



Στρατηγική πρόληψης του αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (RSV) : η συμβολή του διδύναμου εμβολίου (RSVPreF)

Κώστας Θωμάς
Παθολόγος-Λοιμωξιολόγος
Δ' Παθολογική Κλινική Ιατρικής Σχολής ΕΚΠΑ
ΠΓΝ Αττικόν

Δήλωση σύγκρουσης συμφερόντων

Τιμητικές αμοιβές τα τελευταία 2 έτη:

GILEAD Sciences Greece

Aenorasis

Pharmaserve-Lilly

MSD

Για την παρούσα ομιλία προβλέπεται τιμητική αμοιβή
από τη Pfizer

Αναπνευστικός συγκυτιακός ιός (RSV)

- Το **συχνότερο αίτιο LRTI** (και σημαντικό αίτιο θνητότητας σε LMIC) σε βρέφη <6 μηνών
- Ευρώπη: **50% των νοσηλειών με RTI σε παιδιά <1 έτους οφειλόταν σε RSV** – 60% αυτών σε βρέφη <3 mo
- **Συχνό αίτιο νόσησης** (βρογχίτιδα, βρογχιολίτιδα, πνευμονία) στην κοινότητα
- ↑ κίνδυνος για σοβαρή νόσηση σε **ηλικιωμένους και ασθενείς με ΧΑΠ**
- Οι ασθενείς με **συμπαγείς όγκους και οι ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς** σε κίνδυνο για ανάγκη νοσηλείας
- **Ανοσοκατασταλμένοι ασθενείς**: 34% νοσηλεία, 29% εισαγωγή στη ΜΕΘ, 19% θνητότητα

Li et al, Lancet 2022

Wildenbeest et al, Lancet Resp

Med 2022

Chatzis et al, BMC Inf Dis 2018

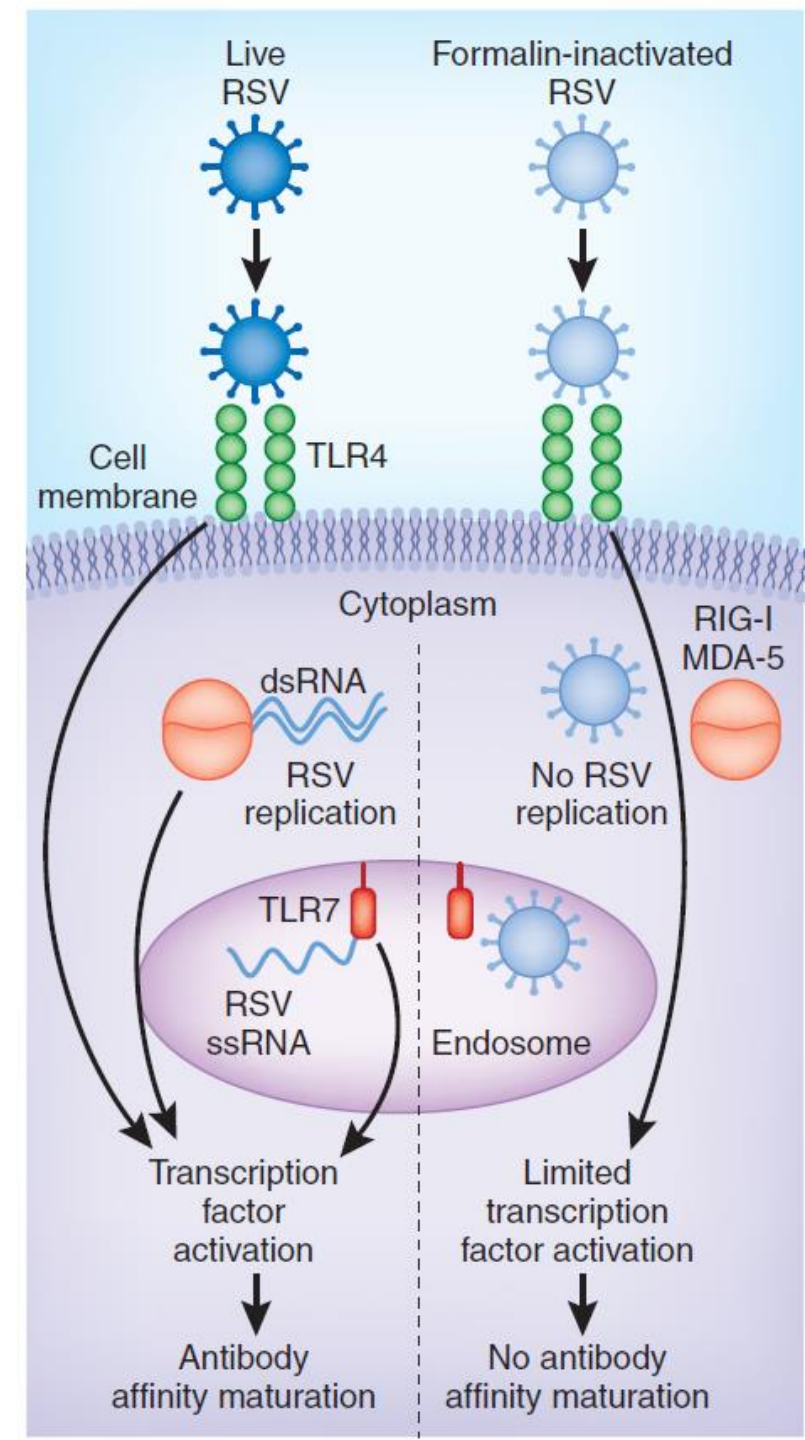
Chen et al, Lancet Infect Dis 2022

Fixing a failed vaccine

[Steven M Varga](#)

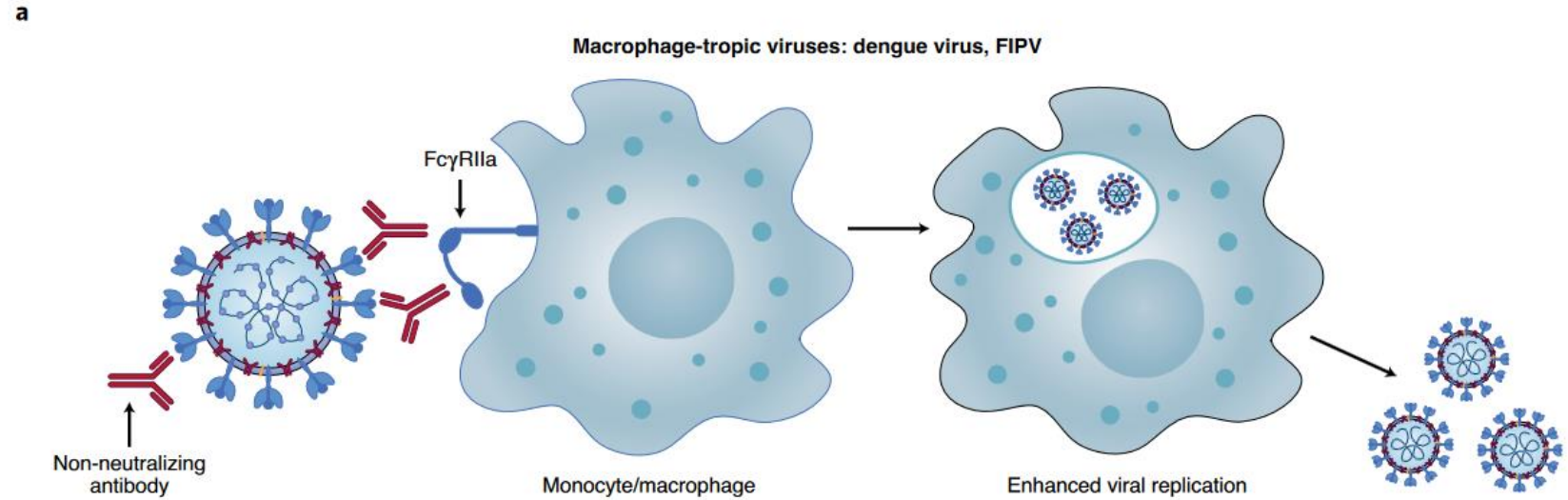
[Nature Medicine](#) **15**, 21–22 (2009) | [Cite this article](#)

Delgado *et al.*² demonstrate that formalin-inactivated RSV fails to engage and activate pattern recognition receptors found inside the host cell, such as TLR7, RIG-I and MDA-5, because of the failure of the virus to replicate. Therefore, only TLR4 is sufficiently stimulated after formalin-inactivated RSV vaccination. The B cells fail to produce high-avidity antibodies in the absence of sufficient TLR stimulation.

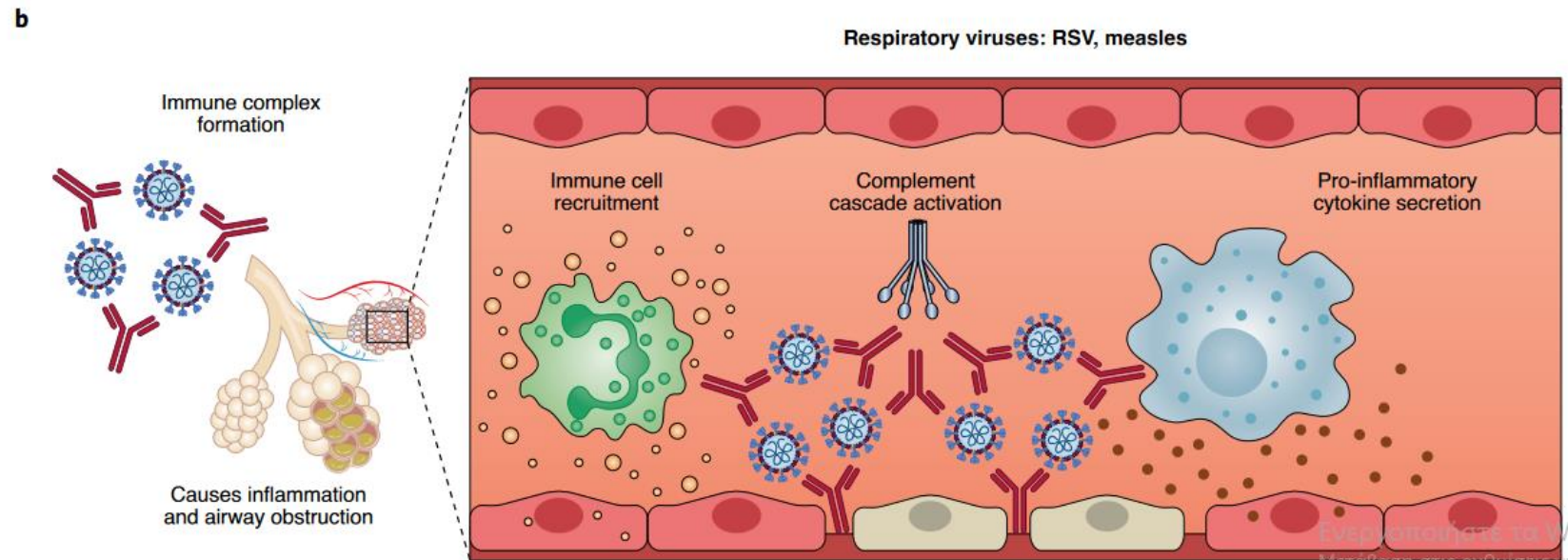


Antibody-dependent enhancement

ADE via enhanced infection

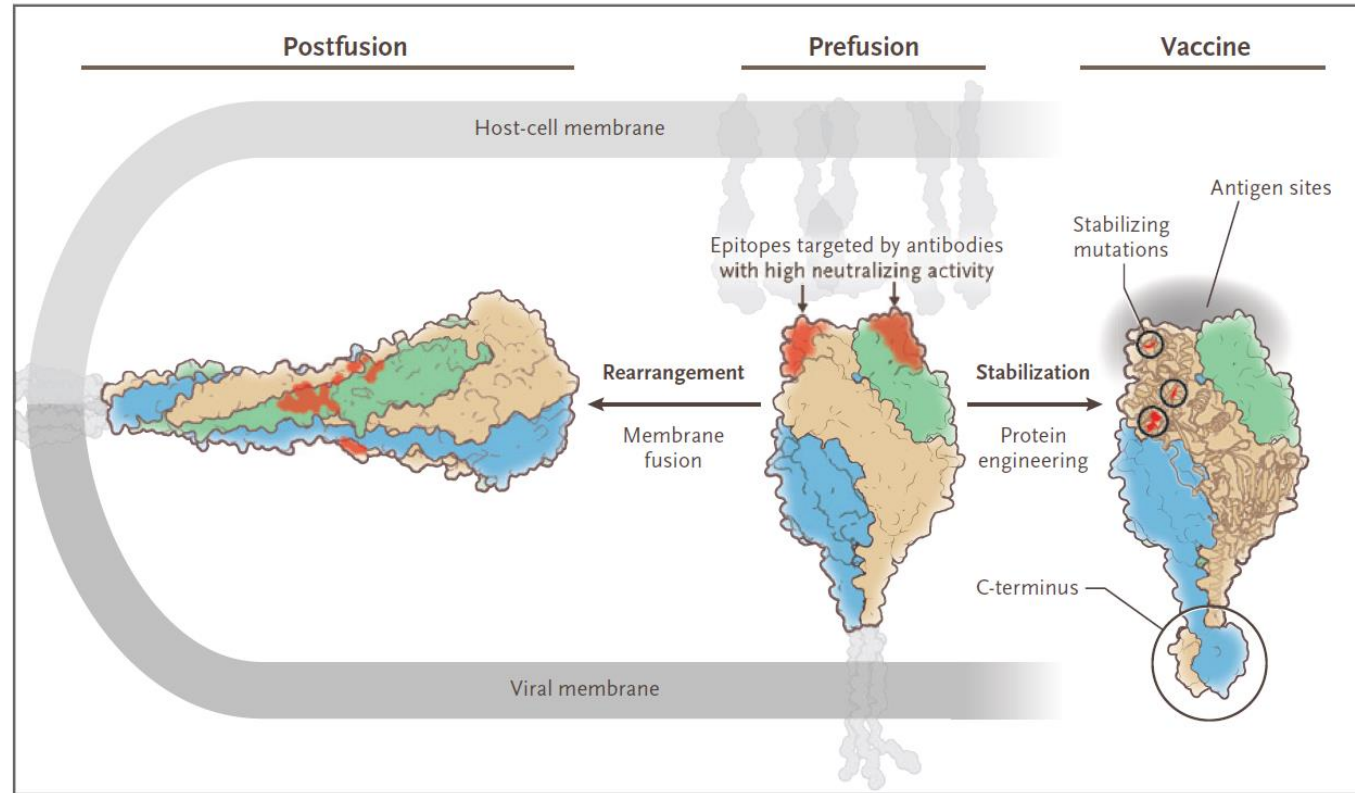


ADE via enhanced immune activation



Evolution to Win
Metaphors and analogies for i

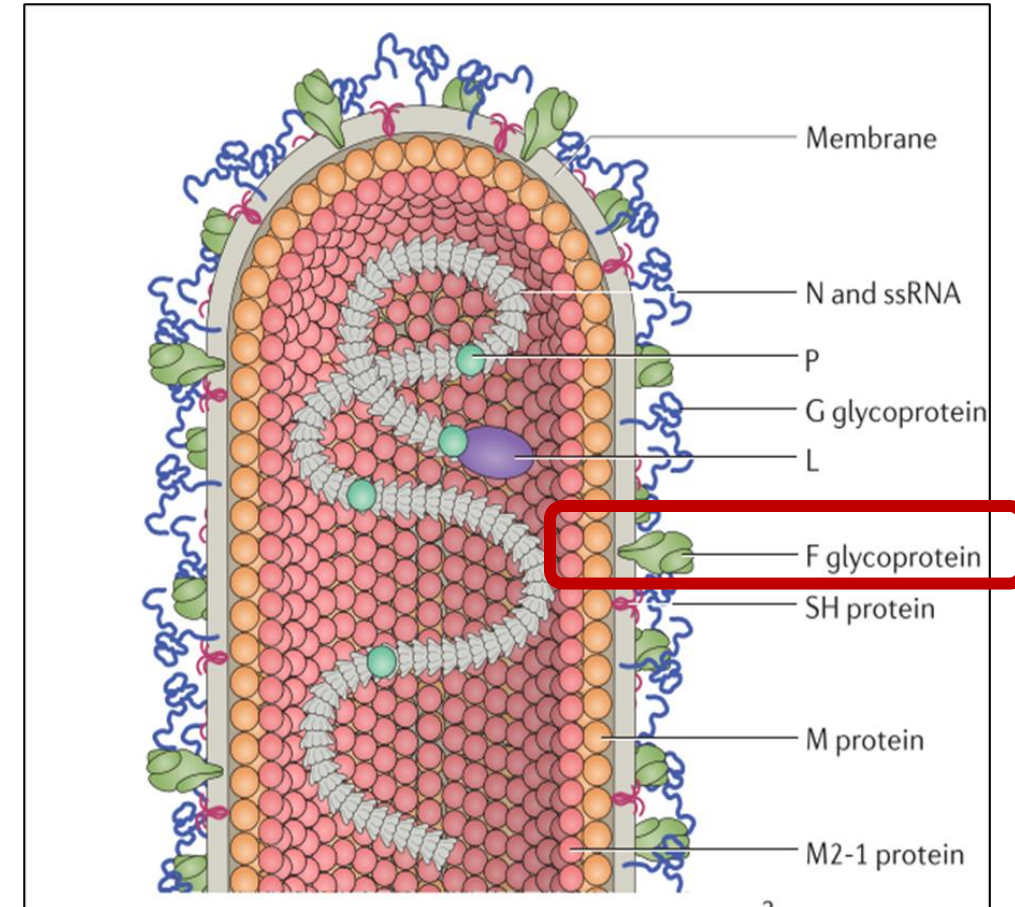
Ο ρόλος της δομής της πρωτεΐνης F του RSV



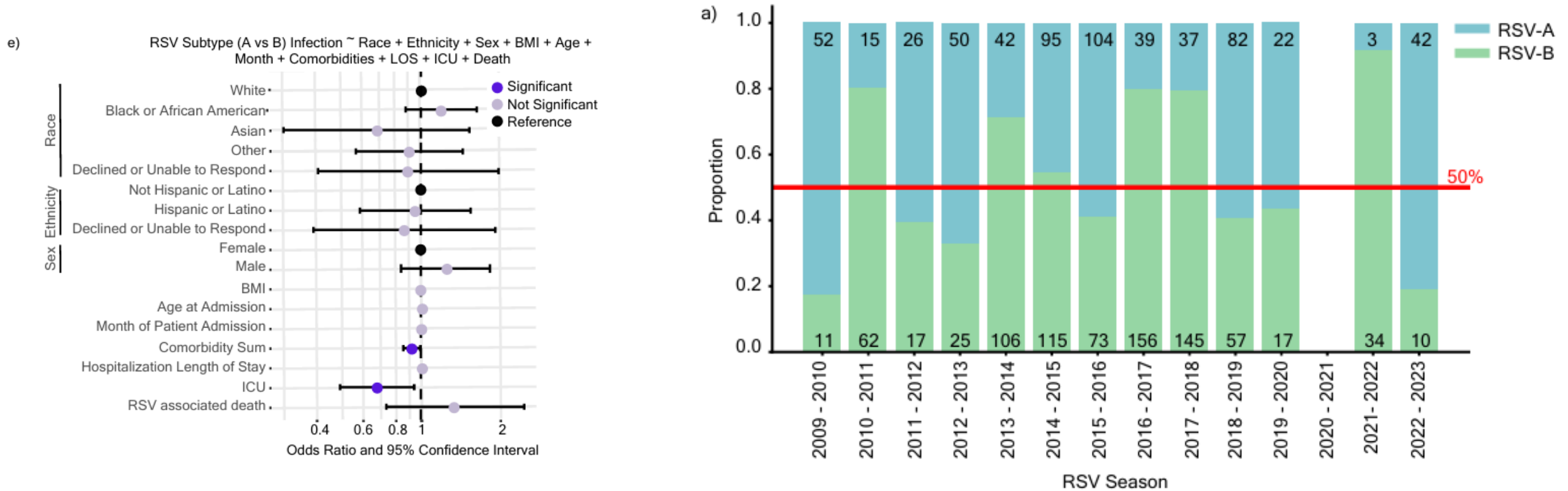
- **Prefusion state:** έκθεση επιτόπων-στόχων για αντισώματα με υψηλή εξουδετερωτική ικανότητα
- **Postfusion state:** αναδιάρθρωση της πρωτεΐνης και «απόκρυψη» των επιτόπων από τα εξουδετερωτικά αντισώματα
- **Εισαγωγή μεταλλάξεων** που σταθεροποιούν την πρωτεΐνη στην prefusion δομή της Graham et al, NEJM έκθεση

Διδύναμο πρωτεϊνικό εμβόλιο RSVpreF (Abrysvo)

- Το RSVpreF περιέχει δύο αντιγόνα ανασυνδυασμένης σταθεροποιημένης προ της σύντηξης πρωτεΐνης F του RSV που αντιπροσωπεύουν τις υποομάδες RSV-A και RSV-B
- Χορηγείται ενδομυϊκά
- Η δοσολογία και μορφή που επιλέχθηκε ήταν 120μg χωρίς ανοσοενισχυτικό (60 μg RSV-A και 60 μg RSV-B)



Έχει σημασία η κάλυψη έναντι RSV-A και RSV-B;



- Βαρύτερη νόσος από τον RSV-A (ανάγκη νοσηλείας σε ΜΕΘ)
- ↑ της κυκλοφορίας του RSV-B μετά την πανδημία COVID-19

Εγκριτικές μελέτες

MATISSE

Έγκυες



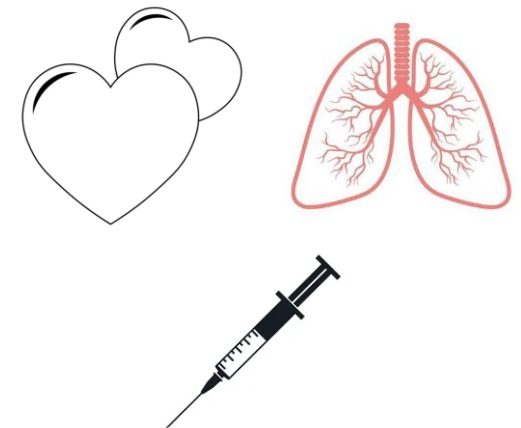
RENOIR

> 60 ετών



MONet

18-60 ετών,
υψηλού
κινδύνου



Εμβόλιο έναντι RSV στην εγκυμοσύνη

Διπλά τυφλή RCT
φάσης 3

Σχεδιασμός

- Έγκυες <49 ετών (vaccine vs placebo: 3682 vs 3676)
- Αποκλεισμός κυήσεων υψηλού κινδύνου
- Τυχαιοποίηση 1:1
- 1 i.m. δόση 120 µg RSVpreF εμβολίου (60 µg RSV A και RSV B) ή placebo

Καταληκτικά σημεία:

- Ανάγκη για ιατρική εκτίμηση λόγω σοβαρής ή μη LRTI σχετιζόμενης με RSV σε νεογνά και βρέφη (90-120-150-180 d)
- Επίτευξη καταληκτικού σημείου, αν το κάτω όριο CI >20%

Εμβόλιο έναντι RSV στην εγκυμοσύνη

Μέση ηλικία: 29 έτη, λευκές: 64%, 37 έως
<42 wk: 94%, >95% με φυσιολογικό ΣΒ
γέννησης

Severe RSV-Associated LRTI

Time Interval	RSVpreF Vaccine (N=3495) <i>no. of cases (%)</i>	Placebo (N=3480) <i>no. of cases (%)</i>	Vaccine Efficacy (99.5% or 97.58% CI) %
90 Days after birth	6 (0.2)	33 (0.9)	81.8 (40.6–96.3)
120 Days after birth	12 (0.3)	46 (1.3)	73.9 (45.6–88.8)
150 Days after birth	16 (0.5)	55 (1.6)	70.9 (44.5–85.9)
180 Days after birth	19 (0.5)	62 (1.8)	69.4 (44.3–84.1)

RSV-Associated LRTI

Time Interval	RSVpreF Vaccine (N=3495) <i>no. of cases (%)</i>	Placebo (N=3480) <i>no. of cases (%)</i>	Vaccine Efficacy (99.5% or 97.58% CI) %
90 Days after birth	24 (0.7)	56 (1.6)	57.1 (14.7–79.8)
120 Days after birth	35 (1.0)	81 (2.3)	56.8 (31.2–73.5)
150 Days after birth	47 (1.3)	99 (2.8)	52.5 (28.7–68.9)
180 Days after birth	57 (1.6)	117 (3.4)	51.3 (29.4–66.8)

Στατιστικά σημαντική προστασία έναντι της RSV-σχετιζόμενης και της
σοβαρής RSV-σχετιζόμενης LRTI vs placebo τις πρώτες 180 ημέρες από
τη γέννηση

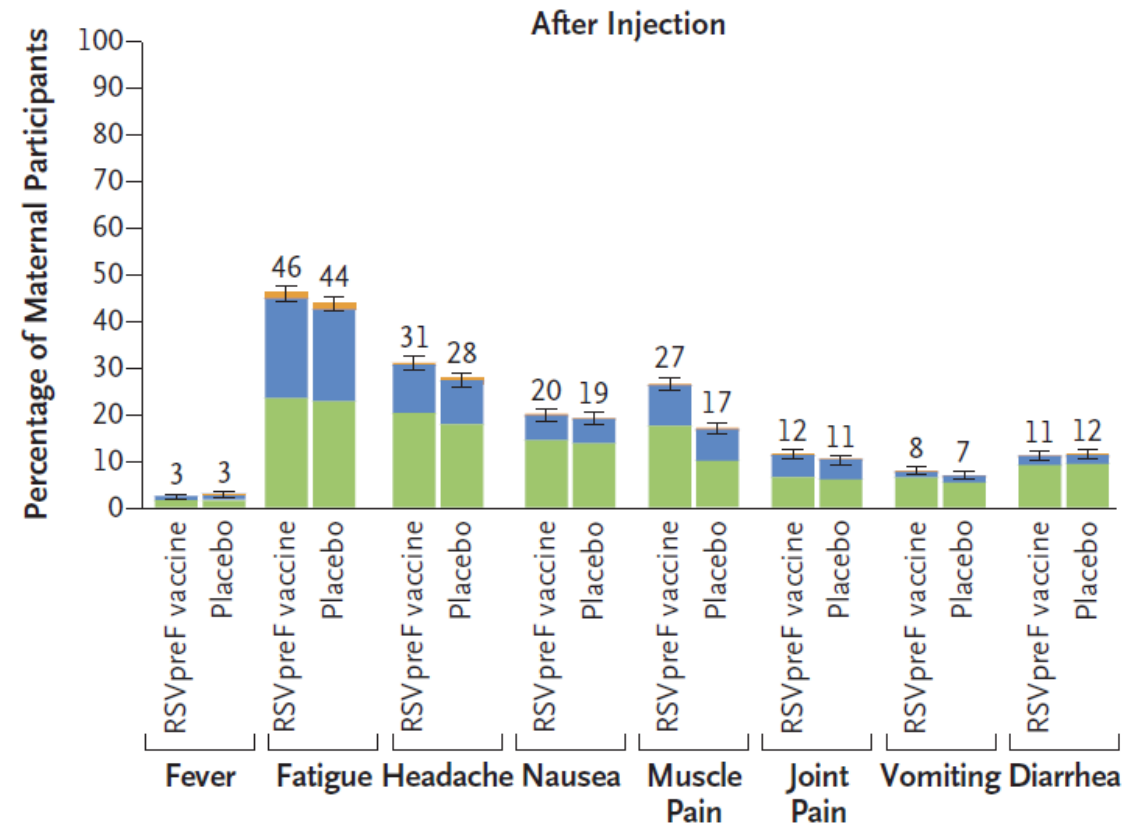
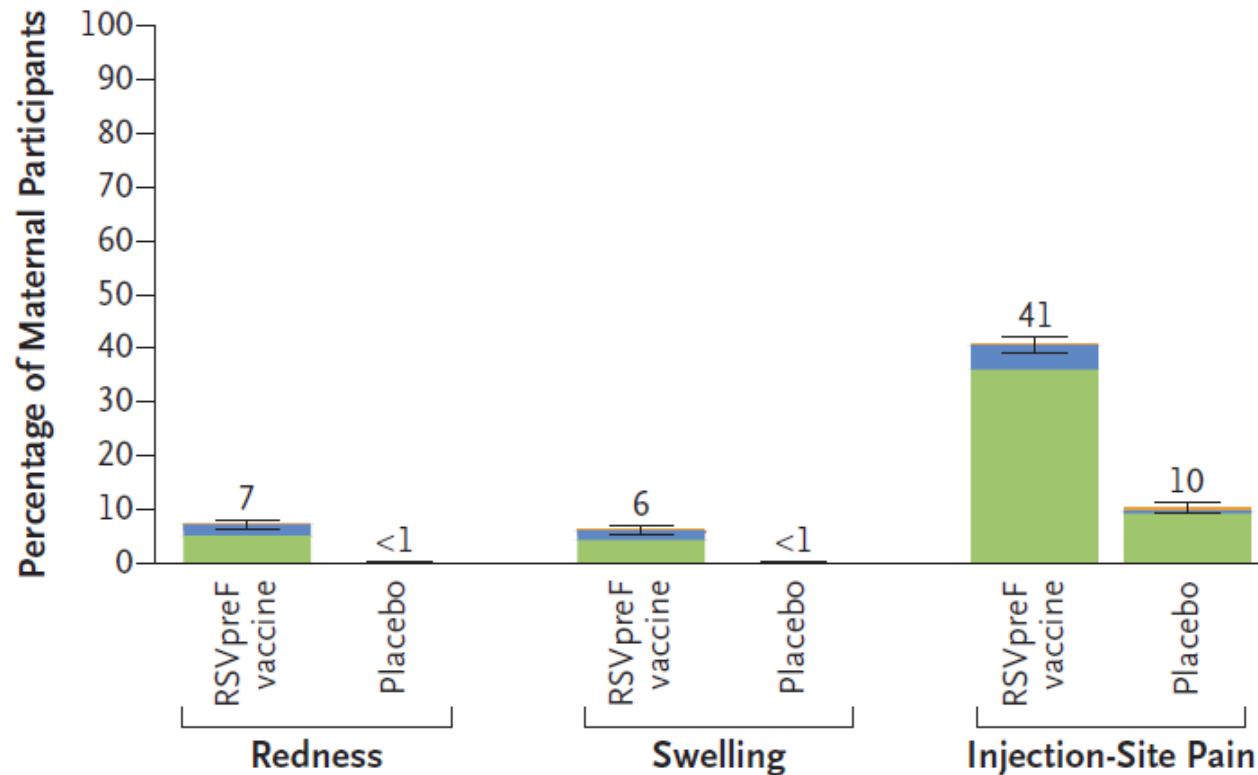
Εμβόλιο έναντι RSV στην εγκυμοσύνη - Ασφάλεια

Μητέρα

Τοπικές ΑΕΣ

Συστηματικές ΑΕΣ

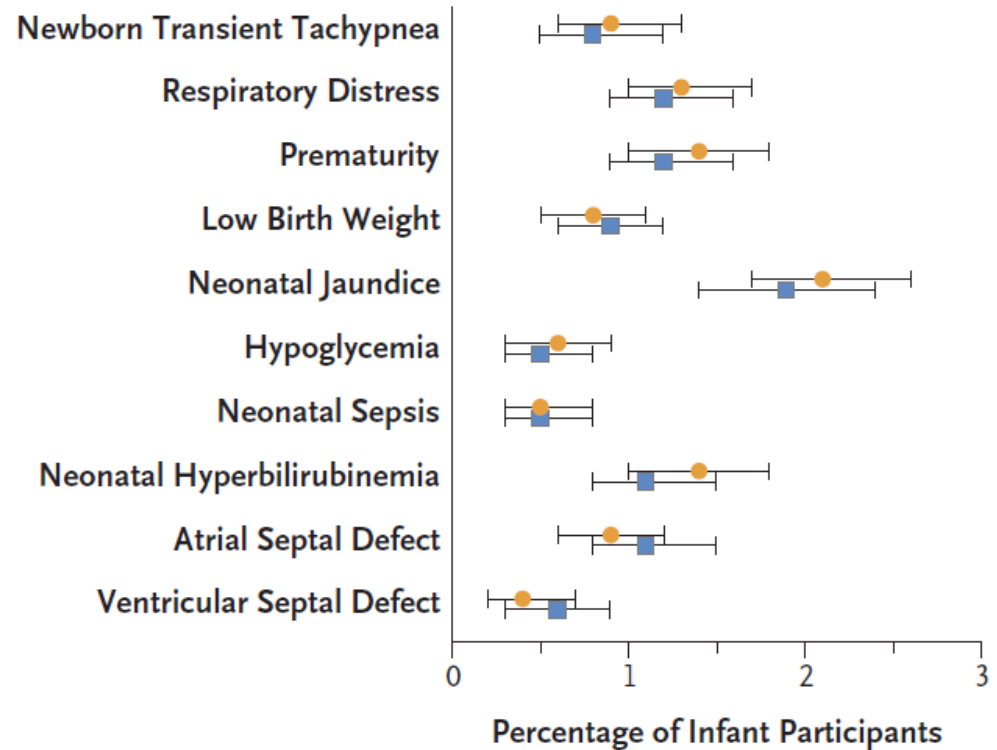
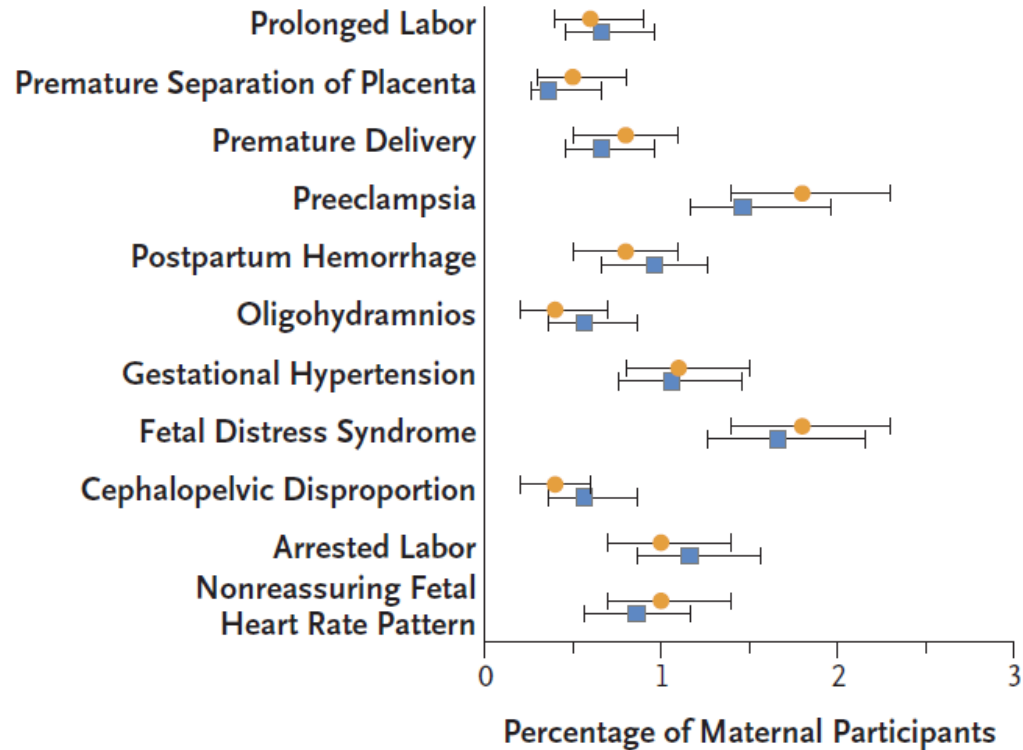
A Local Reactions



Εμβόλιο έναντι RSV στην εγκυμοσύνη - Ασφάλεια

C Serious Adverse Events

● RSVpreF vaccine (maternal participants, N=3682; infant participants, N=3568) ■ Placebo (maternal participants, N=3675; infant participants, N=3558)



Χωρίς σήμα ασφάλειας για σοβαρά
μαιευτικά και νεογνικά συμβάματα vs
placebo

Εμβόλιο έναντι RSV σε ≥ 60 ετών

- RSVpreF vaccine vs placebo: 17,215 vs 17,069

Πρωτογενή καταληκτικά σημεία:

- Λοίμωξη κατώτερου αναπνευστικού (LRTI) σχετιζόμενη με τον RSV με ≥ 2 συμπτώματα ή σημεία (βήχας, συριγμός, δύσπνοια, απόχρεμψη, ταχύπνοια)
- LRTI σχετιζόμενη με τον RSV με ≥ 3 συμπτώματα ή σημεία (βαρύτερη νόσος)

Δευτερογενή καταληκτικά σημεία:

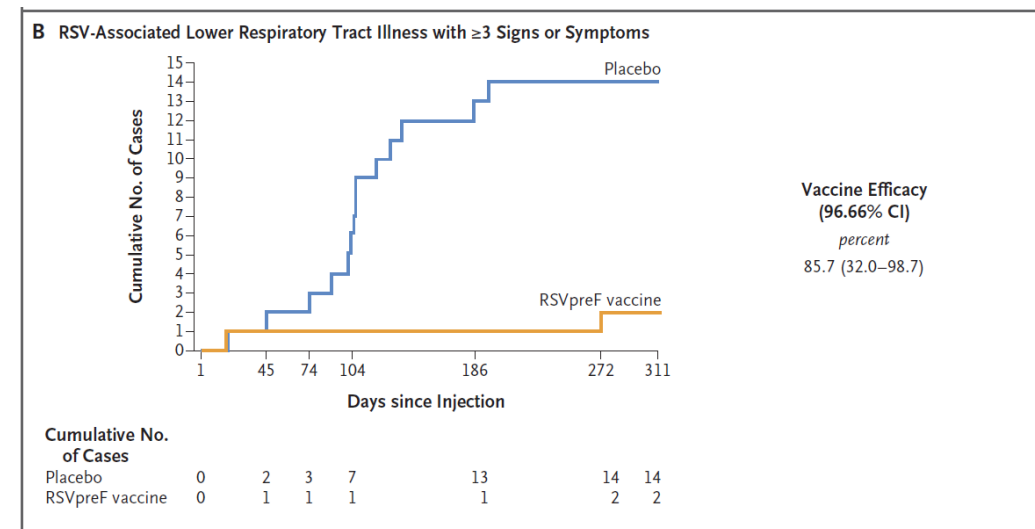
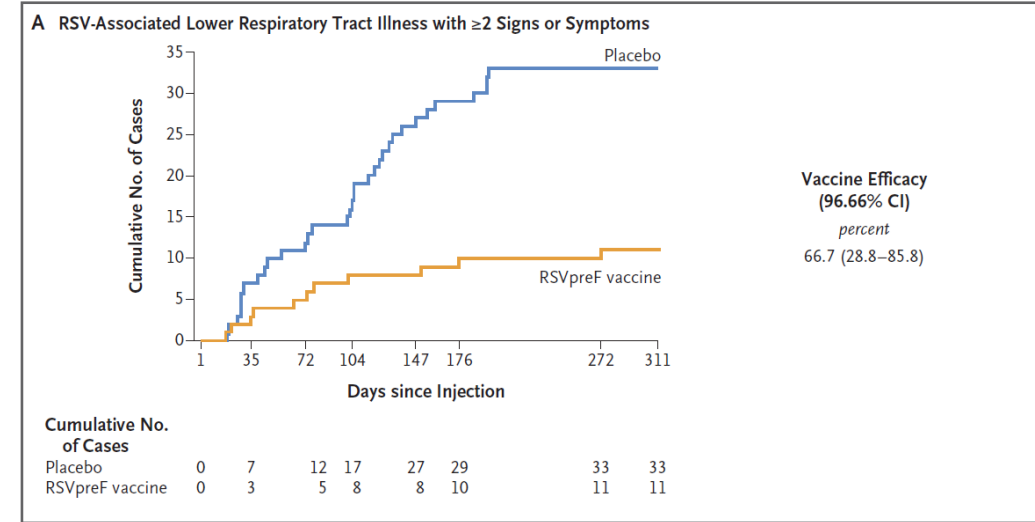
- RTI σχετιζόμενη με τον RSV με ≥ 1 σύμπτωμα ή σημείο

Age, mean, yr	68.3±6.2
Male	51%
Diabetes	19%
Lung disease	11%
Heart disease	13%
Asthma	9%
COPD	6%
Heart failure	2%

Εμβόλιο έναντι RSV σε ≥ 60

Αποτελέσματα

- RSV-LRTI (≥ 2 συμπτώματα/σημεία): $\downarrow$ κατά 67%
- RSV-LRTI (≥ 3 συμπτώματα/σημεία): $\downarrow$ κατά 86%
- RSV-RTI (≥ 1 σύμπτωμα/σημείο): $\downarrow$ κατά 62%
- Διατήρηση της αποτελεσματικότητας και σε άτομα >80 γ
- Παρόμοια αποτελεσματικότητα έναντι RSV-A και RSV-B
- Συγκριτικά $\downarrow$ αποτελεσματικότητα σε άτομα με καρδιοαναπνευστική νόσο (μικρός αριθμός συμβαμάτων)

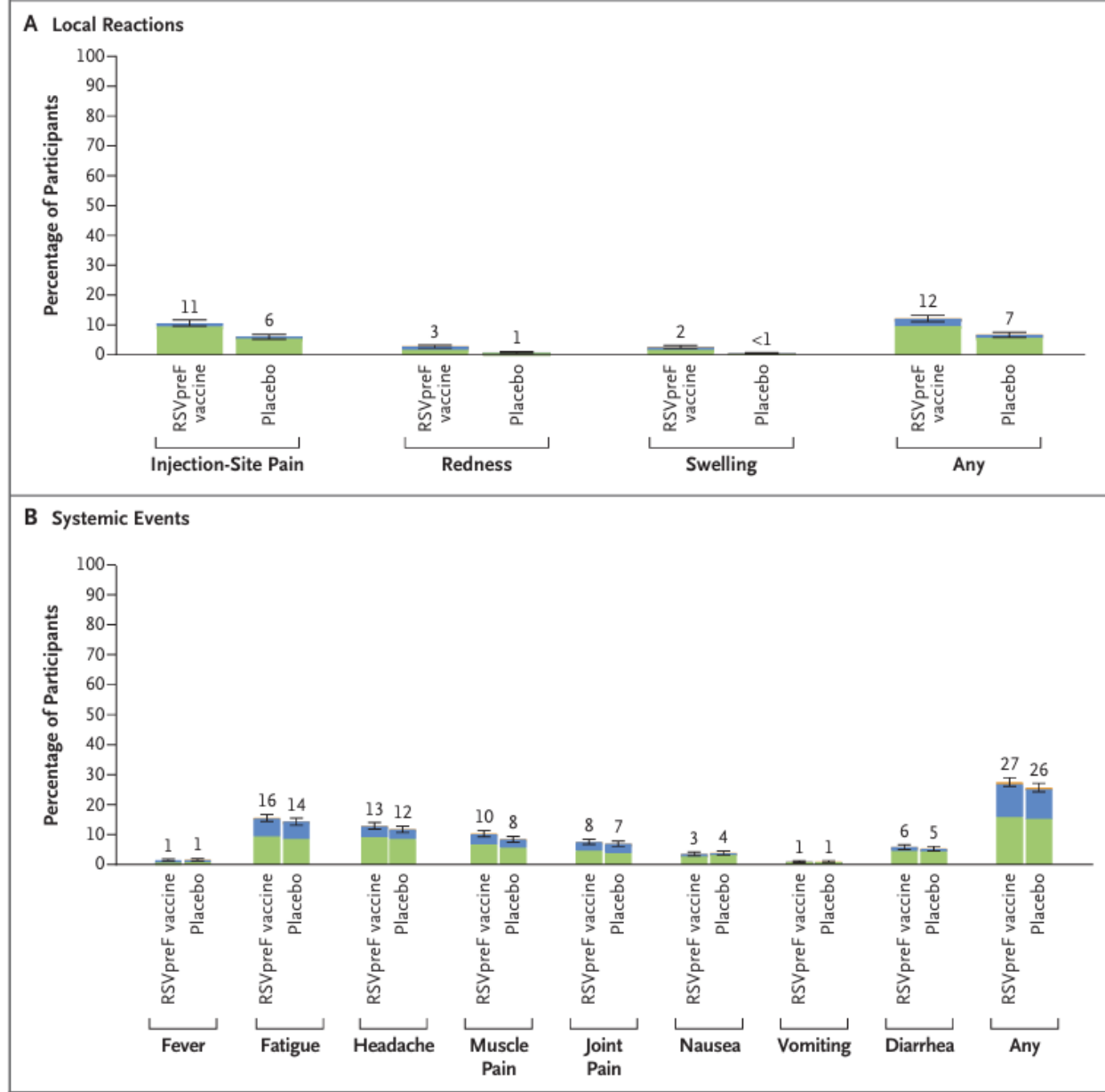


Εμβόλιο έναντι RSV σε ≥ 60 - ασφάλεια

✓ Αριθμητικά ↑ τοπικές AEs ήπιας βαρύτητας

✓ Χωρίς διαφορά στις σοβαρές τοπικές AEs

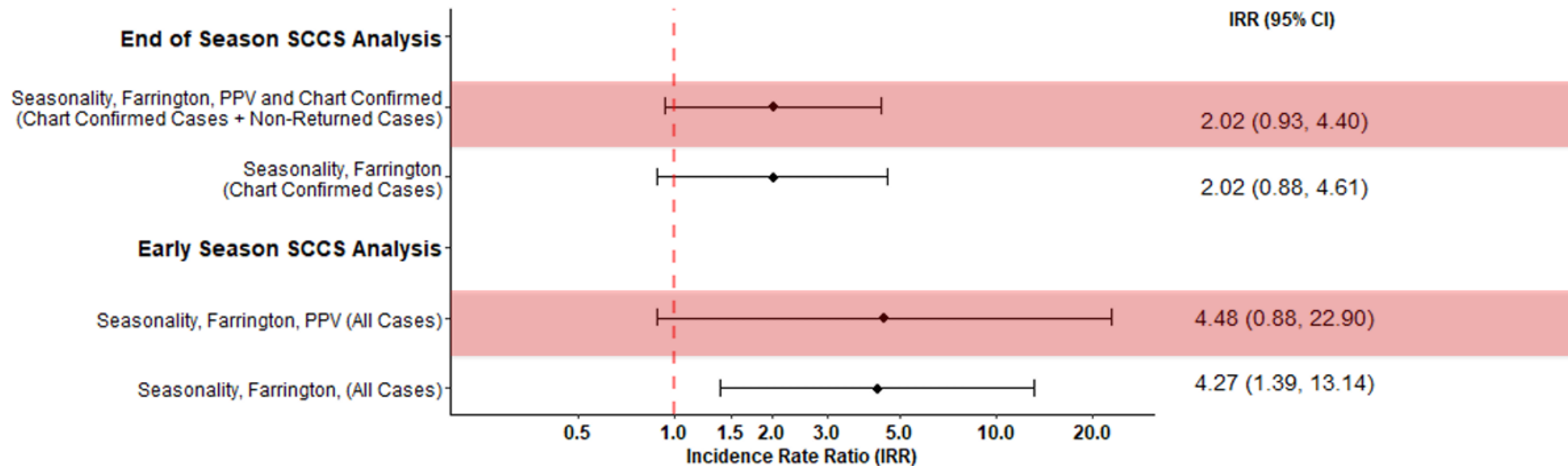
✓ Χωρίς διαφορά στις συστηματικές AEs



Εμβόλιο έναντι RSV σε ≥ 60 - ασφάλεια

Comparison of Early vs. End of Season Results GBS and **RSVPreF**

IRR with 95% CI



An elevated but non-statistically significant IRR was observed for GBS with seasonality, Farrington, PPV adjusted analysis that included chart-confirmed and non-returned cases:

RSVPreF

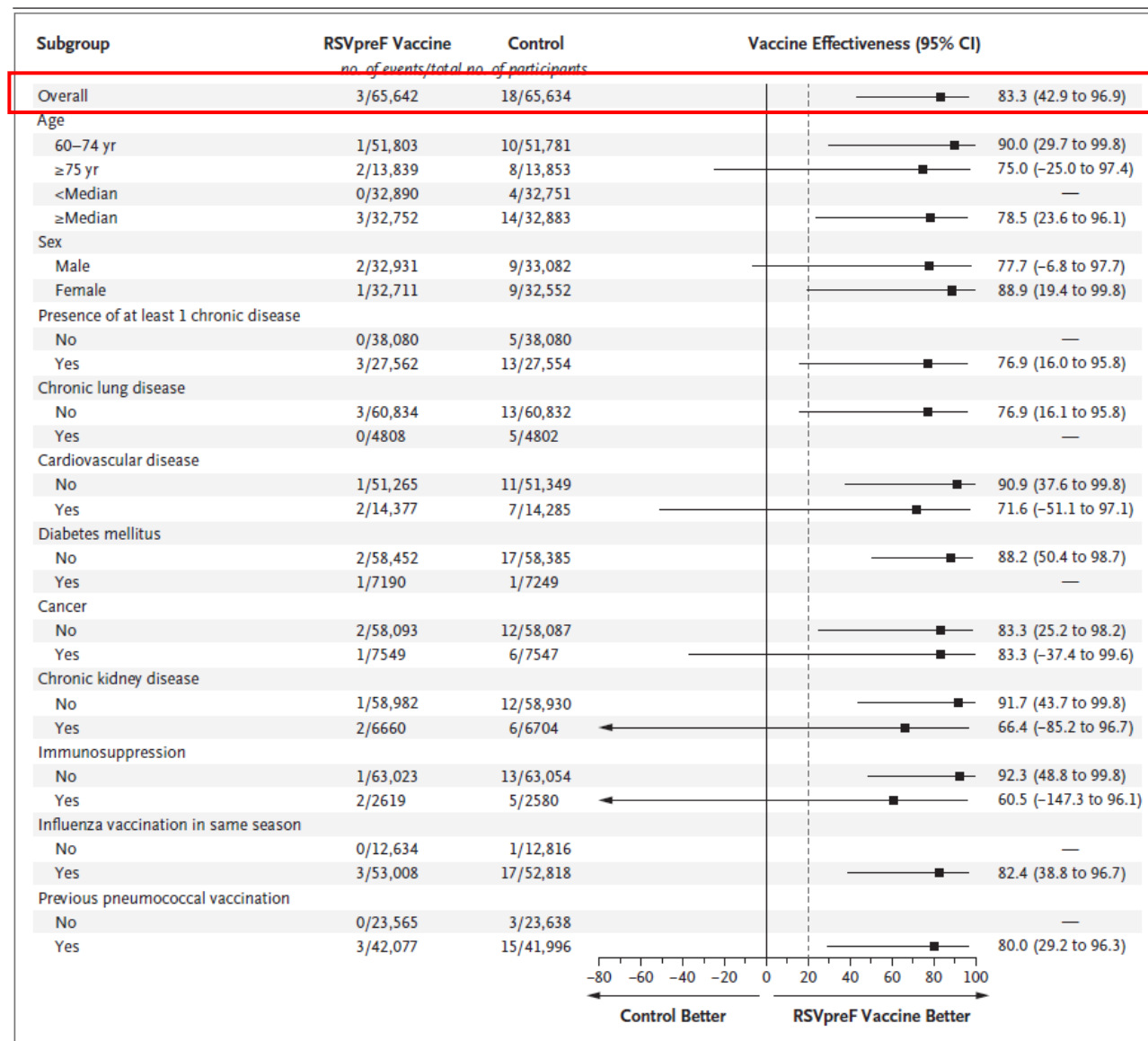
2.02 (95% CI: 0.93, 4.40)

SCCS analyses including most adjustments are highlighted in red 11
Farrington-Adjusted Analysis = Outcome-Dependent Observation Time Adjustment

Πρόληψη εισαγωγής στο νοσοκομείο

N=131,379

- Open-label σχεδιασμός
- 1:1 RSVpreF vaccine vs no vaccine
- >60 ετών
- Καταληκτικά σημεία: νοσηλεία για RSV-σχετιζόμενη RTI, RSV-σχετιζόμενη LRTI, νοσηλεία
- Μέση ηλικία: 67 έτη, ≥1 συννοσηρότητα υψηλού κινδύνου: 52%, χρόνια καρδιοαναπνευστική νόσος: 15%



QUESTION What is the effect of the bivalent respiratory syncytial virus prefusion F protein-based (RSVpreF) vaccine on cardiorespiratory and cardiovascular hospitalizations?

CONCLUSION Among adults aged 60 years or older, the incidence of all-cause cardiorespiratory hospitalization was significantly lower in those who received RSVpreF than in those who received no RSV vaccine.

POPULATION

66 013 Men
65 263 Women



Adults aged 60 years or older

Mean age: 69 years

LOCATIONS

Population-level recruitment via electronic letter in Denmark



INTERVENTION



65 642
RSVpreF

Single dose of RSVpreF with 60 µg each of stabilized prefusion F antigen from RSV subgroups A and B

131 379 Participants randomized
131 276 Participants analyzed

65 634
Control
No RSV vaccine

PRIMARY OUTCOME

Incidence of hospitalization for any cardiorespiratory disease

FINDINGS

Cardiorespiratory hospitalization

RSVpreF

26.3 events per 1000 participant-years

Control

29.2 events per 1000 participant-years

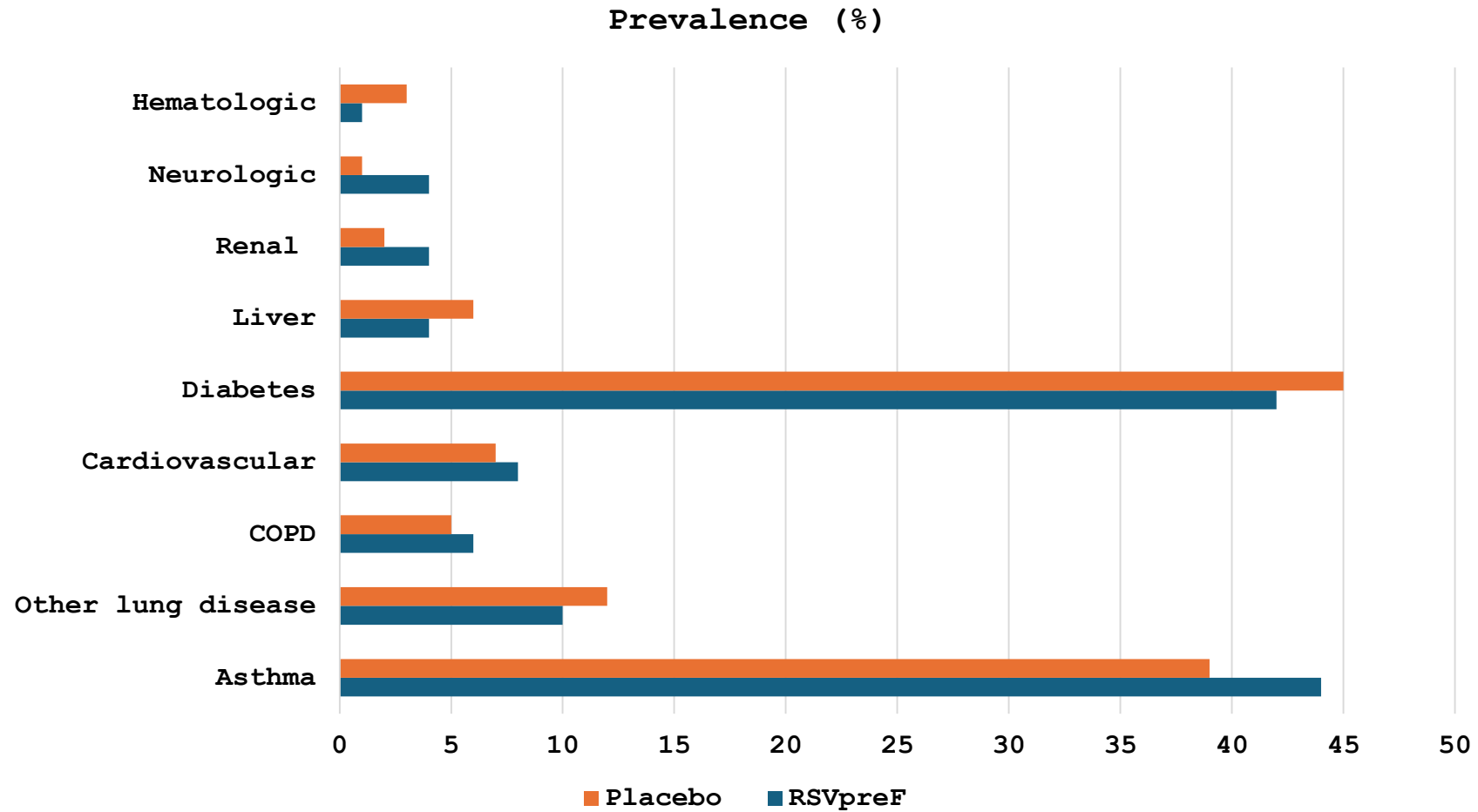
Incidence was lower in the RSVpreF group:

Absolute rate reduction, **2.90**
(95% CI, 0.10-5.71) per 1000 participant-years

Vaccine effectiveness, **9.9%**
(95% CI, 0.3%-18.7%); *P* = .04

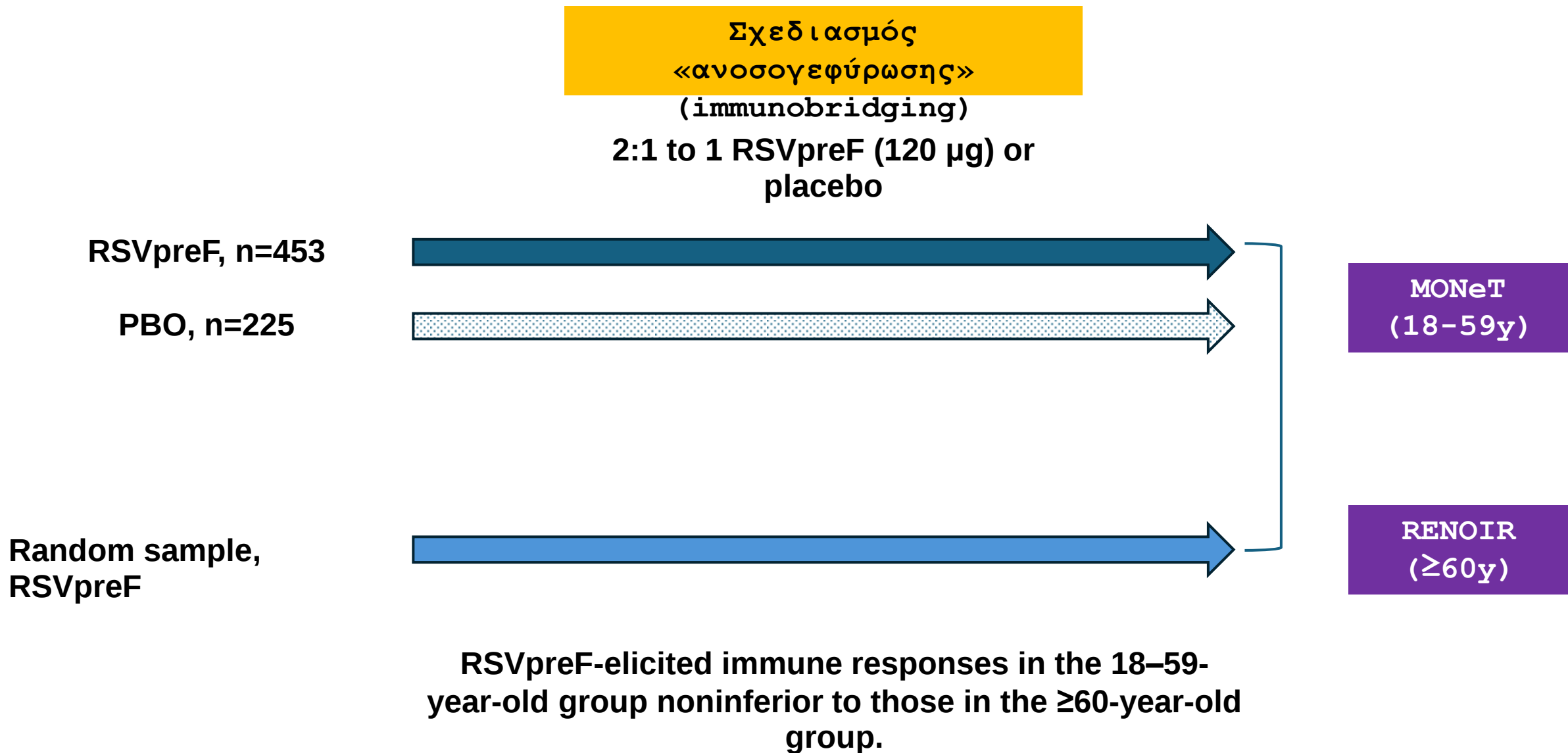
© AMA

Άτομα 18-59 ετών – υψηλού κινδύνου



Μέση ηλικία: 49 έτη

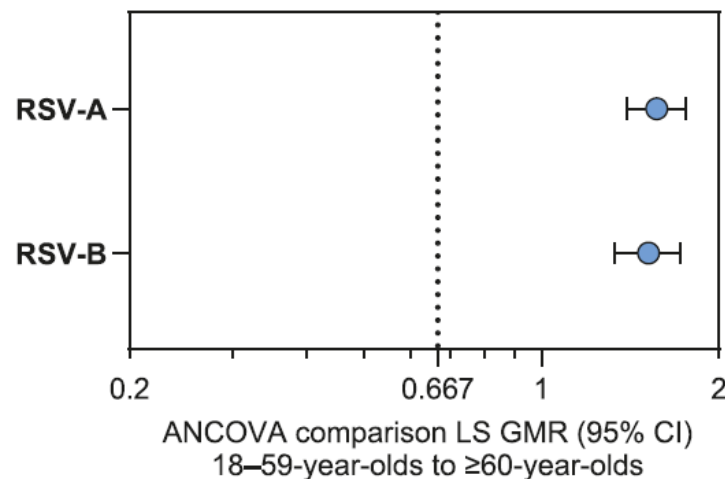
Άτομα 18-59 ετών – υψηλού κινδύνου



Άτομα 18-59 ετών – υψηλού κινδύνου

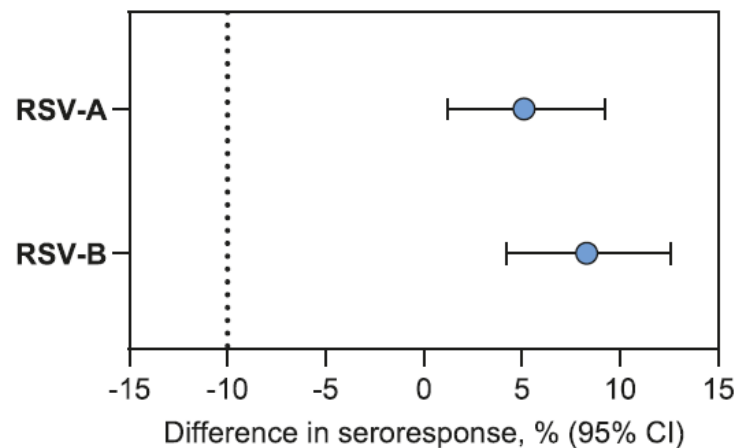
Αποτελέσματα

Τίτλοι εξουδετερωτικών
αντισωμάτων



Age group	N	Model-adjusted RSV neutralizing titer LS GMTs (95% CI)
RSV-A		
18–59 y	435	41,097 (37,986.1, 44,463.4)
≥60 y	408	26,225 (24,143.1, 28,485.7)
RSV-B		
18–59 y	437	37,416 (34,277.9, 40,842.0)
≥60 y	408	24,680 (22,504.3, 27,065.4)

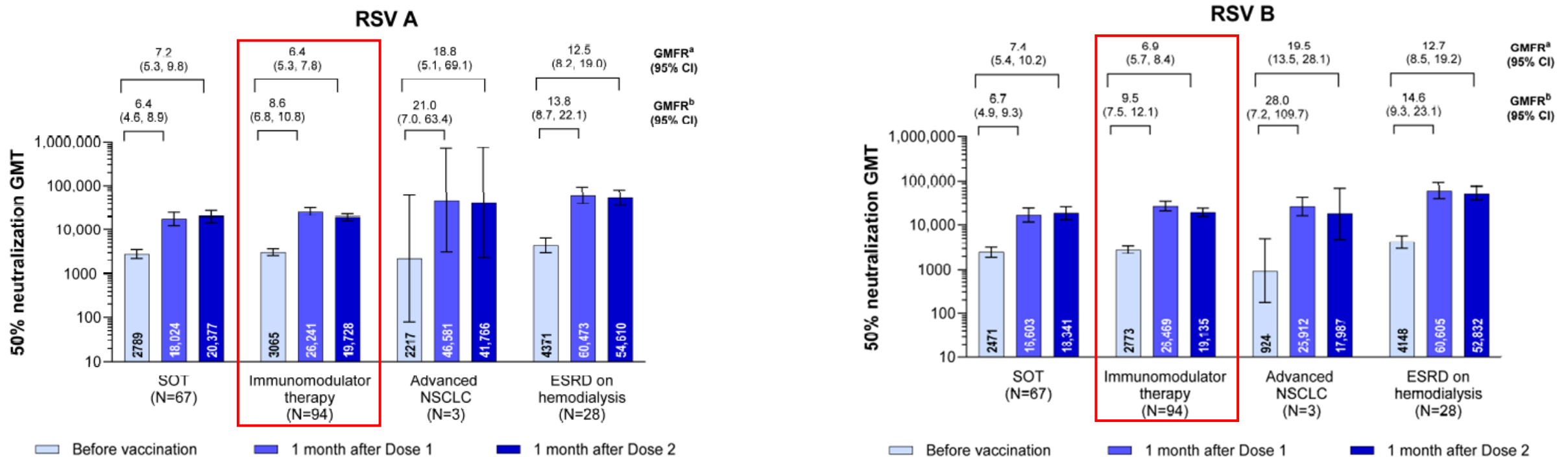
Ορολογική απόκριση



Seroresponse		
Age group	n (%)	95% CI
RSV-A		
18–59 y	405 (93.1)	(90.3, 95.3)
≥60 y	359 (88.0)	(84.4, 91.0)
RSV-B		
18–59 y	408 (93.4)	(90.6, 95.5)
≥60 y	347 (85.0)	(81.2, 88.4)

Ανοσοκαταστολή – χρόνια νεφρική νόσος

Σχήμα 2 δόσεων



- 64% των ασθενών σε ανοσοτροποποιητική θεραπεία, υπό bDMARDs ή ανοσοκατασταλτικά
- Σημαντική ↑ εξουδετερωτικών αντισωμάτων έναντι RSV-A και RSV-B, ανεξαρτήτως ηλικίας

Εθνικό πρόγραμμα εμβολιασμών ενηλίκων

Πίνακας 1. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων, ανά ηλικιακή ομάδα, 2025

Εμβόλιο ▾	Ηλικία ►	18 έως 26 ετών	27 έως 59 ετών	60 έως 64 ετών	65 έως 75 ετών	άνω των 75 ετών
[14] Αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (RSV)				1 δόση <u>βλέπε σχόλιο</u>		1 δόση

- Άτομα ηλικίας ≥ 75 ετών και άνω.
- Άτομα ηλικίας 60–74 ετών με ≥ 1 επιβαρυντικούς παράγοντες ή χρόνια νοσήματα
ICD-10: Z25.8 (+το ICD-10 του υποκείμενου παράγοντα κινδύνου για τους 60–74 ετών

Πίνακας 2. Εθνικό Πρόγραμμα Εμβολιασμών Ενηλίκων, ανά νόσο ή άλλη ένδειξη, 2025

Εμβόλιο ▼	Κύηση ή λοχεία	Ανοσοκαταστολή (πλην HIV)	Λοίμωξη με HIV (CD4+ κύτταρα)		Ασπληνία, μόνιμη έλλειψη τελικών κλασμάτων συμπληρώματος	Νεφρική ανεπάρκεια τελικού σταδίου σε αιμοδιύλιση	Χρόνιες καρδιοπάθειες, πνευμονοπάθειες, βαρείς καπνιστές, χρόνιος αλκοολισμός	Χρόνιες παθήσεις του ήπατος	Σακχαρώδης διαβήτης	Υγειονομικό προσωπικό	MSM
			<200	≥200							
[14] Αναπνευστικού συγκυτιακού ιού (RSV)	<u>βλέπε σχόλιο</u>	1 δόση <u>βλέπε σχόλιο</u>									

- έγκυες, ηλικίας ≥ 18 ετών, μεταξύ 32–36⁺⁶ εβδομάδων κύησης με αναμενόμενη ημερομηνία τοκετού μεταξύ Οκτωβρίου και Μαρτίου

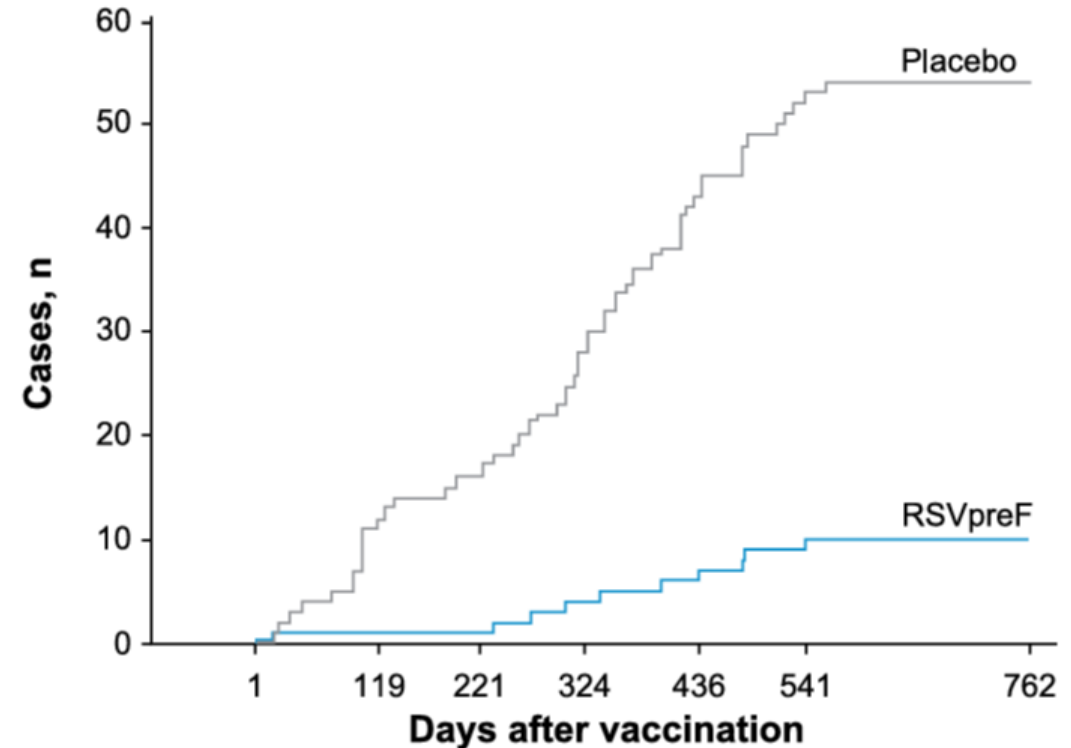
ICD-10: O09.3-4-5 (ανάλογα με την ηλικία κύησης) – δύναται να εμβολιαστούν από τον

Εμβόλιο έναντι RSV – διάρκεια προστασίας

Προστασία από το 1^ο επεισόδιο σοβαρής
RSV-LRTI
(≥ 3 συμπτώματα)

Περίοδος 1: 88.9% (53.6–98.7)

Περίοδος 2: 77.8% (51.4–91.1)

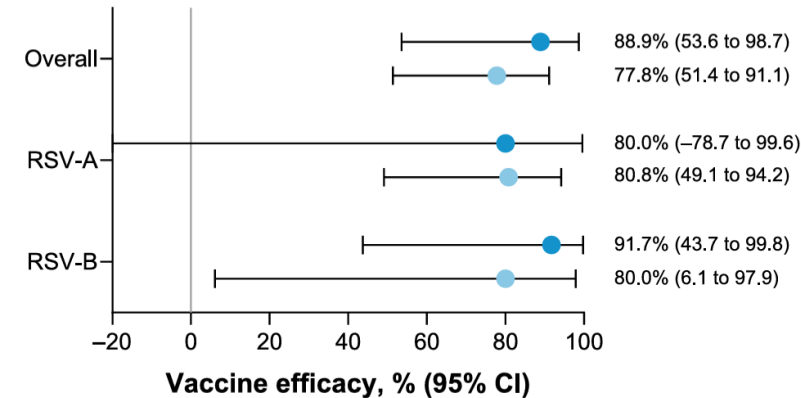


Cumulative number of cases

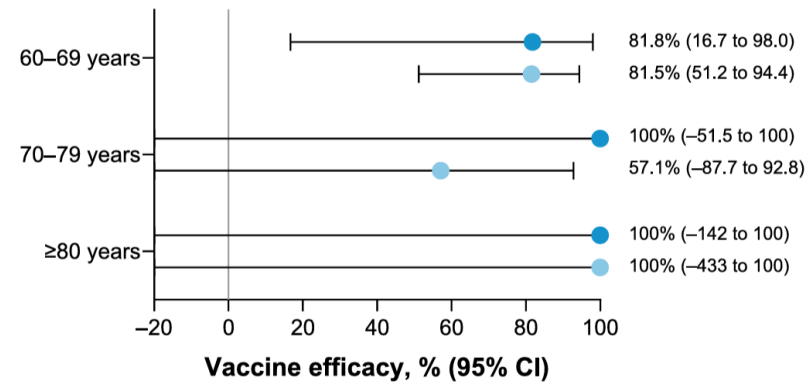
RSVpreF	0	1	1	4	7	10	10
Placebo	0	12	17	29	43	53	54

Εμβόλιο έναντι RSV – διάρκεια προστασίας

Στέλεχος

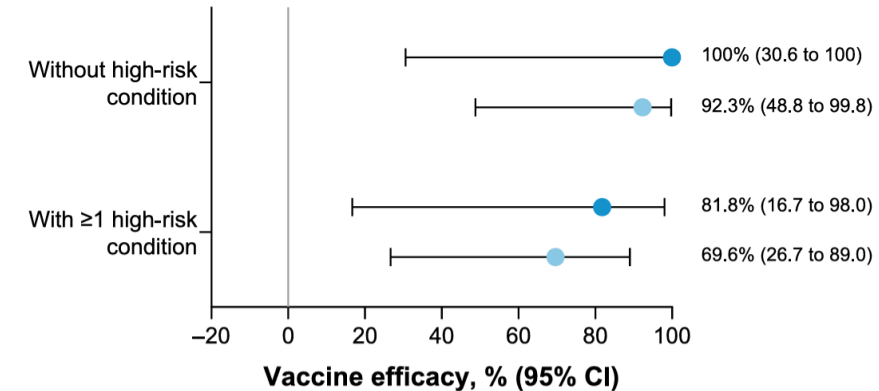


Ηλικία



● Season 1 ● Season 2

Παράγοντες κινδύνου



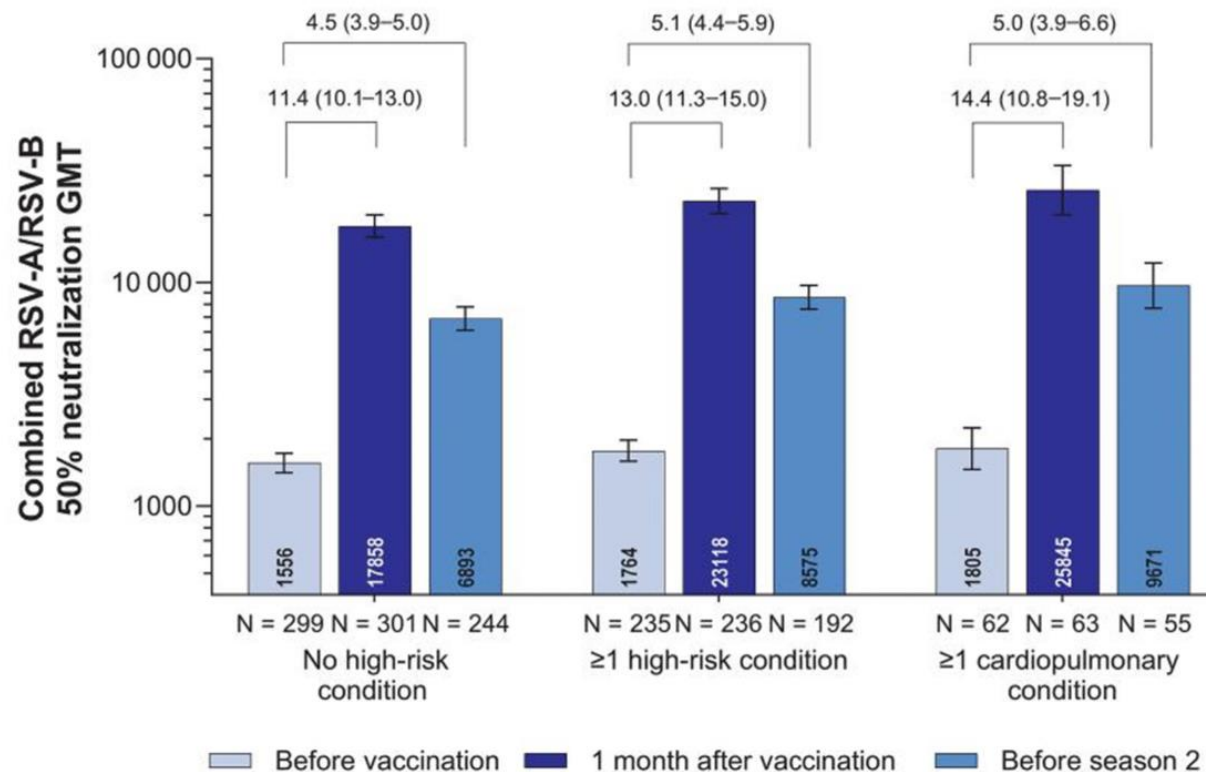
Η διατήρηση της αποτελεσματικότητας τη δεύτερη επιδημική περίοδο ήταν ανεξάρτητη από το στέλεχος του RSV, την ηλικία ή την παρουσία παραγόντων κινδύνου

Κινητική εξουδετερωτικών αντισωμάτων

Κινητική προστατευτικών αντισωμάτων

- ✓ Χαμηλότεροι τίτλοι τη 2^η περίοδο, αλλά
- ✓ Σημαντικά υψηλότεροι από το baseline
- ✓ Παρόμοια κινητική ανεξαρτήτως στελέχους, ηλικίας, παραγόντων κινδύνου

C



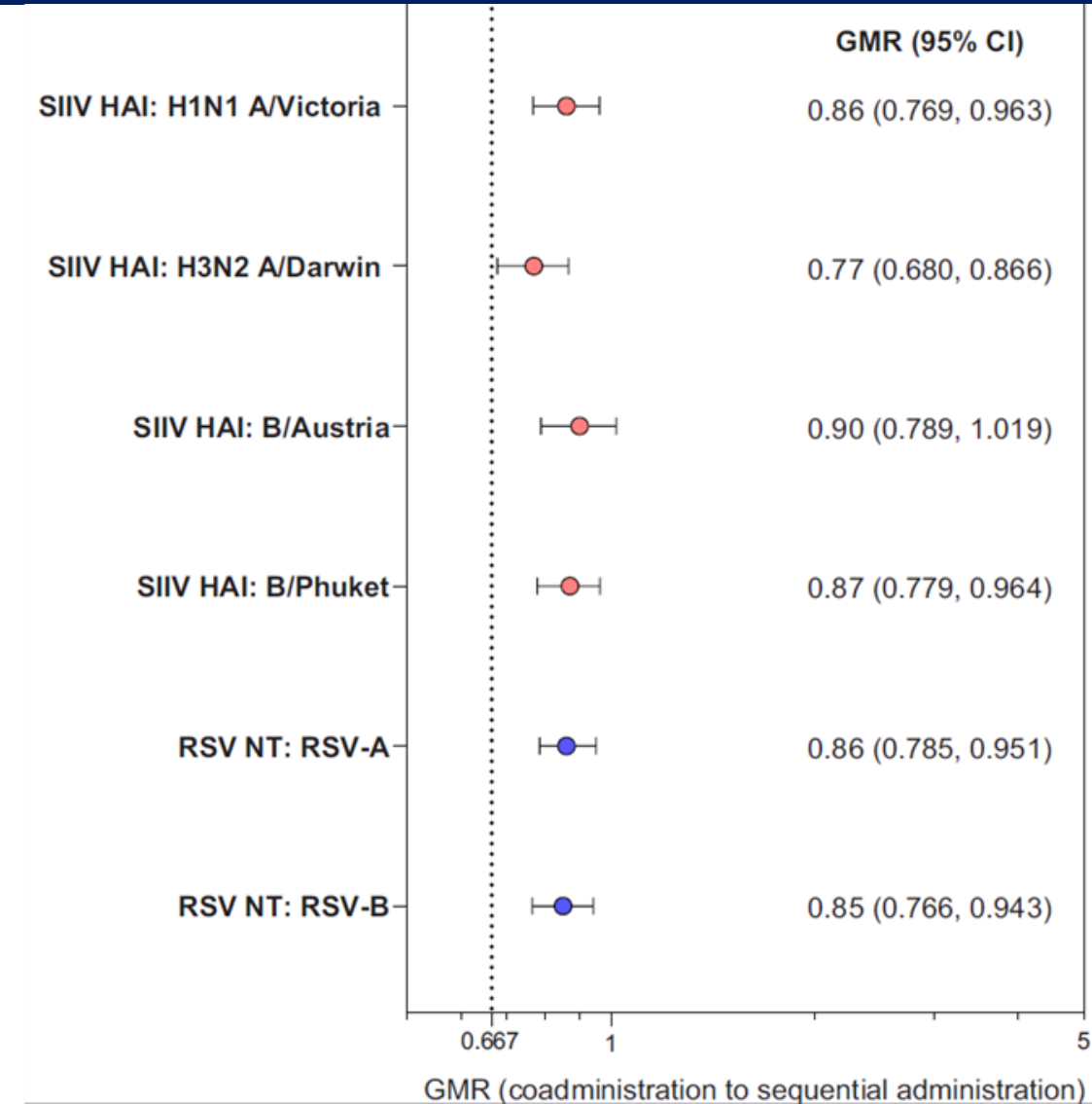
Συγχορήγηση με το εμβόλιο της γρίπης

Σχεδιασμός

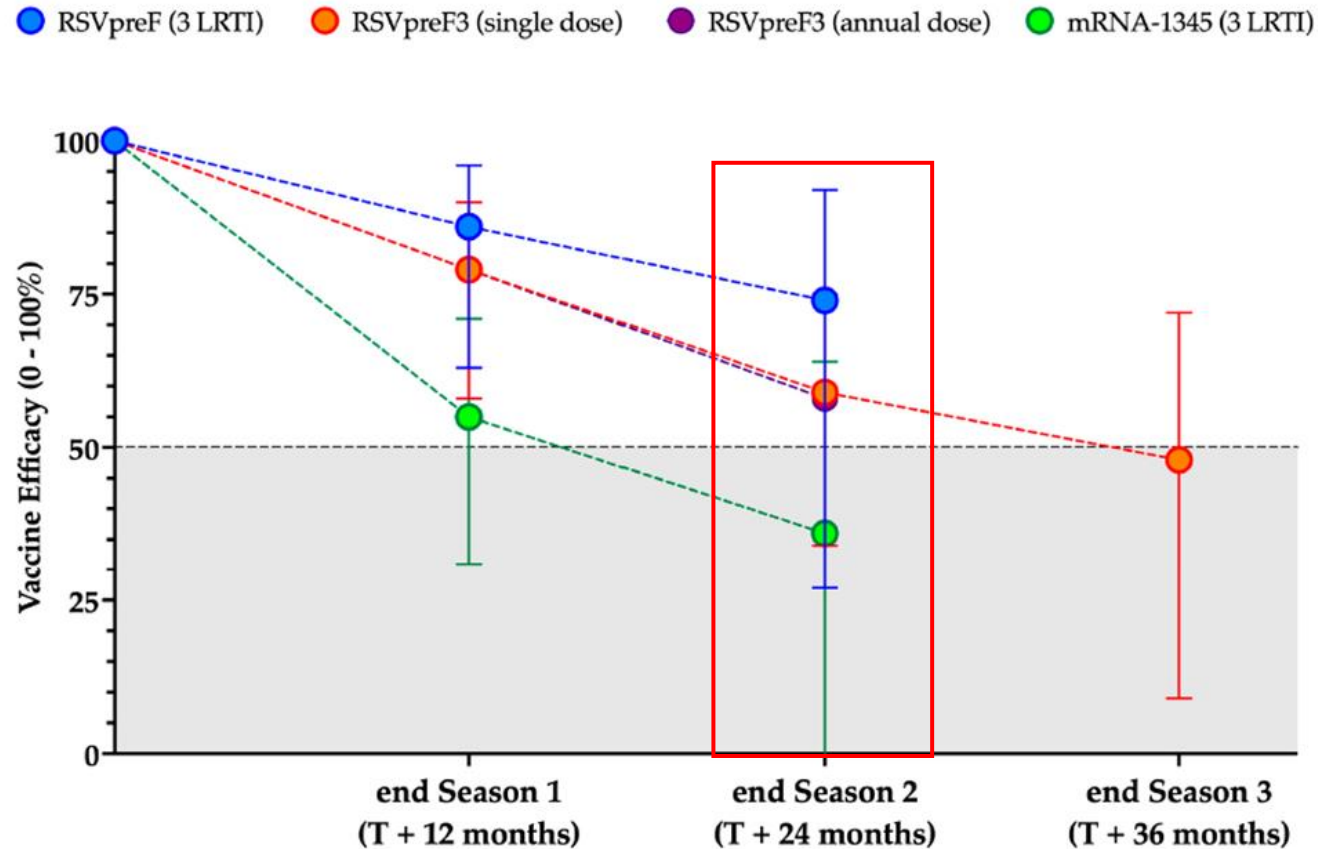
Healthy adults ≥ 65 years of age	Visit 1 Day 1 Vaccination 1		Visit 2 28–35 days after Vaccination 1 Vaccination 2	Visit 3 28–35 days after Vaccination 2 Follow-up
	Injection site		Left deltoid	
Coadministration group (RSVpreF + SIIV) / placebo	 		 	
	RSVpreF SIIV		Placebo	
Separate administration group (Placebo + SIIV) / RSVpreF	 		 	
	Placebo SIIV		RSVpreF	

Συγχορήγηση με το εμβόλιο της γρίπης

- ✓ **Ασφαλής** η συγχορήγηση
- ✓ **Ικανοποιητική ανοσιακή απόκριση** τόσο για τα 4 στελέχη του εμβολίου της γρίπης, όσο και για τα 2 στελέχη του εμβολίου RSV

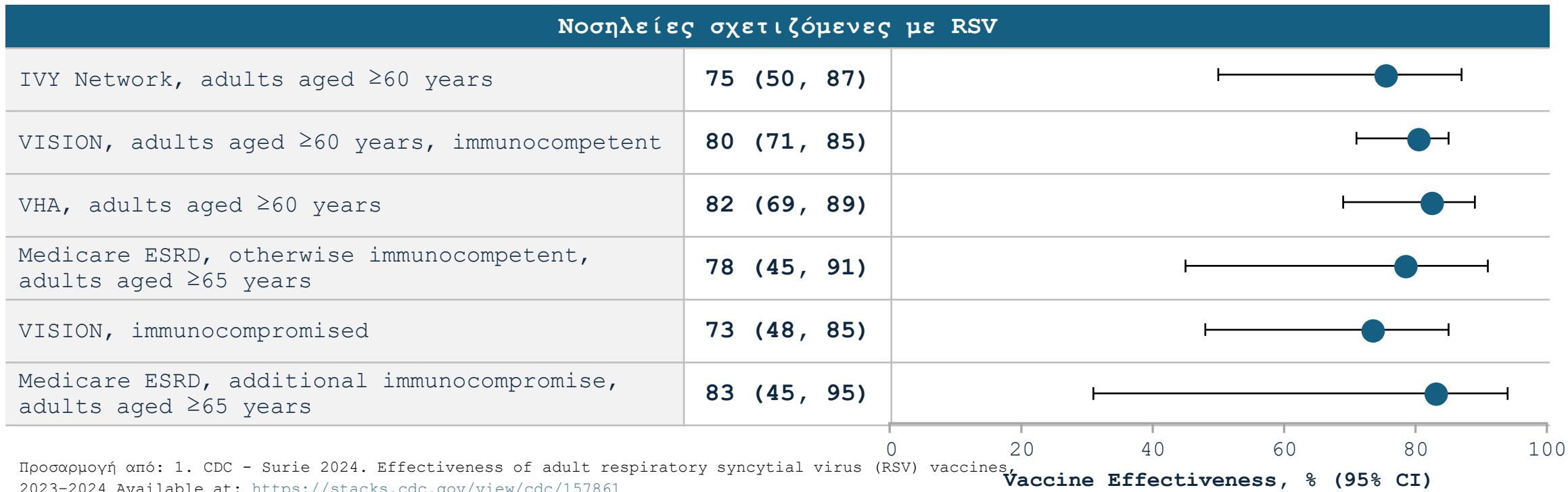


Σύγκριση εμβολίων έναντι RSV



Αριθμητικά υψηλότερη προστασία τη 2^η επιδημική περίοδο με το διδύναμο εμβόλιο, κυρίως λόγω της προστασίας έναντι του RSV-B

Real-world data



ESRD=end-stage renal disease

Τα αποτελέσματα παρέχουν στοιχεία αποτελεσματικότητας των εμβολίων έναντι επισκέψεων στα ΤΕΠ, νοσηλείας και σοβαρής νόσου και αντιπροσωπεύουν καλύτερα τους πληθυσμούς που διατρέχουν υψηλό κίνδυνο¹

Real-world data – Veterans Health Administration (ΗΠΑ)

Περίοδος 2023-
2024

	N*	Ομάδα εμβολιασμού		Ομάδα μη εμβολιασμού		Αποτελεσματικότ ητα εμβολίου, [†] %
		Συμβάντα, n	Ποσοστό επίπτωσης, συμβάντα ανά 1.000 ανθρωπο-έτη	Συμβάντα, n	Ποσοστό επίπτωσης, συμβάντα ανά 1.000 ανθρωπο-έτη	
Ηλικία, έτη						
60-69	28.247	17	2,3 (1.3-3.6)	74.9	10.0 (7.9-12.4)	79.1% (68.0-88.3)
70-79	82.734	47	2,1 (1.6-2,8)	204.8	9.2 (8.0-10.6)	78.0% (70.3-84.0)
80 ≥	35.691	26	2,7 (1.8-4.0)	93.5	9.8 (8.0-12.)	72.3% (57.9-84.6)
Ανοσοκατασταλμένο						
Όχι	135.936	71	1.9 (1.5-2,5)	325.5	9.0 (8.0-10.)	78.7% (73.2-83.4)
Ναι	10.639	16	5.8 (3.3-9.4)	54.2	19.99 (15.2-25.8)	71.6% (55.4-85.2)

Εκτιμώμενη αποτελεσματικότητα έναντι της τεκμηριωμένης λοίμωξης ήταν 72.3% σε άτομα ηλικίας 80 ετών και άνω και 71.6% σε άτομα με ανοσοκαταστολή

Σχέση κόστους-οφέλους (>60 ετών)

Table 3. Health and economic outcomes and cost-effectiveness for RSVpreF versus no intervention among all adults aged 60–99 years ($N = 25,310,758$)* – base case analysis.

	No Intervention	RSVpreF	Difference
Clinical outcomes			
No. of cases			
Hospital	1,991,394	1,874,035	–117,360
Outpatient	2,353,210	2,252,777	–100,433
No. of deaths	166,600	157,301	–9,298
Life-years (discounted)	267,864,391	267,922,829	58,437
Quality-adjusted life-years (discounted)	225,186,461	225,236,037	49,576
Economic costs (millions)			
Medical care	5,851.1 €	5,397.1 €	–454.0 €
Vaccination**	0.0 €	2,392.0 €	2,392.0 €
Non-medical	1,256.7 €	1,106.6 €	–150.1 €
Medical + vaccination + non-medical	7,107.8 €	8,895.7 €	1,787.9 €
Cost-effectiveness			
Healthcare System			
Cost per LY	–	–	33,163 €/LY
Cost per QALY	–	–	39,091 €/QALY
Societal	<50,000€ /QALY		
Cost per LY	–	–	30,595 €/LY
Cost per QALY	–	–	36,064 €/QALY

Συμπεράσματα

- Εκτός από τα **νεογνά, ηλικιωμένοι ασθενείς και ασθενείς με συννοσηρότητες**, όπως οι ρευματικές παθήσεις, βρίσκονται σε αυξημένο κίνδυνο για δυσμενή έκβαση μετά από RSV λοίμωξη
- Το διδύναμο εμβόλιο RSVPreF αποτελεί ένα **αποτελεσματικό και ασφαλές μέσο πρόληψης της RSV λοίμωξης**
- Το διδύναμο εμβόλιο προσφέρει ευρεία κάλυψη **έναντι και των δύο κυκλοφορούντων στελεχών** RSV-A και RSV-B
- Το διδύναμο εμβόλιο είναι το **μόνο με ένδειξη στην εγκυμοσύνη για προστασία του νεογνού** μετά τη γέννηση
- Το διδύναμο εμβόλιο προσφέρει προστασία έναντι της RSV λοίμωξης **για τουλάχιστον 2 επιδημικές περιόδους**
- Δεδομένα ανοσογονικότητας δείχνουν **ικανοποιητική ανοσιακή απόκριση και οροπροστασία σε ασθενείς με ρευματικές παθήσεις** υπό ανοσοτροποποιητικές ή άλλες αντιρρευματικές θεραπείες