatment in an emergency room or at home, blood dyscrasias or convulsions that do not result in inpatient hospitalization, or the development of drug dependency or drug abuse.
Adverse Events of Special Interest (AESI) (1, 2)		
Thrombocytopenia	• Platelet counts < 150 × 10⁹ cells per liter • Including but not limited to immune thrombocytopenia, platelet production decreased, thrombocytopenia, thrombocytopenic purpura, thrombotic thrombocytopenic purpura, or HELLP (hemolysis, elevated liver enzymes, and low platelet count) syndrome	
New onset of or worsening of neurologic diseases	• Guillain-Barré syndrome • Acute disseminated encephalomyelitis • Idiopathic peripheral facial nerve palsy (Bell’s palsy) • Seizures, including but not limited to febrile seizures and/or generalized seizures/convulsions	
Anaphylaxis	• Anaphylaxis as defined per-protocol • Follow the reporting procedures in protocol	
Myocarditis/ Pericarditis	• Myocarditis • Pericarditis • Myopericarditis	
Neuro-inflammatorische Ereignisse	See above “New onset of or worsening of neurologic diseases”	
Reaktogenität ≥ Grad 3 (local and systemic Ars up to 7 days post-injection) (1, 2)		
	Grade 3	Grade 4
Injection site pain	Any use of prescription pain reliever or prevents daily activity	Requires emergency room visit or hospitalization
Injection site erythema (redness)	>100 mm/>10 cm	Necrosis or exfoliative dermatitis
Injection site swelling/induration (hardness)	>100 mm/>10 cm	Necrosis
Axillary (underarm) swelling or tenderness ipsilateral to the side of injection*	Any use of prescription pain reliever or prevents daily activity	Emergency room visit or hospitalization

Headache	Significant; requires any use of prescription pain reliever or prevents daily activity	Requires emergency room visit or hospitalization
Fatigue	Significant; prevents daily activity	Requires emergency room visit or hospitalization
Myalgia (muscle aches all over body)	Significant; prevents daily activity	Requires emergency room visit or hospitalization
Arthralgia (joint aches in several joints)	Significant; prevents daily activity	Requires emergency room visit or hospitalization
Nausea/vomiting	Prevents daily activity; requires outpatient intravenous hydration	Requires emergency room visit or hospitalization for hypotensive shock
Chills	Prevents daily activity and requires medical intervention	Requires emergency room visit or hospitalization
Fever (oral temperature)	39.0°C-40.0°C/ 102.1°F-104.0°F	>40.0°C/>104.0°F
Lymphadenopathy (underarm swelling or tenderness on same side as injection)**	Requires any use of prescription (narcotic) pain reliever or prevents daily activity	Emergency room visit or hospitalization

*Endpunkt nur in Phase-2-/Phase-3-Studie erhoben und definiert

**Endpunkt nur in Phase-1-Studie erhoben und definiert

8. Risk-of-Bias-Bewertung

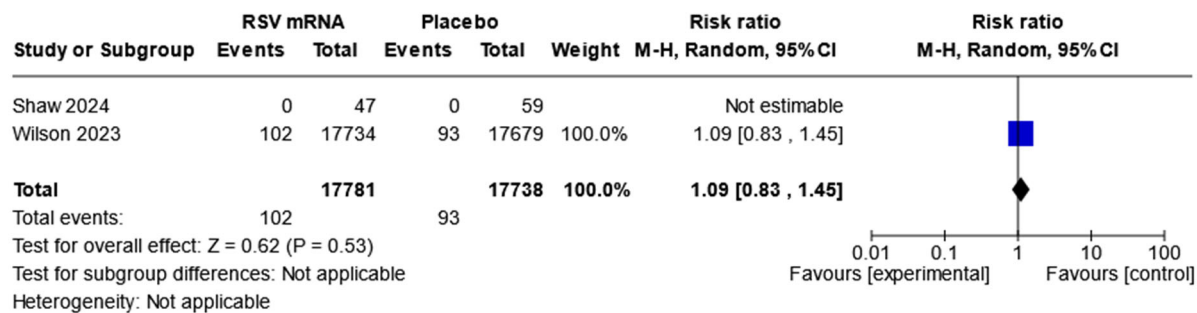
Tabelle 3: Risk-of-Bias-Bewertung der eingeschlossenen Studien mit dem revised Risk of Bias (RoB 2) Tool von Cochrane (4)

Reference	Outcomes	Randomisation process	Deviations from intended interventions	Missing outcome data	Measurement of the outcome	Selection of the reported result	Overall Bias	Comments on judgement
Wirksamkeitsendpunkte								
Wilson	LRTD 2 Symptome, 60 Jahre, 1 Komorbidität	Low	Low	Low	Low	Low	Low	
	LRTD 2 Symptome, 60 Jahre, COPD/CHF	Low	Low	Low	Low	Low	Low	
	LRTD 2 Symptome, 70-79 Jahre	Low	Low	Low	Low	Low	Low	
	LRTD 2 Symptome, 80 Jahre	Low	Low	Low	Low	Low	Low	
	LRTD 3 Symptome, 60 Jahre, 1 Komorbidität	Low	Low	Low	Low	Low	Low	
	LRTD 3 Symptome, 60 Jahre, COPD/CHF	Low	Low	Low	Low	Low	Low	
	LRTD 3 Symptome, 70-79 Jahre	Low	Low	Low	Low	Low	Low	
	LRTD 3 Symptome, 80 Jahre	Low	Low	Low	Low	Low	Low	
Sicherheitsendpunkte								
Wilson	SAE	Low	Low	Low	Low	Low	Low	
Shaw		Low	Low	Low	Low	Low	Low	
Wilson	Interventionsbezogene SAE	Low	Low	Low	Low	Low	Low	
Shaw		Low	Low	Low	Low	Low	Low	
Wilson	Interventionsbezogene AESI (adverse event of special interest)	Low	Low	Low	Low	Low	Low	
Shaw		Low	Low	Low	Low	Low	Low	
Wilson	Unerwünschte Reaktionen $\geq$ Grad 3	Low	Low	Low	Low	Low	Low	
Shaw		Low	Low	Low	Low	Low	Low	
Shaw	Unerwünschte lokale Reaktionen $\geq$ Grad 3	Low	Low	Low	Low	Low	Low	
Wilson		Low	Low	Low	Low	Low	Low	
Shaw	Unerwünschte systemische Reaktionen $\geq$ Grad 3	Low	Low	Low	Low	Low	Low	
Wilson		Low	Low	Low	Low	Low	Low	

9. Forest Plots zur Sicherheit des RSV-mRNA-Impfstoffs

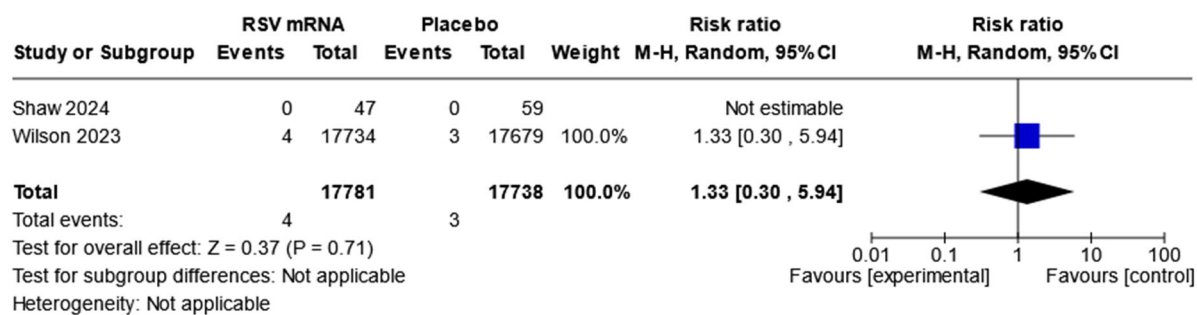
9.1. Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE)

Abbildung 1: Schwere unerwünschte Ereignisse (SAE), Nachbeobachtungszeit mindestens bis 28 Tage



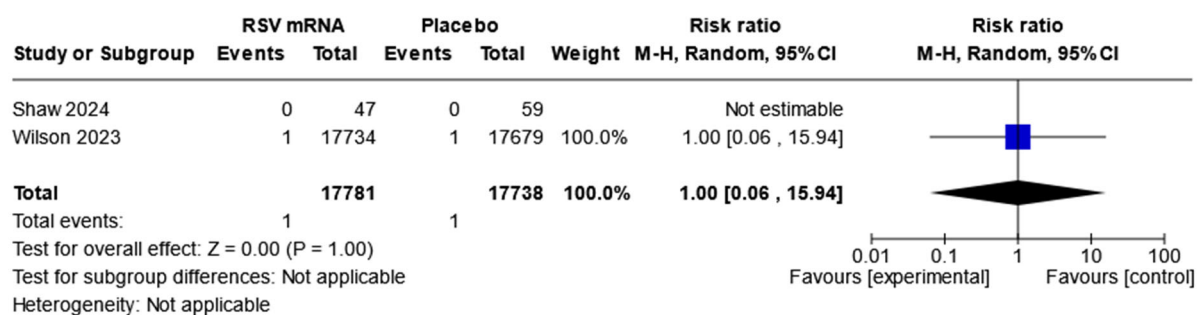
There were 4 events in the RSV group and 1 event in the Placebo group in the phase 1 study. According to the information given in table S4 no SAEs were reported within 28 or 42 days after the first injection and no SAEs were considered to be related to study injection per investigator (2).

Abbildung 2: Interventionsbezogene SAE, Nachbeobachtungszeit mindestens bis 28 Tage



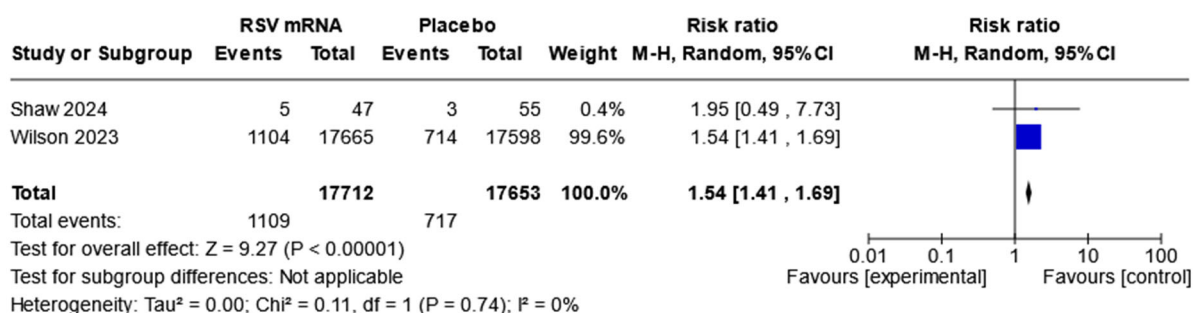
Defined as unsolicited serious adverse events within 28 days after Injection; Contradiction in Wilson et al. (1) between table in the appendix and information from the study: “serious adverse events that were assessed by the investigator as being related to the trial injection were reported in 4 participants (<0.1%) in each group.”

Abbildung 3: Unerwünschtes Ereignis von besonderem Interesse (AESI), Nachbeobachtungszeit bis zum Ende des Studienzeitraums (Shaw et al. 12 Monate, Wilson et al. 24 Monate)



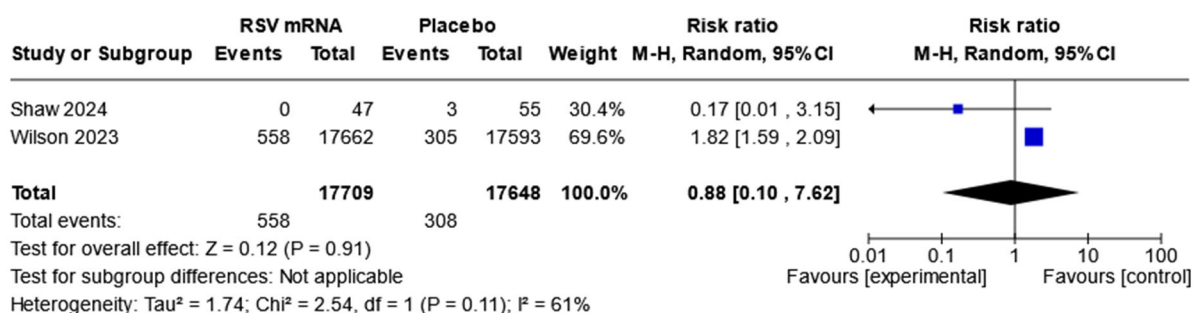
9.2. Reaktogenität

Abbildung 4: Unerwünschte Ereignisse $\geq$ Grad 3 innerhalb von 7 Tagen nach Impfung



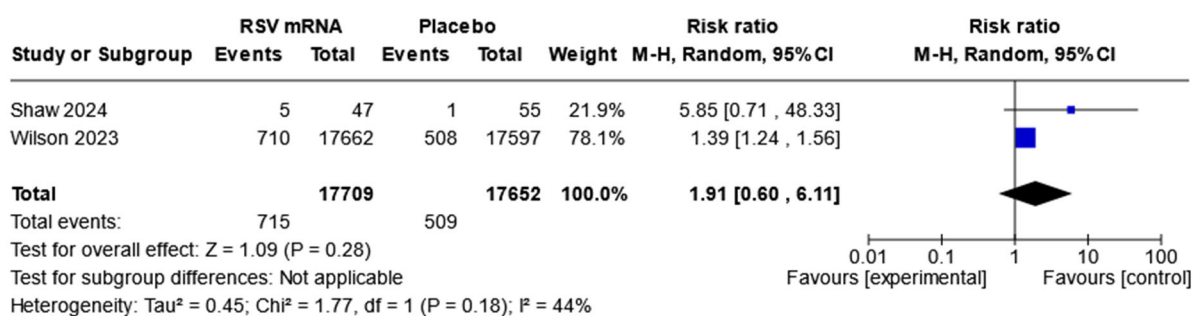
Data on Solicited Adverse Reactions within 7 Days after injections include events grade 3 or 4 in the phase 2-3 study and grade 3 in the phase 1 study.

Abbildung 5: Lokale unerwünschte Ereignisse $\geq$ Grad 3 innerhalb von 7 Tagen nach Impfung



Data on Solicited Adverse Reactions within 7 Days after injections include events grade 3 or 4 in the phase 2-3 study and grade 3 in the phase 1 study.

Abbildung 6: Systemische unerwünschte Ereignisse $\geq$ Grad 3 innerhalb von 7 Tagen nach Impfung



Data on Solicited Adverse Reactions within 7 Days after injections include events grade 3 or 4 in the phase 2-3 study and grade 3 in the phase 1 study.

10. GRADE-Bewertung der wichtigen und kritischen Endpunkte

10.1. GRADE-Bewertung für Personen ≥ 75 Jahre

Population: Personen ≥ 75 Jahre mit und ohne Risikofaktoren

Intervention: mRNA-RSV-Impfstoff (*mResvia*)

Vergleich: Placebo

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Comments
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RSV mRNA vaccine	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

RSV Lower Respiratory Tract Disease (LRTD) with ≥ 2 symptoms (follow-up: median 3.7 months) (**IMPORTANT**)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	1/5440 (0.0%)	22/5416 (0.4%)	RR 0.05 (0.01 to 0.33)	386 fewer per 100.000 (from 402 fewer to 272 fewer)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	Schätzer für die Altersgruppe 70-79 Jahre; RR und zugehörige 95% KI wurde auf Basis der aufgetretenen Ereignisse und der Gesamtzahl der Personen selbst berechnet; Gesamtschätzer für Personen ≥ 60 Jahre nach Wilson (1) 83,7% (95,88% KI: 66,0-92,2%); ≥ 80 Jahre kann nicht berechnet werden, da hier keine Fälle aufgetreten sind. Da u. a. wegen der COVID-19-Pandemie zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (11/2021-10/2022) 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 0,4%) Hintergrundinzidenzen (Faktor 2 und 10) angenommen, um den möglichen Effekt abschätzen zu können.
								0.8%		760 fewer per 100.000 (from 792 fewer to 536 fewer)		
								4.0%		3.800 fewer per 100.000 (from 3.960 fewer to 2.680 fewer)		

Medically attended RSV LRTD (follow-up: median 19 months) (**CRITICAL**)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	serious ^c	none	8/18181 (0.0%)	13/18132 (0.1%)	RR 0.61 (0.22 to 1.59)	28 fewer per 100.000 (from 56 fewer to 42 more)	⊕⊕○○ Low ^{b,c}	Schätzer von ACIP (3) berichtet und übernommen (Definition: Emergency Department/Urgent Care visits only). *This represents a control rate of 476 cases of medically attended RSV LRTI with ≥3 symptoms per 100,000 adults aged ≥60 years per RSV season (196 cases of medically attended RSV illness over one RSV season per 10,000 adults aged ≥60 years with chronic cardiopulmonary conditions [as a proxy for those aged 75 and older], of which 24.3% are RSV LRTI with ≥3 symptoms). Control rate data are from Belongia (5).
								0.48%*		186 fewer per 100.000 (from 371 fewer to 281 more)		

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Comments
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RSV mRNA vaccine	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Hospitalization for RSV respiratory illness (follow-up: median 19 months) (CRITICAL)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	very serious ^d	none	0/18112 (0.0%)	2/18045 (0.0%)	RR 0.20 (0.00 to 4.64)	9 fewer per 100.000 (from -- to 40 more)	 Very low ^{b,d}	Schätzer von ACIP (3) berichtet und übernommen. *This represents a control rate of 314 cases of RSV-associated hospitalization per 100,000 adults aged 75 and older over one RSV season. Control rate data are unpublished data from CDC's RSV-NET. Available here: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-06-26-28/08-RSV-Adult-Hutton-508.pdf .
								0.31%*		251 fewer per 100.000 (from 314 fewer to 1.143 more)		

Severe RSV respiratory illness requiring supplemental oxygen/respiratory support (IMPORTANT)

0									not estimable		-	Endpunkt nicht in der Studie berichtet. Es konnte keine Wirksamkeit gegen diesen Endpunkt berechnet werden.
---	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------	--	---	---

Death due to RSV respiratory illness (IMPORTANT)

0									not estimable		-	Endpunkt nicht in der Studie berichtet. Es konnte keine Wirksamkeit gegen diesen Endpunkt berechnet werden.
---	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------	--	---	---

Serious adverse events (follow-up: 28 days) (CRITICAL)

2	randomised trials	not serious	not serious	serious ^b	not serious	none	102/17781 (0.6%)	93/17738 (0.5%)	RR 1.09 (0.83 to 1.45)	47 more per 100.000 (from 89 fewer to 236 more)	 Moderate ^b	Der Schätzer bezieht sich auf die Altersgruppe von Personen ≥ 60 Jahre; RR und zugehörige 95% KI wurde auf Basis der aufgetretenen Ereignisse und der Gesamtzahl der Personen selbst berechnet.
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	-------------	------	---------------------	-----------------	---------------------------	--	--	---

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Comments
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RSV mRNA vaccine	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Inflammatory neurologic events (follow-up: Up to 24 months) (CRITICAL)

2	randomised trials						0/17781 (0.0%)	0/17738 (0.0%)	not estimable		-	Während der Beobachtungszeit der Studien sind keine Ereignisse aufgetreten. In der Fachinformation (6) wird das Auftreten von 4 Fällen einer Fazialisparese (Bell-Parese und/oder Gesichtslähmung) innerhalb von 42 Tagen nach der Injektion berichtet (2 in jeder Gruppe); Ein Fall einer Gesichtslähmung an Tag 5 bei einer Person in der Impfstoffgruppe wurde als in Zusammenhang mit der Impfung stehend bewertet.
---	-------------------	--	--	--	--	--	----------------	----------------	---------------	--	---	---

Reactogenicity (grade ≥3) (follow-up: 7 days) (IMPORTANT)

2	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	1109/17712 (6.3%)	717/17656 (4.1%)	RR 1.54 (1.41 to 1.69)	2.193 more per 100.000 (from 1.665 more to 2.802 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b	Der Schätzer bezieht sich auf die Altersgruppe von Personen ≥ 60 Jahre; RR und zugehörige 95% KI wurde auf Basis der aufgetretenen Ereignisse und der Gesamtzahl der Personen selbst berechnet.
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	-------------	------	-------------------	------------------	------------------------	--	-------------------------------	---

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- Serious concerns due to inclusion of persons aged 70-79 years only for this estimate
- Serious concern for indirectness due to inclusion of adults aged ≥ 60 years for this estimate
- Serious concern for imprecision due to wide confidence intervals.
- Very serious concern for imprecision due to the confidence intervals containing absolute risk reduction estimates for which different policy decisions might be considered and fragility of the estimate.

10.2. GRADE-Bewertung für Personen im Alter von 60-74 Jahren mit Risikofaktoren für eine schwere RSV-Erkrankung

Population: Personen im Alter von 60-74 Jahren mit Risikofaktoren

Intervention: mRNA-RSV-Impfstoff (*mResvia*)

Vergleich: Placebo

Certainty assessment							No of patients		Effect		Certainty	Comments
No of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RSV mRNA vaccine	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

RSV Lower Respiratory Tract Disease (LRTD) with ≥ 2 symptoms (follow-up: median 3.7 months) (**IMPORTANT**)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	2/5195 (0.0%)	17/5085 (0.3%)	RR 0.11 (0.03 to 0.50)	298 fewer per 100,000 (from 324 fewer to 167 fewer)	 Moderate ^a	Schätzer für die Altersgruppe ≥ 60 Jahre mit ≥ 1 Vorerkrankung; RR und zugehörige 95% KI wurde auf Basis der aufgetretenen Ereignisse und der Gesamtzahl der Personen selbst berechnet. Da u. a. wegen der COVID-19-Pandemie zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (11/2021-10/2022) 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 0,3%) Hintergrundinzidenzen (Faktor 2 und 10) angenommen, um den möglichen Effekt abschätzen zu können.
								0.6%		534 fewer per 100,000 (from 582 fewer to 300 fewer)		
								3.0%		2.670 fewer per 100,000 (from 2.910 fewer to 1.500 fewer)		

Medically attended RSV LRTD (follow-up: median 3.7 months) (**CRITICAL**)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	serious ^b	none	8/18181 (0.0%)	13/18132 (0.1%)	RR 0.61 (0.22 to 1.59)	28 fewer per 100,000 (from 56 fewer to 42 more)	 Low ^{a,b}	Schätzer von ACIP (3) berichtet und übernommen (Definition: Emergency Department/Urgent Care visits only). This represents a control rate of 476 cases of medically attended RSV LRTI with ≥ 3 symptoms per 100,000 adults aged ≥ 60 years per RSV season (196 cases of medically attended RSV illness over one RSV season per 10,000 adults aged ≥ 60 years with chronic cardiopulmonary conditions, of which 24.3% are RSV LRTD with ≥ 3 symptoms). Control rate data are from Belongia (5).
								0.48%		186 fewer per 100,000 (from 371 fewer to 281 more)		

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Comments
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RSV mRNA vaccine	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Hospitalization for RSV respiratory illness (follow-up: median 19 months) (CRITICAL)

1	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	very serious ^a	none	0/18112 (0.0%)	2/18045 (0.0%)	RR 0.20 (0.00 to 4.64)	9 fewer per 100,000 (from -- to 40 more)	 Very low ^{a,c}	Schätzer von ACIP (3) berichtet und übernommen. *This represents a control rate of 198 cases of RSV-associated hospitalization over one RSV season per 100,000 adults aged 60-74 at increased risk of severe RSV disease. Control rate data are unpublished data from CDC's RSV-NET with at least one condition among: COPD, asthma, CAD, diabetes, obesity (>40 kg/m ²), or CKD. Available here: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-06-26-28/08-RSV-Adult-Hutton-508.pdf
								0.20%		158 fewer per 100,000 (from 198 fewer to 721 more)		

Severe RSV respiratory illness requiring supplemental oxygen or other respiratory support (IMPORTANT)

0									not estimable		-	Endpunkt nicht in der Studie berichtet. Es konnte keine Wirksamkeit gegen diesen Endpunkt berechnet werden.
---	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------	--	---	---

Death due to RSV respiratory illness (IMPORTANT)

0									not estimable		-	Endpunkt nicht in der Studie berichtet. Es konnte keine Wirksamkeit gegen diesen Endpunkt berechnet werden.
---	--	--	--	--	--	--	--	--	---------------	--	---	---

Certainty assessment							№ of patients		Effect		Certainty	Comments
№ of studies	Study design	Risk of bias	Inconsistency	Indirectness	Imprecision	Other considerations	RSV mRNA vaccine	Placebo	Relative (95% CI)	Absolute (95% CI)		

Serious adverse events (follow-up: 28 days) (CRITICAL)

2	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	102/17781 (0.6%)	93/17738 (0.5%)	RR 1.09 (0.83 to 1.45)	47 more per 100.000 (from 89 fewer to 236 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	Der Schätzer bezieht sich auf die Altersgruppe von Personen ≥ 60 Jahre; RR und zugehörige 95% KI wurde auf Basis der aufgetretenen Ereignisse und der Gesamtzahl der Personen selbst berechnet.
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	-------------	------	------------------	-----------------	------------------------	---	-------------------------------	---

Inflammatory neurological events (follow-up: Up to 24 months) (CRITICAL)

2	randomised trials						0/17781 (0.0%)	0/17738 (0.0%)	not estimable		-	Während der Beobachtungszeit der Studien sind keine Ereignisse aufgetreten. In der Fachinformation (6) wird das Auftreten von 4 Fällen einer Fazialisparese (Bell-Parese und/oder Gesichtslähmung) innerhalb von 42 Tagen nach der Injektion berichtet (2 in jeder Gruppe); 1 Fall einer Gesichtslähmung an Tag 5 bei einer Person in der Impfstoffgruppe wurde als in Zusammenhang mit der Impfung stehend bewertet.
---	-------------------	--	--	--	--	--	----------------	----------------	---------------	--	---	--

Reactogenicity (grade ≥3) (follow-up: 7 days) (IMPORTANT)

2	randomised trials	not serious	not serious	serious ^a	not serious	none	1109/17712 (6.3%)	717/17656 (4.1%)	RR 1.54 (1.41 to 1.69)	2.193 more per 100.000 (from 1.665 more to 2.802 more)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	Der Schätzer bezieht sich auf die Altersgruppe von Personen ≥ 60 Jahre mit und ohne Grunderkrankungen; RR und zugehörige 95% KI wurde auf Basis der aufgetretenen Ereignisse und der Gesamtzahl der Personen selbst berechnet.
---	-------------------	-------------	-------------	----------------------	-------------	------	-------------------	------------------	------------------------	--	-------------------------------	--

CI: confidence interval; RR: risk ratio

Explanations

- a. Serious concern for indirectness due to inclusion of adults with only mild forms of pre-existing comorbidities.
- b. Serious concern for imprecision due to the confidence intervals containing absolute risk reduction estimates for which different policy decisions might be considered.
- c. Very serious concern for imprecision due to the confidence intervals containing absolute risk reduction estimates for which different policy decisions might be considered and fragility of the estimate.

11. Evidence-to-Decision-Tabellen (EtD) für die Empfehlung der STIKO zum Einsatz des mRNA-RSV-Impfstoffs

11.1. EtD-Tabelle für die Standardimpfempfehlung der STIKO zum Einsatz des mRNA-RSV-Impfstoffs zur Prophylaxe von RSV-Erkrankungen bei Personen ≥ 75 Jahre

Fragestellung	
Soll der mRNA-RSV-Impfstoff <i>mResvia</i> zur Standardimpfung von Personen ≥ 75 Jahre eingesetzt werden?	
POPULATION:	Personen ≥ 75 Jahre
INTERVENTION:	mRNA-RSV-Impfung (<i>mResvia</i>)
VERGLEICH:	Placebo oder keine Intervention
ENDPUNKTE:	Effektivität: • RSV-assoziierte untere Atemwegsinfektion (LRTD) • Medizinisch behandelte RSV-assoziierte LRTD • schwere RSV-assoziierte LRTD • Hospitalisierung aufgrund RSV-assoziiierter LRTD • Tod aufgrund RSV-assoziiierter LRTD Sicherheit: • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) • Neuroinflammatorische Ereignisse • Reaktogenität (Grad ≥ 3)
IMPFZIEL:	Ziel der Impfempfehlung 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 Jahre

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Die Bedeutung von RSV-bedingten Atemwegserkrankung wurde bei älteren Erwachsenen lange Zeit unterschätzt.
- RSV-Infektionen treten hauptsächlich saisonal in den Wintermonaten auf.
- 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 Einwohnende; Inzidenz stationärer Todesfälle** um den Unterfassungsfaktor erweitert bei Personen ≥ 75 Jahre: **18-32 pro 100.000 Einwohnende**.
- 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.

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 von Todesfällen eine deutliche Public-Health-Relevanz.

Erwünschte Effekte (Nutzen/Benefits)

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

Die Evidenz zur Effektivität des RSV-mRNA-Impfstoffs *mResvia* wurde in 2 RCTs mit einem geringen Verzerrungsrisiko ermittelt. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird für die meisten Endpunkte als moderat bzw. sehr niedrig eingestuft. Die Wirksamkeit (1 RCT) für RSV-assoziierte untere Atemwegserkrankungen (LRTD) lag bei Personen ≥ 60 Jahre bei 83,7% (95,88% KI: 66,0-92,2%). Für die Altersgruppe 70-79 Jahre lag die VE zur Verhinderung einer RSV-assoziierten LRTD bei 95% (95% KI: 66-99%); in der Altersgruppe ≥ 80 Jahre lag kein verlässlicher Schätzer vor. Die VE gegen eine LRTD, die das Aufsuchen einer medizinischen Einrichtung erforderlich machte, lag laut Daten der ACIP bei Personen ≥ 60 Jahre bei 39,0% (95% KI: -58,8-78,1%) (3). Die Effektivität des RSV-mRNA-Impfstoffs zur Verhinderung von RSV-bedingten Hospitalisierungen lag für die Altersgruppe ≥ 60 Jahre laut Auswertungen der ACIP bei 80,1 % (95 % KI: -363,7-100%), Schätzer bezüglich der Wirksamkeit zur Verhinderung von schweren Fällen, die eine Atemunterstützung erforderlich machen, oder von Todesfällen konnten aufgrund fehlender oder kleiner Fallzahlen nicht ermittelt werden.

Über die Schutzdauer der Impfung kann aufgrund fehlender Daten noch kein abschließendes Urteil gefällt werden. Bisherige Ergebnisse aus einer Zwischenauswertung der Phase-2-/Phase-3-Studie zeigen für die Altersgruppe 70-79 Jahre eine nominal geringere Effektivität bei längerer medianer Nachbeobachtungsdauer und bei sich überschneidenden Konfidenzintervallen: 95% (95% KI: 66-99%) nach 3,7 Monaten bzw. 78,0 % (95% KI: 56,3-88,9%) nach 8,6 Monaten). Die Immunogenitätsdaten aus der Phase-1-Studie zeigen ebenfalls einen Abfall der Antikörpertiter sowie einen Anstieg nach Boosterimpfung nach jeweils 12 Monaten. Zum jetzigen Zeitpunkt ist unklar, ob der Impfschutz zu einem späteren Zeitpunkt aufgefrischt werden kann bzw. muss. Ergebnisse aus der *Real-World*-Anwendung liegen derzeit noch nicht vor.

Wirksamkeit des RSV-Impfstoffs mResvia zur Verhinderung von RSV-assoziierten unteren Atemwegserkrankungen (RSV-LRTD) bei Personen ≥ 60 Jahre

Endpunkt/Subgruppe	RSV-Impfstoffgruppe (Ereignisse/Total)	Placebogruppe (Ereignisse/Total)	VE (95% KI) ^a
RSV-LRTD (≥ 2 Symptome)	9/17.572	55/17.516	84% (67-92)
Subgruppen nach Alter (RSV-LRTD ≥ 2 Symptome)			
70-79 Jahre	1/5.440	22/5.416	95% (66-99)
≥ 80 Jahre	0/964	0/982	n.a.

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

^a 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: Der RSV-mRNA-Impfstoff *mResvia* zeigt eine gute, mit den proteinbasierten RSV-Impfstoffen vergleichbare Effektivität bei der Verhinderung von RSV-assoziierten unteren Atemwegserkrankungen. Trotz fehlender Schätzer in der Altersgruppe der ≥ 80 -Jährigen sowie fehlender verlässlicher Schätzer für schwere klinische Endpunkte wird die klinische Wirksamkeit und damit der Nutzen der Impfung von der STIKO-Arbeitsgruppe für Personen ≥ 75 Jahre als „hoch“ eingeschätzt.

Unerwünschte Effekte (Schaden/Harms)

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

Die Evidenz zur Sicherheit des RSV-mRNA-Impfstoffs *mResvia* wurde in 2 RCTs (1 Phase 2/Phase 3, 1 Phase 1) mit einem geringen Verzerrungsrisiko ermittelt. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird für die Sicherheitsendpunkte als

moderat eingestuft. Das gilt vorrangig für die Gesamtpopulation ≥ 60 Jahre, da sich die Daten nicht spezifisch auf die Altersgruppe ≥ 75 Jahre beziehen.

- Unerwünschte Ereignisse $\geq$ Grad 3 (lokale und systemische) traten innerhalb der ersten 7 Tage in den Verumgruppen etwas häufiger als in den Placebogruppen auf: RR: 1,54 (95% KI: 1,41-1,69) (gepoolt, 2 Studien)
- In der Phase-2-/Phase-3-Studie waren systemische und lokale Reaktionen $\geq$ Grad 3 in der mRNA-Gruppe signifikant häufiger als in der Placebogruppe (Lokale AE: RR 1,82 (95% KI: 1,59-2,09), systemische AE: RR 1,39 (95% KI: 1,24-1,56)).
- Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) traten nur in der Phase-2-/Phase-3-Studie auf und wurden in beiden Gruppen ähnlich häufig beobachtet (RR 1,09 [95 % KI: 0,83-1,45])
 - In der Phase-2-/Phase-3-Studie trat in beiden Gruppen ein interventionsbezogenes AESI auf, ohne weitere Angaben dazu
 - In beiden Studien wurden innerhalb des Beobachtungszeitraums keine Fälle eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS), einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM), Bell-Lähmung/Gesichtslähmungen oder Krampfanfällen berichtet
 - In der Fachinformation wird das Auftreten von einem Fall einer Gesichtslähmung an Tag 5 bei einer Person in der Impfstoffgruppe berichtet, welcher als in Zusammenhang mit der Impfung stehend bewertet wurde
- Basierend auf den Ergebnissen der beiden RCT sowie ergänzenden Daten der ACIP wird der Impfstoff als gut verträglich und sicher eingestuft

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Die Sicherheit des RSV-mRNA-Impfstoffs *mResvia* wurde für Personen ≥ 60 Jahre bewertet. Die Impfung wird insgesamt gut vertragen. Die Arbeitsgruppe kommt nach Abwägung aller entscheidungsrelevanten Faktoren zu der Einschätzung, dass die voraussichtlichen unerwünschten Effekte bei Personen ≥ 75 Jahre gering sind und die erwünschten Effekte der mRNA-RSV-Impfung überwiegen.

Vertrauen in die Evidenz kritischer und wichtiger Endpunkte

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

Soll der RSV-mRNA-Impfstoff *mResvia* verglichen mit Placebo bei Personen ≥ 75 Jahre mit und ohne Risikofaktoren angewendet werden?

Outcomes	Anticipated absolute effects* (95% CI)		Relative effect (95% CI)	Ne of participants (studies)	Certainty of the evidence (GRADE)	Comments
	Risk with Placebo	Risk with RSV mRNA vaccine				
RSV Lower Respiratory Tract Disease (LRTD) with ≥ 2 symptoms follow-up: median 3.7 months	Study population		RR 0.05 (0.01 to 0.33)	10856 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	Schätzer für die Altersgruppe 70-79 Jahre; RR und zugehörige 95% KI wurde auf Basis der aufgetretenen Ereignisse und der Gesamtzahl der Personen selbst berechnet; Gesamtschätzer für Personen ≥ 60 Jahre nach Wilson et al. (1) 83,7% (95,88% KI: 66,0-92,2%); ≥ 80 Jahre kann nicht berechnet werden, da hier keine Fälle aufgetreten sind. Da u. a. wegen der COVID-19-Pandemie zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (11/2021-10/2022) 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 0,4%) Hintergrundinzidenzen (Faktor 2 und 10) angenommen, um den möglichen Effekt abschätzen zu können.
	406 per 100.000	20 per 100.000 (4 to 134)				
	Angenommene Hintergrundinzidenz (Faktor 2)					
	800 per 100.000	40 per 100.000 (8 to 264)				
	Angenommene Hintergrundinzidenz (Faktor 10)					
	4.000 per 100.000	200 per 100.000 (40 to 1.320)				
Medically attended RSV LRTD follow-up: median 19 months	Study population		RR 0.61 (0.22 to 1.59)	36313 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{b,c} ✓	Schätzer von ACIP (3) berichtet und übernommen (Definition: Emergency Department/Urgent Care visits only). *This represents a control rate of 476 cases of medically attended RSV LRTI with ≥3 symptoms per 100,000 adults aged ≥60 years per RSV season (196 cases of medically attended RSV illness over one RSV season per 10,000 adults aged ≥60 years with chronic cardiopulmonary conditions [as a proxy for those aged 75 and older], of which 24.3% are RSV LRTI with ≥3 symptoms). Control rate data are from Belongia et al. (5).
	72 per 100.000	44 per 100.000 (16 to 114)				
	Angenommene Hintergrundinzidenz (Faktor 0,48%)*					
	480 per 100.000	293 per 100.000 (106 to 763)				

Hospitalization for RSV respiratory illness follow-up: median 19 months	Study population		RR 0.20 (0.00 to 4.64)	36157 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{b,d}	Schätzer von ACIP (3) berichtet und übernommen.
	11 per 100.000	2 per 100.000 (0 to 51)				*This represents a control rate of 314 cases of RSV-associated hospitalization per 100,000 adults aged 75 and older over one RSV season. Control rate data are unpublished data from CDC's RSV-NET. Available here: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-06-26-28/08-RSV-Adult-Hutton-508.pdf .
	Angenommene Hintergrundinzidenz (Faktor 0,31%)*					
	310 per 100.000	62 per 100.000 (0 to 1.438)				
Severe RSV respiratory illness requiring supplemental oxygen/respiratory support	0 per 100.000	0 per 100.000 (0 to 0)	not estimable	(0 studies)	-	Endpunkt nicht in der Studie berichtet. Es konnte keine Wirksamkeit gegen diesen Endpunkt berechnet werden.
Death due to RSV respiratory illness	0 per 100.000	0 per 100.000 (0 to 0)	not estimable	(0 studies)	-	Endpunkt nicht in der Studie berichtet. Es konnte keine Wirksamkeit gegen diesen Endpunkt berechnet werden.
Serious adverse events follow-up: 28 days	524 per 100.000	571 per 100.000 (435 to 760)	RR 1.09 (0.83 to 1.45)	35519 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b	Der Schätzer bezieht sich auf die Altersgruppe von Personen ≥ 60 Jahre; RR und zugehörige 95% KI wurde auf Basis der aufgetretenen Ereignisse und der Gesamtzahl der Personen selbst berechnet.
Inflammatory neurologic events (follow-up: Up to 24 months)	0 per 100.000	0 per 100.000 (0 to 0)	not estimable	35519 (2 RCTs)	-	Während der Beobachtungszeit der Studien sind keine Ereignisse aufgetreten. In der Fachinformation (6) wird das Auftreten von 4 Fällen einer Fazialisparesen (Bell-Parese und/oder Gesichtslähmung) innerhalb von 42 Tagen nach der Injektion berichtet (2 in jeder Gruppe); Ein Fall einer Gesichtslähmung an Tag 5 bei einer Person in der Impfstoffgruppe wurde als in Zusammenhang mit der Impfung stehend bewertet.
Reactogenicity (grade ≥3) follow-up: 7 days	4.061 per 100.000	6254 per 100.000 (5.726 to 6.863)	RR 1.56 (1.41 to 1.69)	35368 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^b	Der Schätzer bezieht sich auf die Altersgruppe von Personen ≥ 60 Jahre; RR und zugehörige 95% KI wurde auf Basis der aufgetretenen Ereignisse und der Gesamtzahl der Personen selbst berechnet.

*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. Serious concerns due to inclusion of persons aged 70-79 years only for this estimate

b. Serious concern for indirectness due to inclusion of adults aged ≥ 60 years for this estimate

c. Serious concern for imprecision due to wide confidence intervals.

d. Very serious concern for imprecision due to the confidence intervals containing absolute risk reduction estimates for which different policy decisions might be considered and fragility of the estimate.

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des RSV-mRNA-Impfstoffs basieren auf einer Phase-2-/Phase-3- und einer kleinen Phase-1-Studie und beziehen sich überwiegend auf Personen ≥ 60 Jahre; die Teilnehmendenzahl der ≥ 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 den proteinbasierten RSV-Impfstoffen vergleichbar eingeschätzt. Die Verlässlichkeit der verfügbaren Daten zur Sicherheit wird mit moderat bewertet, die der Wirksamkeit für moderat bis sehr niedrig. Es liegen nicht für alle definierten Wirksamkeitsendpunkte Daten vor und die Datenlage zu den ≥ 80 -Jährigen ist unklar. Bei Vorliegen weiterer Daten zu Hochaltrigen, zur Schutzdauer sowie schweren klinischen Endpunkten sollte ggf. eine Re-Evaluation durchgeführt werden.

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. Es gibt Hinweise, dass RSV und durch RSV verursachte Erkrankungen in dieser Bevölkerungsgruppe nicht ausreichend bekannt sind.
- Generell werden Impfungen im Erwachsenenalter in Deutschland eher mäßig gut angenommen
- Impfquote für saisonale Influenza-Impfung lag in der Saison 2023/24 bei Personen ≥ 60 Jahre bei 38,2 %
- Impfquote steigt mit dem Alter an und betrug in den Altersgruppen 60-69, 70-79 und ≥ 80 Jahre 28,8 %, 43,2 % und 49,4 %
- Impfquote für die Pneumokokken-Impfung lag im 1. Quartal 2024 bei Personen 60-69 Jahre bei 20 %
- Die Impfquote steigt mit dem Alter an und lag in den Altersgruppen 60-64, 65-69 und 70-74 Jahre bei 11,8 %, 31,4 % und 40,7 %

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Für die Arbeitsgruppe ist eine umfangreiche und umfassende Aufklärung über die empfohlenen Impfungen bei älteren Erwachsenen 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 dem mRNA-RSV-Impfstoff 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 Nebenwirkungsprofils liegt deutlich auf der Seite des Nutzens der RSV-Impfung.

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Für die Arbeitsgruppe überwiegen mehrheitlich die positiven Effekte der RSV-Impfung gegenüber möglichen negativen Effekten. Wie bei allen neu eingeführten Impfstoffen wird ein enges Monitoring von möglichen Sicherheitssignalen befürwortet. Das Monitoring der Krankheitslast und der Auswirkungen der Impfpfempfehlung wird ebenfalls als sehr wichtig eingeschätzt.

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

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Es wurde keine erneute mathematische Modellierung des Effekts der RSV-Impfung mit einem mRNA-Impfstoff durchgeführt, sondern auf die ausführliche Beschreibung in der wissenschaftlichen Begründung zur Empfehlung von proteinbasierten RSV-Impfstoffen verwiesen (1).
- Eine Re-Evaluation der RSV-Impfung mit allen verfügbaren Impfstoffen erscheint angezeigt, sobald weitere Daten zur Wirksamkeit und Schutzdauer über einen längeren Zeithorizont vorliegen.
- Aktuell liegt der Preis einer Dosis des Impfstoffs bei 213,61€ und ist damit genauso teuer wie die beiden proteinbasierten RSV-Impfstoffe.

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Die Ergebnisse der Modellierung im Rahmen der Bewertung der proteinbasierten Impfstoffe haben gezeigt, dass eine RSV-Impfung für Personen ≥ 75 Jahre bei einer angenommenen Impfquote von 40 % in Bezug auf die betrachteten Endpunkte effektiv und effizient ist. Die Entscheidungen der STIKO sollen jedoch primär nicht von ökonomischen Aspekten abhängen. Auf dieser Grundlage und der gezeigten positiven Effekte empfiehlt die Arbeitsgruppe der STIKO, die Empfehlung zur Standardimpfung für Personen ≥ 75 Jahre zu beschließen.

Verteilung von Nutzen und Risiken der Impfung in der Bevölkerung:

- Durch die aktive Immunisierung mit einem RSV-Impfstoff wird allen Personen ≥ 75 Jahre 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 sowohl des stationären als auch des 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 ≥ 75 Jahre fällt deutlich zugunsten des Nutzens aus. In dieser Altersgruppe werden sehr viel mehr RSV-bedingte Hospitalisierungen und Todesfälle verhindert als schwere unerwünschte Arzneimittelwirkungen (UAW) auftreten, die möglicherweise mit der Impfung in Verbindung stehen.
- In der Altersgruppe 60-74 Jahre treten im Vergleich zu den ≥ 75 -Jährigen weniger Hospitalisierungen und Todesfälle aufgrund einer RSV-Infektion auf, jedoch muss man bei Personen in dieser Altersgruppe mit bestimmten schweren Grunderkrankungen auch von einem erhöhten Risiko für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung ausgehen.
- Die Verfügbarkeit weiterer Impfstoffe ist vor dem Hintergrund möglicher Lieferengpässe grundsätzlich zu befürworten.
- Weitere Daten sind notwendig, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis besser beurteilen zu können.

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Nach Einschätzung der Arbeitsgruppe wird die Erweiterung der Standardimpfempfehlung zur RSV-Impfung für Personen ≥ 75 Jahre um einen zusätzlichen Impfstoff (mRNA-Impfstoff) 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 eine möglichst hohe Impfquote zu erreichen.
- Impfung wird im hausärztlichen Sektor angeboten, Umsetzung wird vor dem Hintergrund des etablierten Systems der hausärztlichen Versorgung für die Altersgruppe der ≥ 75 -Jährigen als unproblematisch angesehen.

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Die Erweiterung des Standardimpfprogramms zur RSV-Impfung für Personen ≥ 75 Jahre um einen zusätzlichen Impfstoff wird als unproblematisch beurteilt.

- 11.2. EtD-Tabelle für die Indikationsimpfempfehlung der STIKO zum Einsatz des mRNA-RSV-Impfstoffs zur Prophylaxe von RSV-Erkrankungen bei Personen im Alter von 60-74 Jahren mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung

Fragestellung		
Soll der mRNA-RSV-Impfstoff <i>mResvia</i> zur Indikationsimpfung von Personen im Alter von 60-74 Jahren mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung eingesetzt werden?		
POPULATION:	Personen im Alter von 60-74 Jahren mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung	
INTERVENTION:	mRNA-RSV-Impfung (<i>mResvia</i>)	
VERGLEICH:	Placebo oder keine Intervention	
ENDPUNKTE:	Effektivität: • RSV-assoziierte untere Atemwegsinfektion (LRTD) • Medizinisch behandelte RSV-assoziierte LRTD • schwere RSV-assoziierte LRTD • Hospitalisierung aufgrund RSV-assoziiierter LRTD • Tod aufgrund RSV-assoziiierter LRTD	Sicherheit: • Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) • Neuroinflammatorische Ereignisse • Reaktogenität (Grad ≥ 3)
IMPFZIEL:	Ziel der Impfempfehlung ist die Reduktion schwerer RSV-assoziiierter Atemwegserkrankungen sowie der daraus resultierenden Folgen wie Hospitalisierung, intensivmedizinische Behandlung und Tod bei Personen im Alter von 60-74 Jahren mit Risikofaktoren für einen schweren Verlauf einer RSV-Erkrankung in Deutschland	

Public-Health-Relevanz von RSV-Erkrankungen bei Personen zwischen 60 und 74 Jahre mit Risikofaktoren

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 eine 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 Jahre mit Risikofaktoren.
- 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.
- Verschiedene Studien zeigen u. a. für ältere Personen mit kardialen Vorerkrankungen (koronare Herzkrankheit oder chronische Herzinsuffizienz) im Vergleich zu gesunden Personen 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 im Alter von 60-74 Jahren mit bestimmten Risikofaktoren für eine schwere RSV-Erkrankung hat aufgrund ihrer relevanten Krankheitslast, der schweren Symptomatik, dem hohen Anteil notwendiger stationärer Behandlungen und von Todesfällen eine deutliche Public-Health-Relevanz.

Erwünschte Effekte (Nutzen/Benefits)

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

Die Evidenz zur Effektivität des RSV-mRNA-Impfstoffs *mResvia* wurde in 2 RCTs mit einem geringen Verzerrungsrisiko ermittelt. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird für die meisten Endpunkte als moderat bzw. sehr niedrig eingestuft. Die Wirksamkeit (1 RCT) für RSV-assoziierte untere Atemwegserkrankungen (LRTD) bei Personen ≥ 60 Jahre mit mindestens 1 Vorerkrankung lag bei 88% (95% KI: 50-97%). Die ACIP berichtet eine VE gegen- über RSV-LRTD mit mindestens 3 Symptomen von 66,8% (95% KI: 41,5-82,1%) für Personen im Alter von 60-74 Jahren mit Vorerkrankungen nach einer medianen Beobachtungsdauer von 19 Monaten. Schätzer für schwerere klinische Endpunkte lagen lediglich für die Gesamtpopulation ≥ 60 Jahre unabhängig von Vorerkrankungen vor: Die VE gegenüber medizinisch versorgter RSV-LRTD lag laut Daten der ACIP bei Personen ≥ 60 Jahre bei 39,0% (95% KI: -58,8-78,1) (3). Die Effektivität des RSV-mRNA-Impfstoffs zur Verhinderung von RSV-bedingten Hospitalisierungen lag für die Altersgruppe ≥ 60 Jahre laut Auswertungen der ACIP bei 80,1 % (95 % KI: -363,7-100), Schätzer bezüglich der Wirksamkeit zur Verhinderung von schweren Fällen, die eine Atemunterstützung erforderlich machen, oder von Todesfällen konnten aufgrund fehlender oder kleiner Fallzahlen nicht ermittelt werden.

Über die Schutzdauer der Impfung kann aufgrund fehlender Daten noch kein abschließendes Urteil gefällt werden. Bisherige Ergebnisse aus einer Zwischenauswertung der Phase-2-/Phase-3-Studie zeigen für die Altersgruppe ≥ 60 Jahre unabhängig von Risikofaktoren eine nominal geringere Effektivität bei längerer medianer Nachbeobachtungsdauer bei sich überschneidenden Konfidenzintervallen: 88% (95% KI: 50-97%) nach 3,7 Monaten bzw. 69,3 % (95% KI: 46,1-82,5%) nach 8,6 Monaten). Die Immunogenitätsdaten aus der Phase-1-Studie zeigen ebenfalls einen Abfall der Antikörpertiter sowie einen Anstieg nach Boosterimpfung nach jeweils 12 Monaten. Zum jetzigen Zeitpunkt ist unklar, ob der Impfschutz zu einem späteren Zeitpunkt aufgefrischt werden kann bzw. muss. Ergebnisse aus der *Real-World*-Anwendung liegen derzeit noch nicht vor.

Wirksamkeit des RSV-Impfstoffs mResvia zur Verhinderung von RSV-assoziierten unteren Atemwegserkrankungen (RSV-LRTD) bei Personen ≥ 60 Jahre

Endpunkt/Subgruppe	RSV-Impfstoffgruppe (Ereignisse/Total)	Placebogruppe (Ereignisse/Total)	VE (95% KI) ^a
RSV-LRTD (≥ 2 Symptome) ≥ 60 Jahre + ≥ 1 Vorerkrankung	2 / 5.195	17 / 5.085	88 % (50-97)

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

^a 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: Der RSV-mRNA-Impfstoff *mResvia* zeigt eine gute, mit den proteinbasierten RSV-Impfstoffen vergleichbare Effektivität bei der Verhinderung von RSV-assoziierten unteren Atemwegserkrankungen bei Personen ≥ 60 Jahre mit mindestens 1 Vorerkrankung. Trotz fehlender verlässlicher Schätzer für schwere klinische Endpunkte wird die klinische Wirksamkeit und damit der Nutzen der Impfung von der STIKO-Arbeitsgruppe für Personen im Alter von 60-74 Jahren mit Vorerkrankungen als „hoch“ eingeschätzt.

Unerwünschte Effekte (Schaden/Harms)

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

Die Evidenz zur Sicherheit des RSV-mRNA-Impfstoffs *mResvia* wurde in 2 RCTs (1 Phase 2/Phase 3, 1 Phase 1) mit einem geringen Verzerrungsrisiko ermittelt. Die Vertrauenswürdigkeit der Evidenz wird für die Sicherheitsendpunkte als moderat eingestuft. Vorrangig, da sich die Daten auf Personen ≥ 60 Jahre beziehen, die gesund sind oder milde Formen einer Grunderkrankung haben.

- Unerwünschte Ereignisse $\geq$ Grad 3 (lokale und systemische) traten innerhalb der ersten 7 Tage in den Verum-Gruppen etwas häufiger als in den Placebogruppen auf: RR: 1,54 (95% KI: 1,41-1,69) (gepoolt, 2 Studien)

-
- In der Phase-2-/Phase-3-Studie waren systemische und lokale Reaktionen $\geq$ Grad 3 in der mRNA-Gruppe signifikant häufiger als in der Placebogruppe (Lokale AE: RR 1,82 (95% KI: 1,59-2,09), systemische AE: RR 1,39 (95% KI: 1,24-1,56)).
 - Schwerwiegende unerwünschte Ereignisse (SAE) traten nur in der Phase-2-/Phase-3-Studie auf und wurden in beiden Gruppen ähnlich häufig beobachtet (RR 1,09 [95 % KI: 0,83-1,45])
 - In der Phase-2-/Phase-3-Studie trat in beiden Gruppen ein interventionsbezogenes AESI auf, ohne weitere Angaben dazu.
 - In beiden Studien wurden innerhalb des Beobachtungszeitraums keine Fälle eines Guillain-Barré-Syndroms (GBS), einer akuten disseminierten Enzephalomyelitis (ADEM), Bell-Lähmung/Gesichtslähmungen oder Krampfanfällen berichtet.
 - In der Fachinformation wird das Auftreten von einem Fall einer Gesichtslähmung an Tag 5 bei einer Person in der Impfstoffgruppe berichtet, welcher als in Zusammenhang mit der Impfung stehend bewertet wurde.
 - Basierend auf den Ergebnissen der beiden RCTs sowie ergänzenden Daten der ACIP wird der Impfstoff als gut verträglich und sicher eingestuft.
-

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Die Sicherheit des RSV-mRNA-Impfstoffs *mResvia* wurde für Personen $\geq$ 60 Jahre bewertet, die gesund waren oder nur leichte Formen einer Grunderkrankung hatten. Die Impfung wird insgesamt gut vertragen. Die Arbeitsgruppe kommt nach Abwägung aller entscheidungsrelevanten Faktoren zu der Einschätzung, dass die voraussichtlichen unerwünschten Effekte bei Personen von 60-74 Jahren 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 der RSV-mRNA-Impfstoff *mResvia* verglichen mit Placebo bei Personen im Alter von 60-74 Jahren mit Risikofaktoren angewendet werden?

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 mRNA vaccine				
RSV Lower Respiratory Tract Disease (LRTD) with ≥ 2 symptoms follow-up: median 3.7 months	Study population		RR 0.11 (0.03 to 0.50)	10280 (1 RCT)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	Schätzer für die Altersgruppe ≥ 60 Jahre mit ≥1 Vorerkrankung; RR und zugehörige 95% KI wurde auf Basis der aufgetretenen Ereignisse und der Gesamtzahl der Personen selbst berechnet. Da u. a. wegen der COVID-19-Pandemie zum Zeitpunkt der Studiendurchführung (11/2021-10/2022) 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 0,3%) Hintergrundinzidenzen (Faktor 2 und 10) angenommen, um den möglichen Effekt abschätzen zu können.
	334 per 100.000	37 per 100.000 (10 to 167)				
	Angenommene Hintergrundinzidenz (Faktor 2)					
	600 per 100.000	66 per 100.000 (18 to 300)				
	Angenommene Hintergrundinzidenz (Faktor 10)					
	3.000 per 100.000	330 per 100.000 (90 to 1.500)				
Medically attended RSV LRTD follow-up: median 3.7 months	Study population		RR 0.61 (0.22 to 1.59)	36313 (1 RCT)	⊕⊕○○ Low ^{a,b}	Schätzer von ACIP (3) berichtet und übernommen (Definition: Emergency Department/Urgent Care visits only). This represents a control rate of 476 cases of medically attended RSV LRTI with ≥3 symptoms per 100,000 adults aged ≥60 years per RSV season (196 cases of medically attended RSV illness over one RSV season per 10,000 adults aged ≥60 years with chronic cardiopulmonary conditions, of which 24.3% are RSV LRTD with ≥3 symptoms). Control rate data are from Belongia et al (5).
	72 per 100.000	44 per 100.000 (16 to 114)				
	Angenommene Hintergrundinzidenz (Faktor 0,48%)*					
	480 per 100.000	293 per 100.000 (106 to 763)				

Hospitalization for RSV respiratory illness follow-up: median 19 months	Study population		RR 0.20 (0.00 to 4.64)	36157 (1 RCT)	⊕○○○ Very low ^{a,c}	Schätzer von ACIP (3) berichtet und übernommen. *This represents a control rate of 198 cases of RSV-associated hospitalization over one RSV season per 100,000 adults aged 60-74 at increased risk of severe RSV disease. Control rate data are unpublished data from CDC's RSV-NET with at least one condition among: COPD, asthma, CAD, diabetes, obesity (>40 kg/m2), or CKD. Available here: https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-06-26-28/08-RSV-Adult-Hutton-508.pdf .
	11 per 100.000	2 per 100.000 (0 to 51)				
	Angenommene Hintergrundinzidenz (Faktor 0,20%)*					
	200 per 100.000	40 per 100.000 (0 to 928)				
Severe RSV respiratory illness requiring supplemental oxygen or other respiratory support	0 per 100.000	0 per 100.000 (0 to 0)	not estimable	(0 studies)	-	Endpunkt nicht in der Studie berichtet. Es konnte keine Wirksamkeit gegen diesen Endpunkt berechnet werden.
Death due to RSV respiratory illness	0 per 100.000	0 per 100.000 (0 to 0)	not estimable	(0 studies)	-	Endpunkt nicht in der Studie berichtet. Es konnte keine Wirksamkeit gegen diesen Endpunkt berechnet werden.
Serious adverse events follow-up: 28 days	524 per 100.000	571 per 100.000 (435 to 760)	RR 1.09 (0.83 to 1.45)	35519 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	Der Schätzer bezieht sich auf die Altersgruppe von Personen ≥ 60 Jahre; RR und zugehörige 95% KI wurde auf Basis der aufgetretenen Ereignisse und der Gesamtzahl der Personen selbst berechnet.
Inflammatory neurological events (follow-up: Up to 24 months)	0 per 100.000	0 per 100.000 (0 to 0)	not estimable	35519 (2 RCTs)	- ✓	Während der Beobachtungszeit der Studien sind keine Ereignisse aufgetreten. In der Fachinformation (6) wird das Auftreten von 4 Fällen einer Fazialisparesen (Bell-Parese und/oder Gesichtslähmung) innerhalb von 42 Tagen nach der Injektion berichtet (2 in jeder Gruppe); Ein Fall einer Gesichtslähmung an Tag 5 bei einer Person in der Impfstoffgruppe wurde als in Zusammenhang mit der Impfung stehend bewertet.
Reactogenicity (grade ≥3) follow-up: 7 days	4.061 per 100.000	6254 per 100.000 (5.726 to 6.863)	RR 1.56 (1.41 to 1.69)	35368 (2 RCTs)	⊕⊕⊕○ Moderate ^a	Der Schätzer bezieht sich auf die Altersgruppe von Personen ≥ 60 Jahre mit und ohne Grunderkrankungen; RR und zugehörige 95% KI wurde auf Basis der aufgetretenen Ereignisse und der Gesamtzahl der Personen selbst berechnet.

*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. Serious concern for indirectness due to inclusion of adults with only mild forms of pre-existing comorbidities.
- b. Serious concern for imprecision due to the confidence intervals containing absolute risk reduction estimates for which different policy decisions might be considered.
- c. Very serious concern for imprecision due to the confidence intervals containing absolute risk reduction estimates for which different policy decisions might be considered and fragility of the estimate.

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Die verfügbaren Daten zur Wirksamkeit und Sicherheit des RSV-mRNA-Impfstoffs basieren auf einer Phase-2-/Phase-3- und einer kleinen Phase-1-Studie und beziehen sich überwiegend auf Personen ≥ 60 Jahre unabhängig von Vorerkrankungen. Für die Bewertung der Wirksamkeit liegen VEs für Personen mit Vorerkrankungen vor, nicht jedoch für die Sicherheit. Die Daten zur Wirksamkeit werden von der STIKO-Arbeitsgruppe als den proteinbasierten RSV-Impfstoffen vergleichbar eingeschätzt. Die Vertrauenswürdigkeit der verfügbaren Daten zur Sicherheit wird mit moderat bewertet. Es liegen nicht für alle definierten Wirksamkeitsendpunkte Daten vor. Bei Vorliegen weiterer Daten zur Schutzdauer sowie schweren klinischen Endpunkten sollte ggf. eine Re-Evaluation durchgeführt werden.

Akzeptanz der RSV-Impfung bei Personen im Alter von 60-74 Jahren mit Risikofaktoren

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Zur Akzeptanz der RSV-Impfung sind noch keine Daten wie z. B. Impfquoten oder Bereitschaft zur Impfung verfügbar. Es gibt Hinweise, dass RSV und die durch RSV verursachten Erkrankungen in dieser Bevölkerungsgruppe nicht ausreichend bekannt sind.
- Generell werden Impfungen im Erwachsenenalter in Deutschland eher mäßig gut angenommen.
 - Impfquote für die saisonale Influenza-Impfung lag in der Saison 2023/24 bei Personen ≥ 60 Jahre bei 38,2 % und bei Personen mit impfrelevanten Grunderkrankungen ≥ 18 Jahre bei 31%
 - Impfquote steigt mit dem Alter an und betrug in den Altersgruppen 60-69, 70-79 und ≥ 80 Jahre 28,8 %, 43,2 % und 49,4 %
 - Impfquote für die Pneumokokken-Impfung lag im 1. Quartal 2024 bei Personen 60-69 Jahre bei 20% und bei Personen ≥ 18 Jahre mit impfrelevanten Grunderkrankungen bei 23 %.
 - Die Impfquote steigt mit dem Alter an und lag in den Altersgruppen 60-64, 65-69 und 70-74 Jahre bei 11,8 %, 31,4 % und 40,7 %

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Für die Arbeitsgruppe ist eine umfangreiche und umfassende Aufklärung über die empfohlenen Impfungen bei älteren Erwachsenen mit Vorerkrankungen 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 im Alter von 60-74 Jahren mit Risikofaktoren groß.
 - Die Reaktogenität der Impfung ist gering, besorgniserregende Sicherheitssignale sind nicht bekannt.
 - Die Impfung mit dem mRNA-RSV-Impfstoff 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 60-74-Jährigen mit Risikofaktoren unter Berücksichtigung des Nebenwirkungsprofils liegt deutlich auf der Seite des Nutzens der RSV-Impfung.

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Für die Arbeitsgruppe überwiegen mehrheitlich die positiven Effekte der RSV-Impfung gegenüber möglichen negativen Effekten. Wie bei allen neu eingeführten Impfstoffen wird ein enges Monitoring von möglichen Sicherheitssignalen befürwortet. Das Monitoring der Krankheitslast und der Auswirkungen der Impfempfehlung wird ebenfalls als sehr wichtig eingeschätzt.

Ressourcen-Effizienz einer RSV-Impfung bei Personen im Alter von 60-74 Jahren mit Risikofaktoren

EVIDENZ & ZUSÄTZLICHE ÜBERLEGUNGEN

- Es wurde keine erneute mathematische Modellierung des Effekts der RSV-Impfung mit einem mRNA-Impfstoff durchgeführt, sondern auf die ausführliche Beschreibung in der wissenschaftlichen Begründung zur Empfehlung von proteinbasierten RSV-Impfstoffen verwiesen (1)
- Eine Re-Evaluation der RSV-Impfung mit allen verfügbaren Impfstoffen erscheint angezeigt, sobald weitere Daten zur Wirksamkeit und Schutzdauer über einen längeren Zeithorizont vorliegen.
- Aktuell liegt der Preis einer Dosis des Impfstoffs bei 213,61 € und ist damit genauso teuer wie die beiden proteinbasierten RSV-Impfstoffe.

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Die Ergebnisse der Modellierung im Rahmen der Bewertung der proteinbasierten Impfstoffe haben gezeigt, dass eine RSV-Impfung für Personen im Alter von 60-74 Jahren mit Vorerkrankungen bei einer angenommenen Impfquote von 40 % in Bezug auf die betrachteten Endpunkte effektiv und effizient ist. Die Entscheidungen der STIKO sollen jedoch primär nicht von ökonomischen Aspekten abhängen. Auf dieser Grundlage und der gezeigten positiven Effekte empfiehlt die

Arbeitsgruppe der STIKO die Empfehlung zur Standardimpfung für Personen im Alter von 60-74 Jahren mit schweren Formen von Vorerkrankungen.

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 im Alter von 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 sowie des 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 im Alter von 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) auftreten, die möglicherweise mit der Impfung in Verbindung stehen.
- Die Verfügbarkeit weiterer Impfstoffe ist vor dem Hintergrund möglicher Lieferengpässe grundsätzlich zu befürworten.
- Weitere Daten sind notwendig, um das Nutzen-Risiko-Verhältnis besser beurteilen zu können.

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Nach Einschätzung der Arbeitsgruppe wird die Erweiterung der Indikationsimpfempfehlung zu RSV-Impfung für Personen im Alter von 60-74 Jahren mit bestimmten Risikofaktoren für eine schwere RSV-Erkrankung um einen zusätzlichen Impfstoff (mRNA-Impfstoff) 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.

EINSCHÄTZUNG DER ARBEITSGRUPPE: Die Erweiterung der Impfempfehlung zur RSV-Impfung um den mRNA-Impfstoff für Personen im Alter von 60-74 Jahren mit bestimmten Risikofaktoren wird als unproblematisch beurteilt.

12. Referenzen

1. Wilson E, Goswami J, Baqui AH, Doreski PA, Perez-Marc G, Zaman K, et al. Efficacy and Safety of an mRNA-Based RSV PreF Vaccine in Older Adults. *New England Journal of Medicine*. 2023;389(24):2233-44.
2. Shaw CA, Essink B, Harper C, Mithani R, Kapoor A, Dhar R, et al. Safety and Immunogenicity of an mRNA-Based RSV Vaccine Including a 12-Month Booster in a Phase I Clinical Trial in Healthy Older Adults. *The Journal of infectious diseases*. 2024;22.
3. Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP). Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE): Moderna mRNA RSV Vaccine (mResvia) in older adults CDC2024 [updated August 14, 2024 Available from: <https://www.cdc.gov/acip/grade/mrna-rsv-vaccine-older-adults.html> [Letzter Zugriff: 17.03.25].
4. Sterne JAC, Savović J, Page MJ, Elbers RG, Blencowe NS, Boutron I, et al. RoB 2: a revised tool for assessing risk of bias in randomised trials. *Bmj*. 2019;366:l4898.
5. Belongia EA, King JP, Kieke BA, Pluta J, Al-Hilli A, Meece JK, et al. Clinical Features, Severity, and Incidence of RSV Illness During 12 Consecutive Seasons in a Community Cohort of Adults ≥60 Years Old. *Open Forum Infect Dis*. 2018;5(12):ofy316.
6. European Medicines Agency (EMA). Product information mResvia: ANHANG I. ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS 2024 [updated 06.09.24. Available from: https://www.ema.europa.eu/de/documents/product-information/mresvia-epar-product-information_de.pdf [Letzter Zugriff: 17.03.25].