

2024 ile Gündeme Gelen Yeni Aşılar RSV

Dr. Derya SEYMAN

Sağlık Bilimleri Üniversitesi

Antalya Eğitim ve Araştırma Hastanesi

21.05.2024

12. EKMUD Bilimsel Kongresi



Respiratuar Sinsityal Virus (RSV)



Yaygın bir solunum yolu virüsü



Mevsimsel bir virüs
Sonbaharda başlar... kışın zirveye



Damlacık yolu... Enfekte kişiler
semptomlardan 2 gün önce ve 3-8 gün sonraya
kadar bulaştırıcı
İmmunsup. ~ 4hf bulaştırıcı

Direkt temas... sert yüzeylerde saatlerce, eller
gibi yumuşak yüzeylerde daha kısa süre yaşar



RSV



- RSV ile ilk olarak ... bebekken veya yeni yürümeye başlama döneminde enfekte olunur
- Genelde tüm çocuklar ikinci yaşından önce enfekte olur.
- Yaşam boyunca reenfeksiyonlar mg
- Her yaştan insana bulaşabilir



RSV... Klinik



ASEMPTOMATİK

Hafif, soğuk algınlığı benzeri
semptomlara neden olur
Genelde 1-2 hf içinde klinik düzelir

CİDDİ RSV ENFEKSİYONU

Alt Solunum yolu
Enfeksiyonu

Pnömoni

Bronşit

Kronik
Hastalıkların
kötüleşmesi

Astım atağı

KKY atağı

KOAH atağı

Ciddi RSV Enfeksiyonu Açısından Yüksek Riskli Gruplar



Bebek ve Küçük Çocuklar



≥60 yaş Erişkinler

Kr. AC Hst

Kc Hst

Böbrek Hst

Diyabetes Mellitus

**Kardiyo-
vasküler
Hst**

**Nörolojik
Hst**

**İmmunsuprif
Hst**

**Hematolojik
Hst**

Ciddi RSV Hastalığının Artmış Riski ile ilişkili Diğer Faktörler



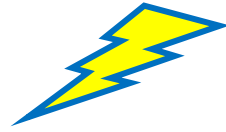
Huzurevinde-Bakımevinde yaşamak



Hassas- Kolay kırılğan kişiler



İleri yaş



RSV insidansı ileri yaş ile artar

≥60 yaş Erişkinlerde RSV Neden Önemli



5.200.000 Sağlık kuruluş
başvurusuna



160.000-470.000 Hastane
yatışına



10.000-33.000 ölüme

2019

Kr. Hst

RSV-ASYE

Hastaneye
yatış

Mayıs 2023 FDA...CDC Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)

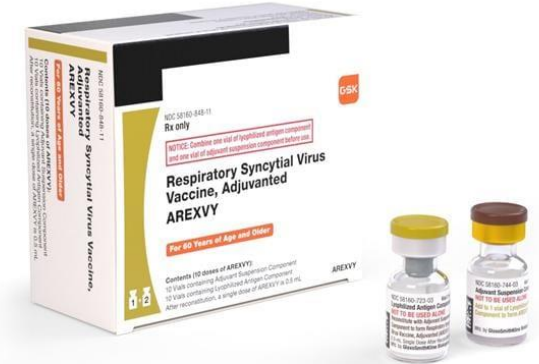
İki RSV aşısı ≥ 60 yaş yetişkinler için onaylandı

- RSVpreF (Abrysvo, Pfizer) RSV aşısı
 - Rekombinant preF aşısı
- RSVPreF3 (Arexvy, GSK) adjuvanlı RSV aşısı.
 - AS01E rekombinant prefüzyon F protein aşısı (preF)



Maternal aşılama onaylandı

- İnfantları (0-6 ay) korumak için
- RSVpreF (Abrysvo, Pfizer) RSV aşısı onaylı

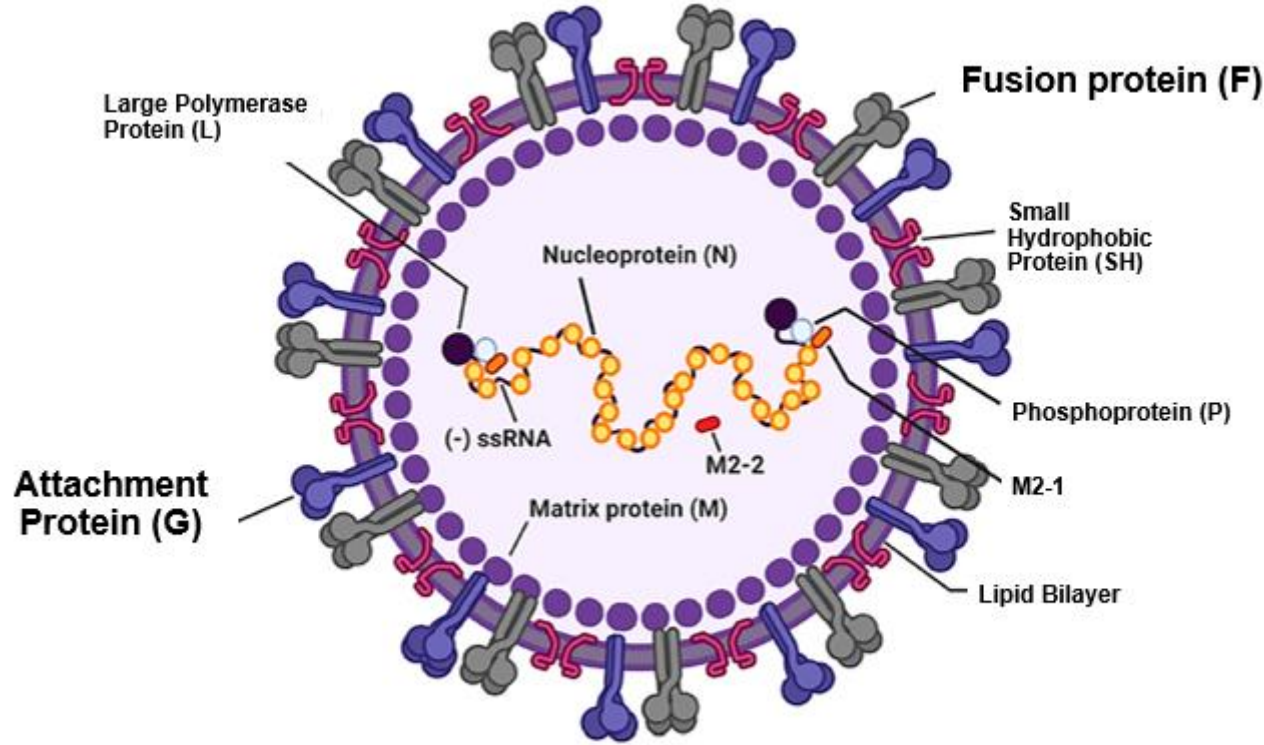


RSV.. Dünya çapında yaygın olarak çocuklarda alt solunum yolu enfeksiyonlarına neden olur Yetişkinlerde, özellikle yaşlılarda son yıllarda önemli bir patojen olarak giderek daha fazla önem kazanmaktadır

RSV... zarflı, segmentsiz, negatif RNA virüsüdür

Tek zincirli RNA 11
protein kodlar

Bağlanma (G) glikoproteini
ve füzyon (F)
glikoproteininin antijenik
kapasitesi yüksek



F proteini, konakçı
hücrenin zarına viral
füzyondan sorumludur

RSV'nin A ve B iki alt
grubu vardır

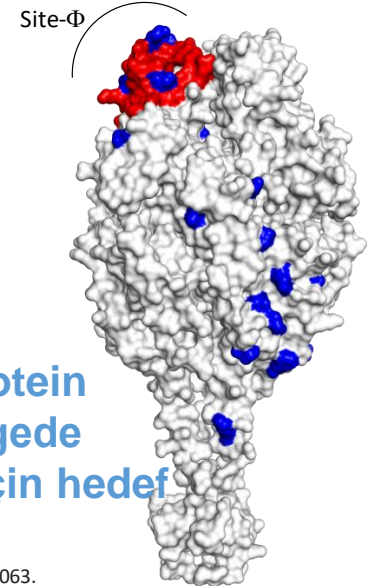
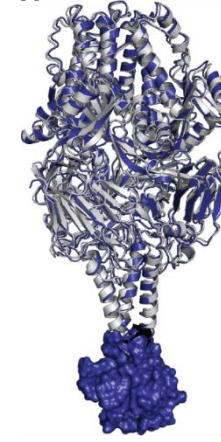
RSV Aşıları

- Önceki aşı çalışmalarında zayıf immünojenite yanıtı nedeniyle aşı geliştirilemedi
 - Protein alt birim aşılarının geliştirilmesiyle, RSV füzyon (F) glikoproteinine odaklanıldı
 - Metastabil prefüzyon formu (preF); en güçlü virüs nötralize edici antikor üretimini tetikleyen ana hedef
 - Bu nedenle, stabilize preF, önemli bir aşı antijenidir.

- Her iki alt grup ciddi hastalıklarla ilişkilidir
- RSV alt grup baskınlığı zamanla değişebilir
- Monovalant RSV prefüzyon F bazlı aşıların aksine, bivalent prefüzyon F bazlı aşıların RSV A+ B'ye karşı dengeli nötralizasyon Ab yanıtı (+)

Ontario (RSV A) ve Buenos Aires (RSV B) baskın genotipler olmaya devam ediyor

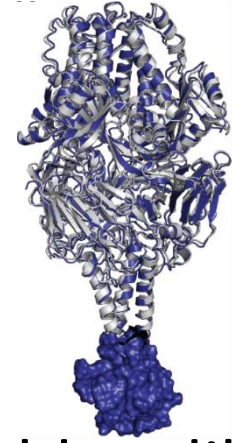
RSV-A ve RSV-B alt grupları arasındaki F protein sekansındaki varyasyonlar antijenik bir bölgede kümelenir. Burası güçlü nötrleştirici antikorlar için hedef bölgesidir



LRTI, lower respiratory tract illness; RSV, respiratory syncytial virus; RSVpreF, respiratory syncytial virus prefusion F.

1. Gurtman A. Presented at: [ACIP 2022](#); October 20, 2022; Atlanta, GA. 2. Falsey AR, et al. [J Infect Dis.](#) 2022;225(12):2056-2066. 3. Walsh EE, et al. [J Infect Dis.](#) 2022;225(8):1357-1366. 4. Baber J, et al. [J Infect Dis.](#) 2022;226(12):2054-2063.

RSV Aşıları



- RSV A+B suşlarını kapsar
- Bivalent stabilize prefüzyon F1 içerir
- Faz 1-2 çalışmalarında RSV A+B için yüksek antikor titreler elde edildi

Hedef Gruplar



Gebeler

Bebeklerde..0-6 aya kadar olan dönemde RSV-ilişkili alt solunum yolu enfeksiyonu (ASYE) önlemek için hamile bireyler



Yaşlılar

≥60 yaş yetişkinlerde RSV ilişkili ASYE'yi önlemek için aktif aşılama

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

Published April 5, 2023 | N Engl J Med 2023;388:1465-1477

E.E. Walsh, G. Pérez Marc, A.M. Zareba, A.R. Falsey, Q. Jiang, M. Patton, F.P. Polack, C. Llapur, P.A. Doreski, K. Ilangoan, M. Rămet, Y. Fukushima,

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

- RENOIR: Erişkinlerde Bivalent RSV Prefüzyon F protein temelli (RSVpreF) aşısının RSV ilişkili alt solunum yolu hastalığını önlemedeki Etkinliğini, İmmünojenitesini ve Güvenliğini Değerlendiren Faz 3 Çalışma
- Çok merkezli, çift kör, randomize, plasebo-kontrollü çalışma
- Enjeksiyondan sonraki ilk RSV sezonunda RSVpreF aşısının etkinliğini ve güvenliğini değerlendirilmiş (31 Ağustos 2021'den 14 Temmuz 2022'ye kadar).

≥60 y Sağlıklı veya Stabil Kronik Hst olan



Renoir



38.863 kişi

Arjantin, Kanada, Finlandiya, Japonya, Hollanda, Güney Afrika ve Amerika Birleşik Devletleri



Randomizasyon 1:1

RSVpreF 120 µg veya placebo
(60 µg RSV A ve RSV B antijeni içerir)



Yaşa göre hastalar gruplandırılmış

60–69 yaş | 70–79 yaş | ≥80 yaş

Serum örnekleri



Aşılama öncesi, Aşılamadan 1 ay sonra ve
2. RSV sezonu başlarken



Çalışmanın başlangıcı

Ağustos 2021

Önceden planlanmış birincil analiz

Temmuz 2022

1. Sezon sonrası analiz (her iki yarım küre)

Ekim 2022

2. Sezon Ortası Analiz (ABD/Kanada)

31 Ocak 2023

2 Sezon sonrası analiz (her iki yarım küre)

Kasım 2023

Note: Study-defined season determined by RSV epidemic threshold (defined as PCR >3% positivity) or determined individually for countries with less reliable surveillance data; study-defined RSV seasons were generally wider than the RSV epidemic period, ending a minimum of ~8 weeks after the actual RSV epidemic ended

RSV ilişkili Hastalık Tanımları



RSV
RT-PCR
Merkez
laboratuvarda

Katılımcılarda akut solunum yolu hastalığı sürveyans takibi, iki RSV sezonu boyunca devam etmiş Tüm katılımcılar elektronik tarama anketlerini haftalık veya belirtiler/ semptomlar geliştiğinde doldurmuş. Belirtilerin başlangıcından sonraki 2. ve 3. günlerde Nazal swabı kendileri almış. (1. gün başlangıç günüydü) Solunum yolu hastalığı için yüz yüze veya sanal bir ziyaret ayarlanmış. Şahsen ziyaretlerde ek burun sürüntüleri alınmış.

2. ve 3. günlerde burun sürüntüsü yapamayan katılımcılar, 7. güne kadar iki farklı günde nazal swabları yapmış.

Akut Solunum Yolu Hastalığı (ASH)

Burun akıntısı
Burun tıkanıklığı
Boğaz ağrısı
Öksürük
Balgam
Dıspne
Wheezing

≥1 veya daha fazla semptomun yeni gelişmesi
veya kötüleşmesi
>1 günden fazla devam etmeli

Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu (ASYE)

Öksürük
Balgam
Dıspne
Wheezing
Takipne

≥ 2/3 alt solunum yolu
bulgusu/semptomu (yeni veya kötüleşmiş)

Ciddi Alt Solunum Yolu Enfeksiyonu (cASYE)

ASYE kriterleri + aşağıdaki
kriterlerden en az biri:

- ✓ RSV-ASYE nedeniyle hastaneye yatış
- ✓ Yeni/artmış oksijen ihtiyacı
- ✓ Mekanik ventilasyon (CPAP dahil)

Güvenirlik

Aşılamadan sonraki 7 gün içindeki lokal reaksiyonlar ve sistemik olaylar
Aşılamadan 1 ay sonrasına kadar YE'ler
Çalışma boyunca ciddi YE'ler ve yeni gelişen kronik tıbbi durumlar
Akut solunum yolu hastalığı semptomları için haftalık aktif surveyans

Birincil Etkinlik

- **1. RSV sezonunda RSV-ASYE'nin önlenmesi**
 1. RSV sezonunda en az 2 belirti/semptom içeren RSV-ASYE'nin önlenmesinde aşı etkinliği
 1. RSV sezonunda en az 3 belirti/semptom içeren RSV-ASYE'nin önlenmesinde aşı etkinliği

İkincil Etkinlik

- **1. sezonda RSV-Akut Solunum Yolu Hastalığı (ASH)'nin önlenmesinde aşı etkinliği**
- **1. RSV sezonunda RSV-ciddi ASYE'nin önlenmesi**
- **2. RSV sezonunda RSV-ASYE, RSV-ASH, RSV-ciddi ASYE'nin önlenmesi**

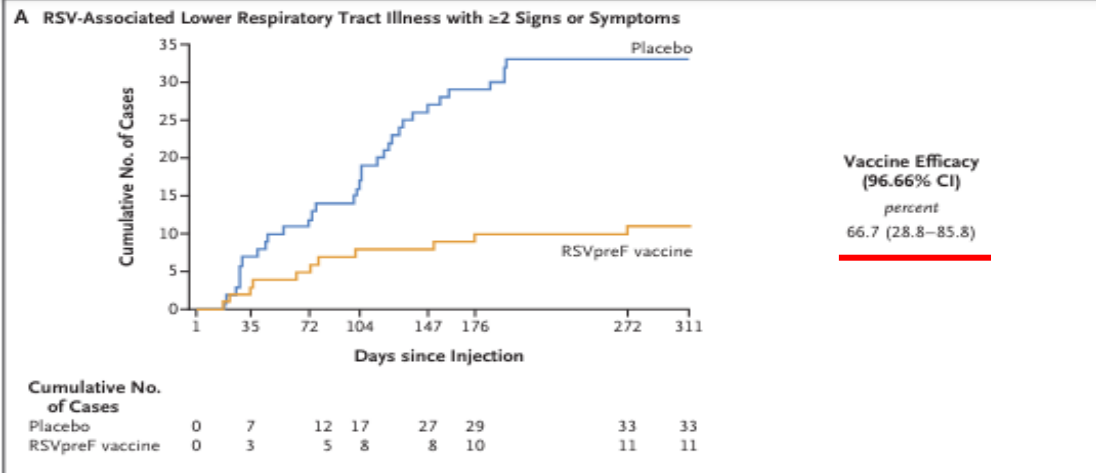
Demografik Özellikler

- RSVpreF aşı grb& plasebo grb demografik ve klinik özellikler benzer

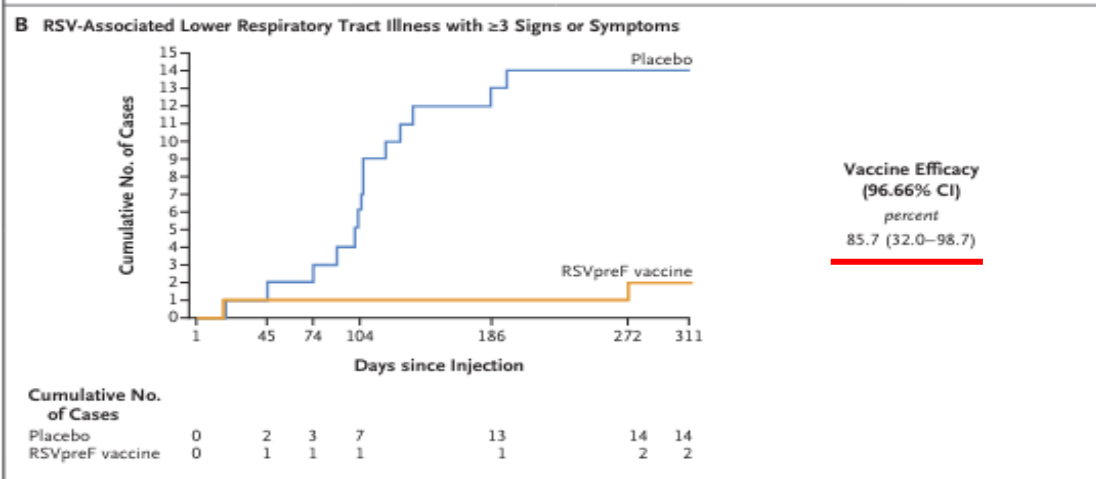
Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants at Baseline (Safety Population).^a

Characteristic	RSVpreF Vaccine (N = 17,215)	Placebo (N = 17,069)	Total (N = 34,284)
Age			
Mean — yr	68.3±6.14	68.3±6.18	68.3±6.16
Median (range) — yr	67 (59–95)	67 (60–97)	67 (59–97)
Age group — no. (%)			
60–69 yr†	10,757 (62.5)	10,680 (62.6)	21,437 (62.5)
70–79 yr	5,488 (31.9)	5,431 (31.8)	10,919 (31.8)
≥80 yr	970 (5.6)	958 (5.6)	1,928 (5.6)
Male sex — no. (%)	8,800 (51.1)	8,601 (50.4)	17,401 (50.8)
Race or ethnic group — no. (%)‡			
White	13,475 (78.3)	13,360 (78.3)	26,835 (78.3)
Black	2,206 (12.8)	2,207 (12.9)	4,413 (12.9)
Asian	1,352 (7.9)	1,333 (7.8)	2,685 (7.8)
Multiracial	44 (0.3)	36 (0.2)	80 (0.2)
Race not reported	56 (0.3)	50 (0.3)	106 (0.3)
Unknown	28 (0.2)	32 (0.2)	60 (0.2)
Not Hispanic or Latinx	10,740 (62.4)	10,715 (62.8)	21,455 (62.6)
Hispanic or Latinx	6,384 (37.1)	6,260 (36.7)	12,644 (36.9)
American Indian or Alaska Native	44 (0.3)	36 (0.2)	80 (0.2)
Native Hawaiian or other Pacific Islander	10 (<0.1)	15 (<0.1)	25 (0.1)
Ethnic group not reported	91 (0.5)	94 (0.6)	185 (0.5)
Country — no. (%)			
United States	10,319 (59.9)	10,182 (59.7)	20,501 (59.8)
Argentina	3,660 (21.3)	3,657 (21.4)	7,317 (21.3)
Japan	1,159 (6.7)	1,156 (6.8)	2,315 (6.8)
The Netherlands	687 (4.0)	681 (4.0)	1,368 (4.0)
Canada	509 (3.0)	506 (3.0)	1,015 (3.0)
South Africa	495 (2.9)	497 (2.9)	992 (2.9)
Finland	386 (2.2)	390 (2.3)	776 (2.3)
Prespecified high-risk condition — no. (%)			
≥1 Prespecified high-risk condition	8,867 (51.5)	8,831 (51.7)	17,698 (51.6)
Current tobacco use			
Diabetes	2,642 (15.3)	2,571 (15.1)	5,213 (15.2)
Lung disease§	3,224 (18.7)	3,284 (19.2)	6,508 (19.0)
Lung disease¶	1,956 (11.4)	2,040 (12.0)	3,996 (11.7)
Heart disease¶¶	2,221 (12.9)	2,233 (13.1)	4,454 (13.0)
Liver disease	335 (1.9)	329 (1.9)	664 (1.9)
Renal disease	502 (2.9)	459 (2.7)	961 (2.8)
≥1 Chronic cardiopulmonary condition	2,595 (15.1)	2,640 (15.5)	5,235 (15.3)
Asthma	1,541 (9.0)	1,508 (8.8)	3,049 (8.9)
COPD	1,012 (5.9)	1,080 (6.3)	2,092 (6.1)
Congestive heart failure	293 (1.7)	307 (1.8)	600 (1.8)
No prespecified high-risk condition — no. (%)	8,348 (48.5)	8,238 (48.3)	16,586 (48.4)

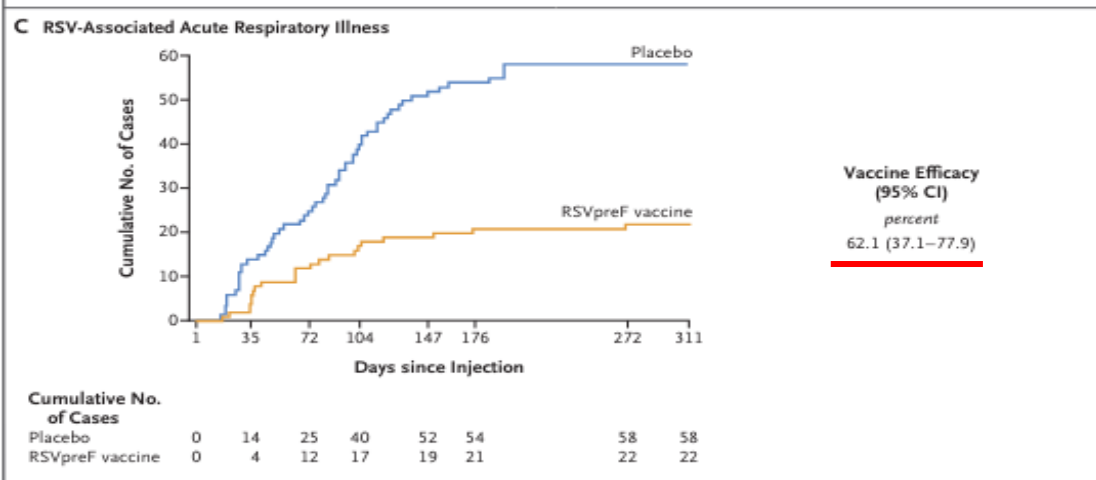
RSVpreF Aşısı, İlk Sezonda RSV-ASYE'ye Önlemede Yüksek Etkili



Toplam vaka ≥ 2 RSV-ASYE	Vaka RSVpreF/Plasebo	Aşı Etkinliği	96.66% CI ^a
44	11/33	%66.7	(% 28.8, %85.8)

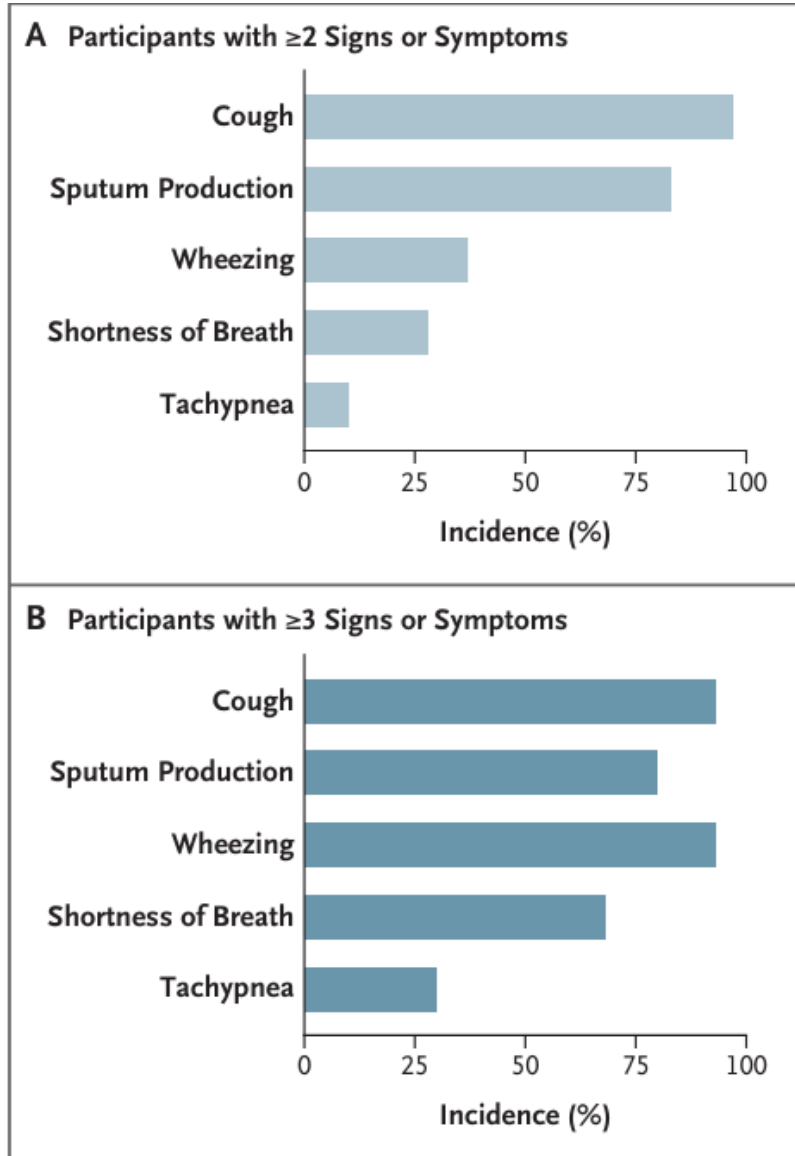


Toplam vaka ≥ 3 RSV-ASYE	Vaka RSVpreF/Plasebo	Aşı Etkinliği	96.66% CI ^a
16	2/14	%85.7	(%32.0, %98.7)



Toplam vaka RSV-ASH	Vaka RSVpreF/Plasebo	Aşı Etkinliği	96.66% CI ^a
80	22/58	%62.1	(%37.1, %77.9)

RSV-ASYE'nin Klinik Bulgular (≥ 2 ve ≥ 3 Semptomlu)

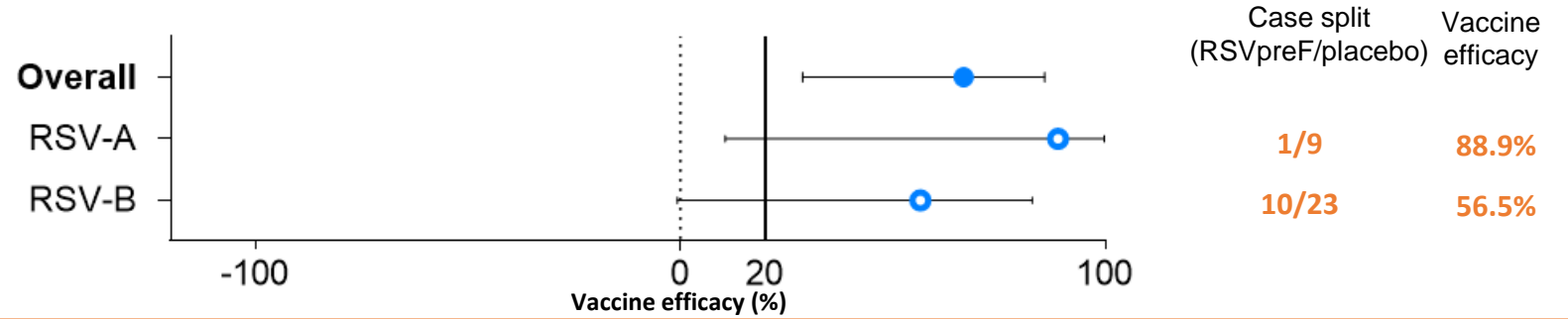


≥ 3 solunum yolu semptomu olan ciddi ASYE'ler:

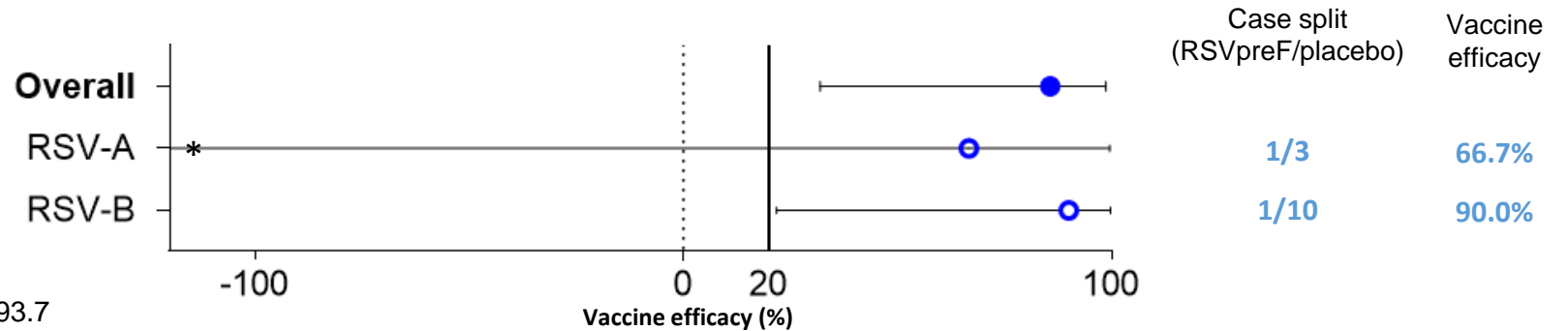
- 4 pnömoni/ bronkopnömoni
- 2 hastaneye yatış
- 4 bronşit... KS tedavisi gerektiren

RSVpreF aşısı RSV Alt Grubu A ve B'de Benzer Etkinlik Göstermekte

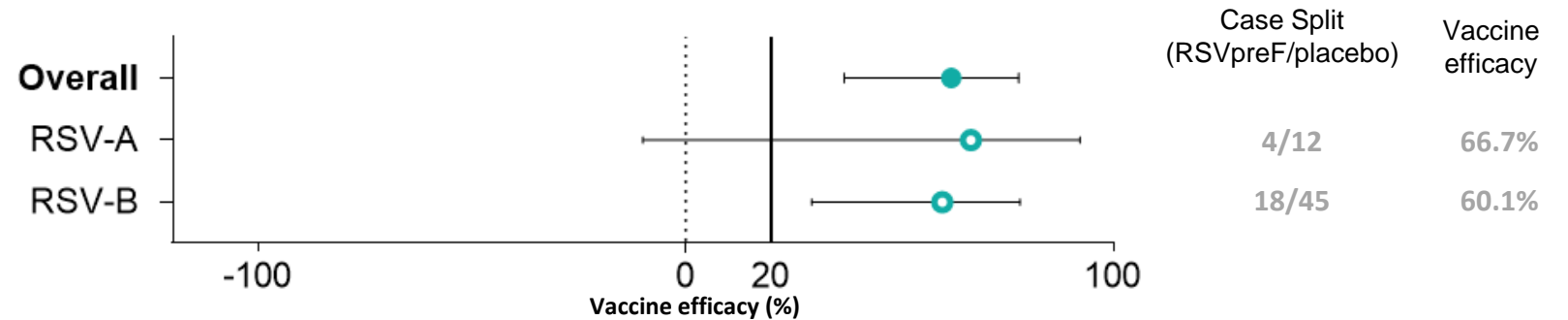
RSV-ASYE ≥ 2 Semptom



RSV-ASYE ≥ 3 Semptom



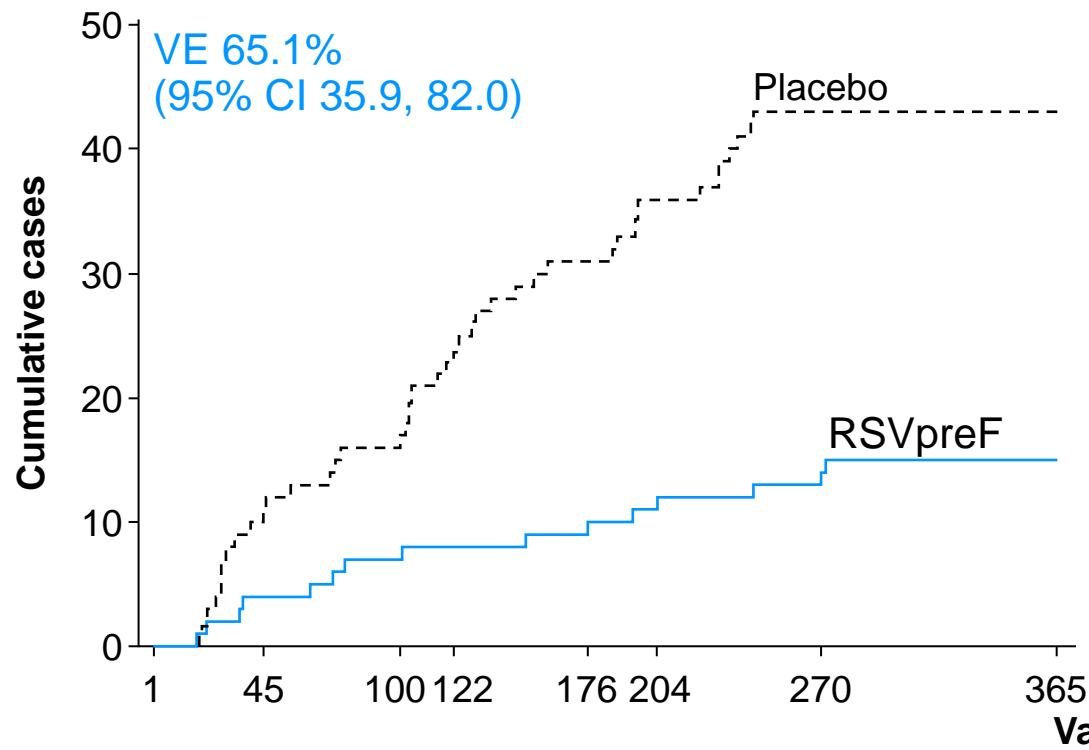
RSV-ASH



^a96.66% CI for RSV-LRTI.^{1,2} ^b95% CI for RSV-ARI.^{1,2} ^bOne case in placebo group was based on local test without RSV subgroup.^{1,2}
 1. Gurtman A. Presented at: [ACIP 2022](#); October 20, 2022; Atlanta, GA. 2. Walsh EE, et al. Supplementary appendix. [N Engl J Med](#). 2023;10.1056/NEJMoa2213836.

RSVpreF aşısının, RSV-ASYE'ye Önlemede 1. Sezonun Sonuna Kadar Kalıcı Etkinliği (+)

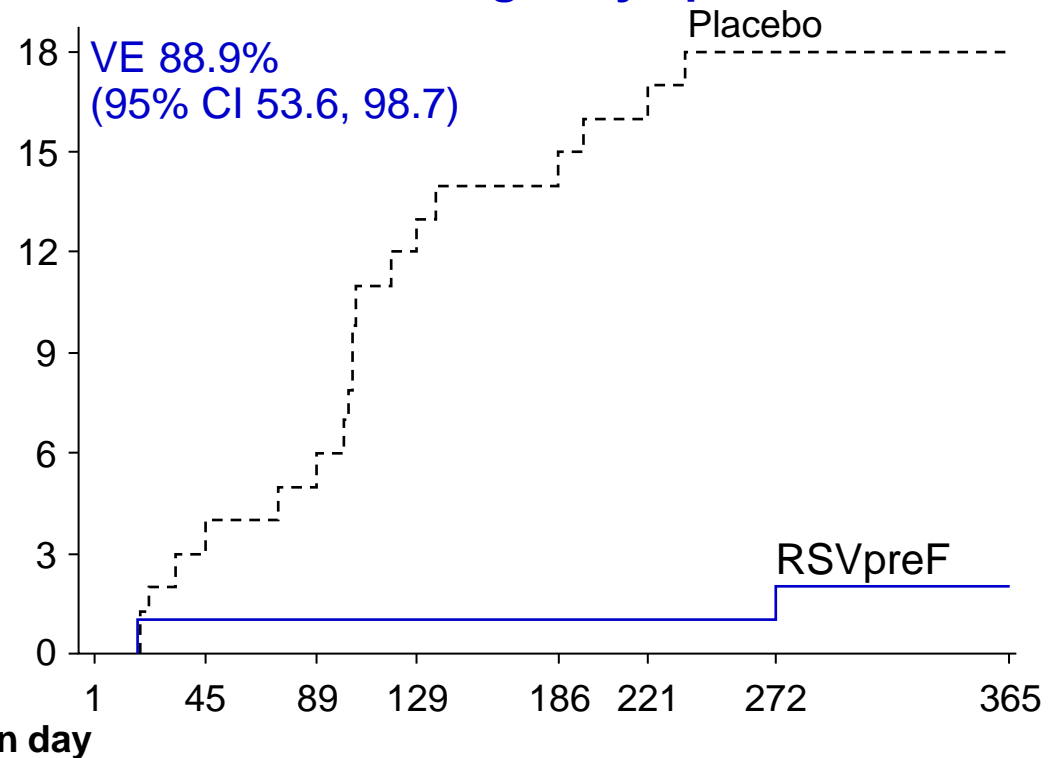
With ≥ 2 signs/symptoms



Cumulative events

RSVpreF	0	4	7	8	10	12	14	15
Placebo	0	11	17	24	31	36	43	43

With ≥ 3 signs/symptoms



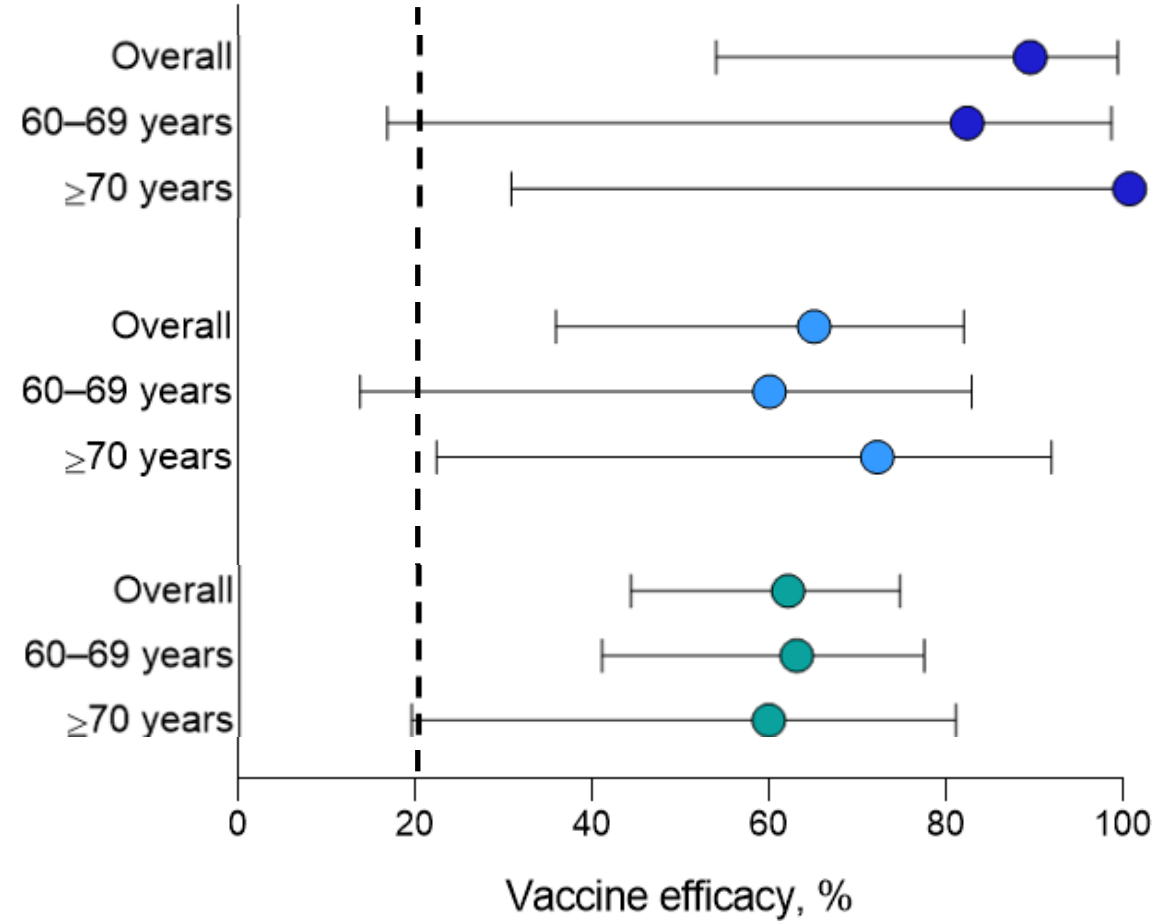
RSVpreF	0	1	1	1	1	1	2	2
Placebo	0	4	6	13	15	17	18	18

Yaş grupları arasında benzer aşı etkinliği – 1. sezon sonunda

RSV-LRTI with ≥ 3 signs/symptoms

RSV-LRTI with ≥ 2 signs/symptoms

RSV-ARI



Case split ^a	VE	(95% CI)
2/18	88.9%	(53.6, 98.7)
2/11	81.8%	(16.7, 98.0)
0/7	100.0%	(30.6, 100.0)
15/43	65.1%	(35.9, 82.0)
10/25	60.0%	(13.8, 82.9)
5/18	72.2%	(22.4, 91.9)
37/98	62.2%	(44.4, 74.9)
25/68	63.2%	(41.1, 77.7)
12/30	60.0%	(19.5, 81.3)

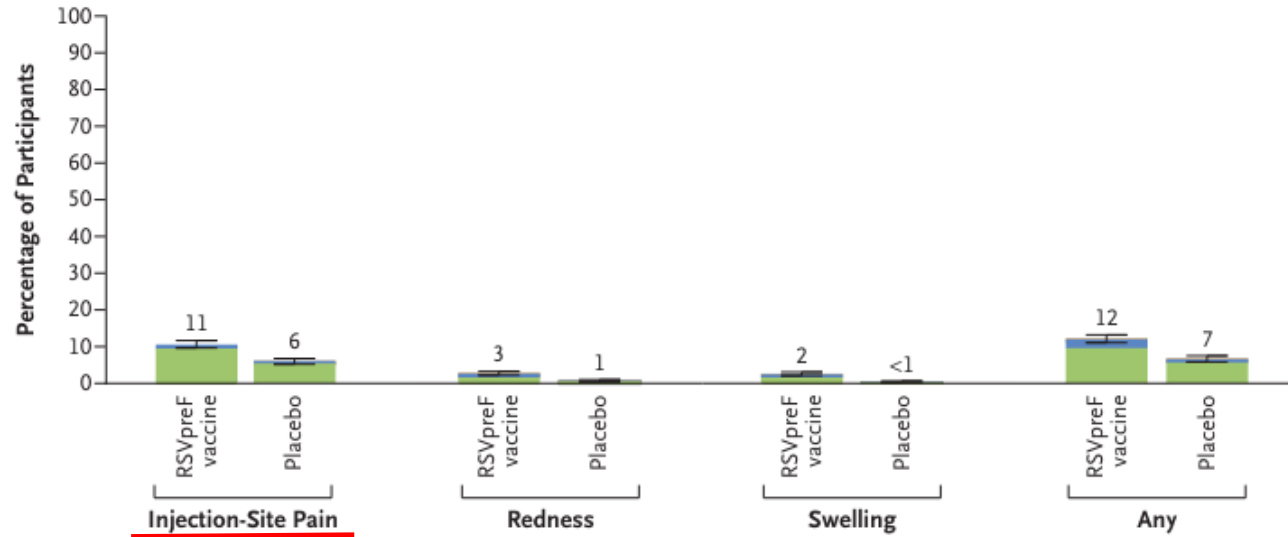
^aCase split is for RSVpref/placebo. Horizontal lines depict 95% confidence intervals.
ARI, acute respiratory illness; LRTI, lower respiratory tract illness; RSV, respiratory syncytial virus; VE, vaccine efficacy.

Severity: Mild Moderate Severe Grade 4
 Temperature: 38.0–38.4°C >38.4–38.9°C >38.9–40.0°C >40.0°C

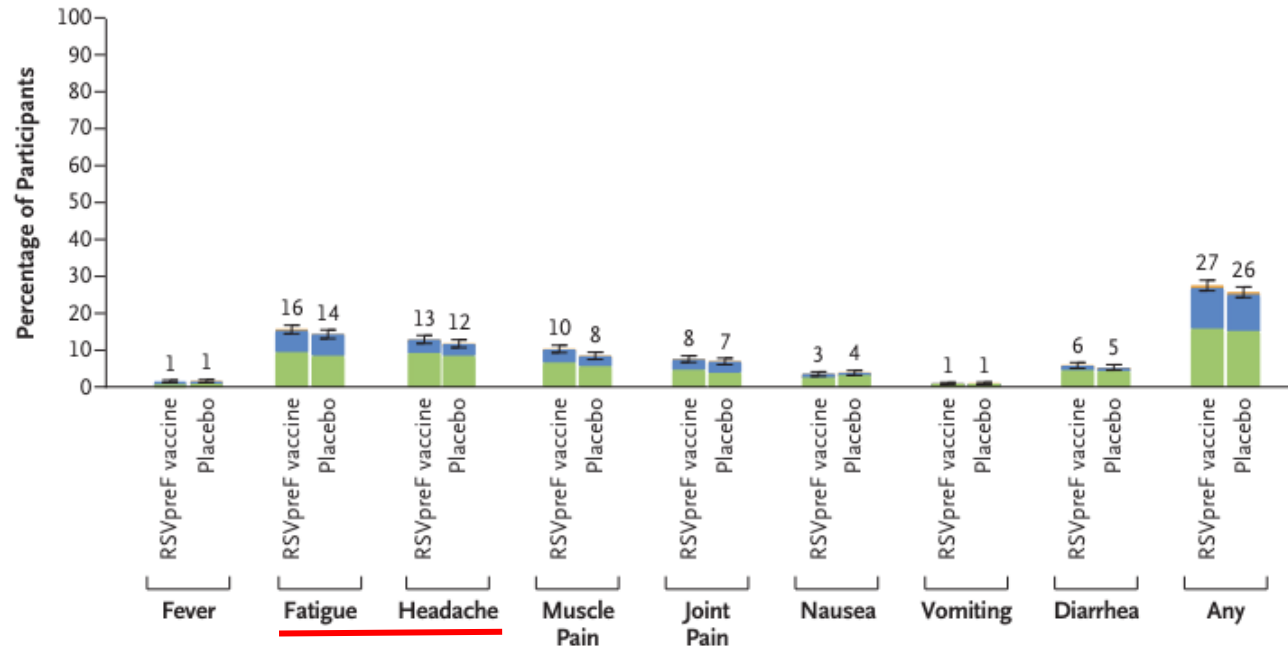
Aşılamadan Sonraki 7 Gün İçinde Gelişen Lokal ve Sistemik Yan Etkiler

- En yaygın lokal YE enjeksiyon yerinde ağrı
- En yaygın sistemik YE yorgunluk ve baş ağrısı

A Local Reactions



B Systemic Events



RSVpreF Aşısı Sonrası Yan Etkiler

Adverse Event Category	RSVpreF 120 µg (N = 17,215)		Placebo (N = 17,069)	
	n (%)	(95% CI)	n (%)	(95% CI)
From Vaccination through 1-Month Follow-Up Visit				
Any Event	1,544 (9.0)	(8.5, 9.4)	1,453 (8.5)	(8.1, 8.9)
Related	239 (1.4)	(1.2, 1.6)	163 (1.0)	(0.8, 1.1)
Immediate AE ^a	37 (0.2)	(0.2, 0.3)	31 (0.2)	(0.1, 0.3)
Severe	65 (0.4)	(0.3, 0.5)	51 (0.3)	(0.2, 0.4)
Life-threatening	24 (0.1)	(0.1, 0.2)	19 (0.1)	(0.1, 0.2)
From Vaccination through 14Jul2022				
NDCMC	301 (1.7)	(1.6, 2.0)	313 (1.8)	(1.6, 2.0)
<u>SAE</u>	<u>396 (2.3)</u>	(2.1, 2.5)	<u>387 (2.3)</u>	(2.0, 2.5)
<u>Related SAE</u>	<u>3 (<0.1)</u>	(0.0, 0.1)	0	(0.0, 0.0)
AE leading to withdrawal	10 (<0.1)	(0.0, 0.1)	6 (<0.1)	(0.0, 0.1)
AE leading to death	52 (0.3)	(0.2, 0.4)	49 (0.3)	(0.2, 0.4)

Note: Any reactogenicity reported as adverse events (from either reactogenicity subset or non-reactogenicity subset) during the specified time period are included in this table

^aImmediate AE refers to an AE reported in the 30-minute post-vaccination observation period^{1,2}

1. Gurtman A. Presented at: [ACIP 2022](#); October 20, 2022; Atlanta, GA. 2. Walsh EE, et al. Supplementary appendix. [N Engl J Med.](#) 2023;10.1056/NEJMoa2213836.

Ciddi Advers Olaylar n = 3 (<0.1%)

- **Hipersensitivite**

- Gecikmiş alerjik reaksiyon... RSVpreF aşısının enjeksiyonundan 7 saat sonra ortaya çıktı ve aynı gün içinde iyileşme görülmüş
- Anafilaksi görülmemiş

- **Miller Fisher Sendromu** (oftalmopleji, ataksi ve arefleksi ile karakterize Guillain-Barré sendromunun bir alt kümesi)

- Retrospektif tanı konmuş
- DM (+) katılımı... nında parestezi ve
- Anti-GQ1b IgG... oculomotor ve
- Anti-GQ1b IgG... ilımcı iyileşmiş

Aşıya bağlı herhangi bir ölüm veya araştırmadan çekilmeye yol açan olumsuz olaylar bildirilmemiş

- **Guillain-Barre Sendromu**

- Non-ST-Miyokard enfarktüsü..aşıdan 6 gün sonra gelişmiş...anjiyoplasti uygulanmış
- Guillain-Barré Sendromu... aşıdan 7 gün sonra alt ekstremitelerde akut demiyelinizan poliradikülönöropati mg...motor fonksiyonlarının çoğu geri döndü.

Ciddi Advers Olaylar

- **Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS)** (CDC ve FDA tarafından birlikte yönetilmekte)
 - **Vaccine Safety Datalink (VSD) ve FDA**; yaşlılarda aşılama sonrası GBS riskinin potansiyel olarak arttığını öne sürüyor
- Belirsizlikler ve sınırlamalar nedeniyle, RSV aşılama sonrası GBS riskinde artış olup olmadığı net belirlenemedi
- CDC ve FDA, RSV aşılama sonrasında GBS'yi izlemek için topluma dayalı aktif sürveys yürütüyor.
 - Bu sürveys verilerini kullanan ek analizler devam etmektedir
 - RSV aşıları ile GBS arasında bir ilişki olup olmadığı konusunda daha fazla bilgi sağlayacaktır.
- Aşılamaya sonrası inflamatuvar nörolojik olay riskini açıklığa kavuşturacak ek kanıtlar elde edilinceye kadar, **yaşlı yetişkinlerde RSV aşılması, kronik hst. olanlar da dahil olmak üzere ciddi RSV hastalığı açısından en yüksek risk altında olan ve dolayısıyla aşılamaya fayda görme olasılığı en yüksek olan kişilere önerilmelidir.**

RSVPreF3 (Arexvy, GSK) adjuvanlı RSV aşısı AS01E rekombinant RSV prefüzyon F protein aşısı (RSVPreF3 OA)

The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE



ORIGINAL ARTICLE

Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults

A. Papi, M.G. Ison, J.M. Langley, D.-G. Lee, I. Leroux-Roels, F. Martinon-Torres,
T.F. Schwarz, R.N. van Zyl-Smit, L. Campora, N. Dezutter, N. de Schrevel,

- AS01 adjuvanlı formülasyonlar RSV'ye özgü CD4+ T hücrelerini artırır, yaşlılarda nötralize edici antikor yanıtlarını indükler
- AS01E < AS01B formülasyondan daha az reaktojenik
- Randomize, plasebo-kontrollü, Faz 3 çalışma...17 ülkede
- 25 Mayıs 2021- 31 Ocak 2022
- ≥60 y... 26664 kişi
- RSVPreF3 OA aşısı= 120 µg RSVPreF3 ag+lipozom bazlı AS01E adjuvan

(25 µg 3-O-desasil-4'-monofosforil lipit A ve 25 µg Quillaja saponaria Molina, fraksiyon 21 (QS21))

GSK'nın rekombinant
zoster aşısında kullanılan
adjuvanın aynısı [Shingrix]



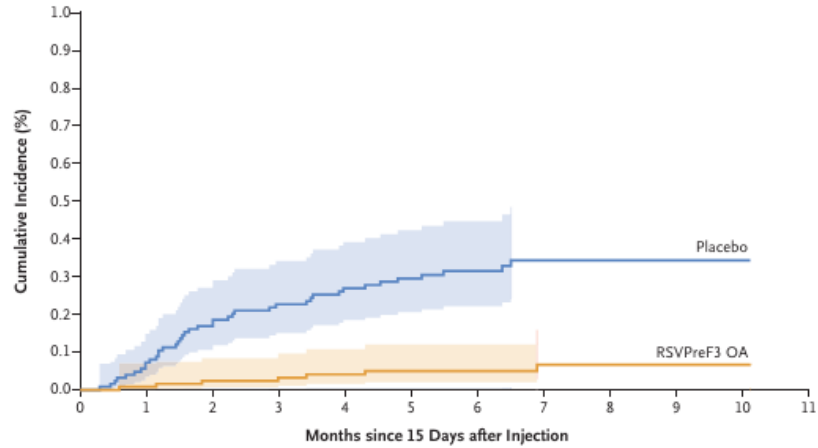
Table 1. Characteristics of the Participants at Baseline (Exposed Population).*

Characteristic	RSVPref3 OA Group (N=12,467)	Placebo Group (N=12,499)
Age		
Mean — yr	69.5±6.5	69.6±6.4
Distribution — no. (%)		
≥70 yr	5,504 (44.1)	5,519 (44.2)
≥80 yr	1,017 (8.2)	1,028 (8.2)
60–69 yr	6,963 (55.9)	6,980 (55.8)
70–79 yr	4,487 (36.0)	4,491 (35.9)
Female sex — no. (%)	6,488 (52.0)	6,427 (51.4)
Race — no. (%)†		
Black	1,064 (8.5)	1,101 (8.8)
Asian	953 (7.6)	956 (7.6)
White	9,887 (79.3)	9,932 (79.5)
Other	563 (4.5)	510 (4.1)
Geographic region — no. (%)‡		
Northern Hemisphere	11,496 (92.2)	11,522 (92.2)
Southern Hemisphere	971 (7.8)	977 (7.8)
Type of residence — no. (%)		
Community	12,306 (98.7)	12,351 (98.8)
Long-term care facility	161 (1.3)	148 (1.2)
Frailty status — no. (%)§		
Frail	189 (1.5)	177 (1.4)
Prefrail	4,793 (38.4)	4,781 (38.3)
Fit	7,464 (59.9)	7,521 (60.2)
Unknown	21 (0.2)	20 (0.2)
Charlson comorbidity index¶		
Mean	3.2±1.2	3.2±1.2
Distribution — no. (%)		
Low or medium risk	8,235 (66.1)	8,368 (66.9)
High risk	4,232 (33.9)	4,131 (33.1)
Coexisting conditions of interest — no. (%) 		
Any preexisting condition	4,937 (39.6)	4,864 (38.9)
Cardiorespiratory preexisting condition	2,496 (20.0)	2,422 (19.4)
Endocrine or metabolic preexisting condition	3,200 (25.7)	3,236 (25.9)

- Her gruptaki katılımcıların demografik ve klinik özellikleri benzer
- Katılımcıların ~%39'unda...ciddi RSV hastalığı riskinin artmasıyla ilişkili olduğu bilinen eşlik eden hst (+)

RSVPreF3 Aşısının Etkinliği Yüksek... 1. RSV sezonunda

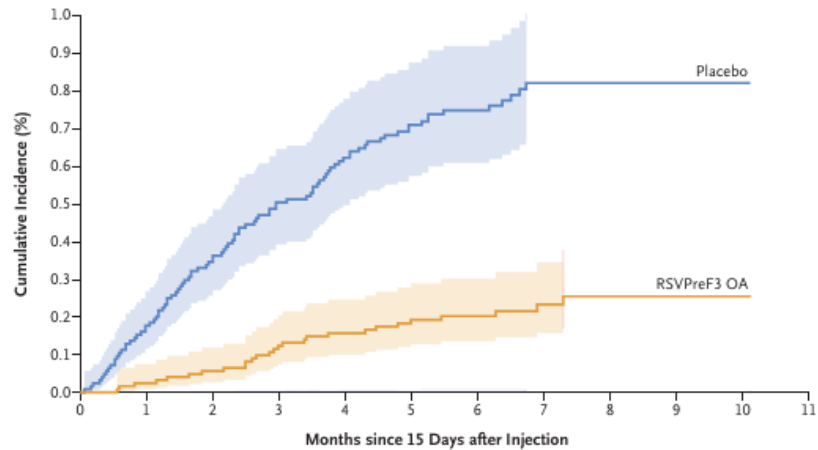
A RSV-Related Lower Respiratory Tract Disease



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Placebo	12,494	12,403	12,290	11,887	11,640	11,022	8291	5464	2709	559	2	0
RSVPreF3 OA	12,466	12,392	12,286	11,892	11,655	11,046	8320	5495	2727	571	2	0

Cumulative No. of Cases	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Placebo	0	9	21	28	33	36	38	40	40	40	40	40
RSVPreF3 OA	0	1	3	4	5	6	6	7	7	7	7	7

B RSV-Related Acute Respiratory Infection



No. at Risk	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Placebo	12,494	12,390	12,268	11,853	11,597	10,973	8255	5441	2697	554	2	0
RSVPreF3 OA	12,466	12,390	12,282	11,881	11,641	11,029	8305	5481	2717	570	2	0

Cumulative No. of Cases	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Placebo	0	22	43	62	76	86	90	95	95	95	95	95
RSVPreF3 OA	0	3	7	15	19	23	24	26	27	27	27	27

Toplam vaka RSV-ASYE	Vaka RSVPreF3/Plasebo	Aşı Etkinliği	96.95% CI ^a
47	7/40	%82.6	(%57.9 -94.1)

Toplam vaka RSV-ciddi ASYE	Vaka RSVpreF/Plasebo	Aşı Etkinliği	95% CI ^a
18	1/17	%94.1	(%62.4- 99.9)

Toplam vaka RSV-ASH	Vaka RSVpreF/Plasebo	Aşı Etkinliği	95% CI ^a
122	27/95	%71.7	(%56.2-82.3)

Subgruplarda RSVPreF3 Aşısının Etkinliği Yüksek

Table 2. Vaccine Efficacy against First Occurrence of RSV-Related Lower Respiratory Tract Disease and RSV-Related Acute Respiratory Infection (Modified Exposed Population).*

End Point	RSVPreF3 OA Group				Placebo Group				Vaccine Efficacy (CI)†
	No. of Participants	No. of Events	Follow-up	Incidence Rate	No. of Participants	No. of Events	Follow-up	Incidence Rate	
				<i>no. of events/1000 participant-yr</i>				<i>no. of events/1000 participant-yr</i>	%
RSV-ASYE									
RSV-related lower respiratory tract disease									
Overall	12,466	7	6,865.9	1.0	12,494	40	6,857.3	5.8	82.6 (57.9 to 94.1)
Severe‡	12,466	1	6,867.9	0.1	12,494	17	6,867.7	2.5	94.1 (62.4 to 99.9)
According to RSV subtype§									
RSV A	12,466	2	6,867.4	0.3	12,494	13	6,868.9	1.9	84.6 (32.1 to 98.3)
RSV B	12,466	5	6,866.7	0.7	12,494	26	6,862.3	3.8	80.9 (49.4 to 94.3)
RSV-ASH									
RSV-related acute respiratory infection									
Overall	12,466	27	6,858.7	3.9	12,494	95	6,837.8	13.9	71.7 (56.2 to 82.3)
According to RSV subtype§									
RSV A	12,466	9	6,865.2	1.3	12,494	32	6,862.3	4.7	71.9 (39.7 to 88.2)
RSV B	12,466	18	6,861.7	2.6	12,494	61	6,849.4	8.9	70.6 (49.6 to 83.7)

RSV-ASYE ve RSV-ASH vakalarının 2/3'ünde RSV B etken

RSV-A ve RSV-B'nin etken olduğu ASYE (%80-84) ve ASH (%70-72) aşı etkinliği benzer

Çeşitli yaş gruplarında ve Eşlik Eden Kr. Hst olan Katılımcılarda RSVPreF3 Aşısının Etkinliği Yüksek

End Point	RSVPreF3 OA Group				Placebo Group				Vaccine Efficacy (CI)†
According to age group									
≥70 yr	5,503	3	3,015.0	1.0	5,515	19	3,020.9	6.3	84.4 (46.9 to 97.0)
≥80 yr	1,016	2	551.4	3.6	1,028	3	559.3	5.4	33.8 (-477.7 to 94.5)
60-69 yr	6,963	4	3,850.8	1.0	6,979	21	3,836.4	5.5	81.0 (43.6 to 95.3)
70-79 yr	4,487	1	2,463.6	0.4	4,487	16	2,461.6	6.5	93.8 (60.2 to 99.9)
According to baseline coexisting conditions¶									
Low or medium risk	8,235	4	4,495.8	0.9	8,367	23	4,560.6	5.0	82.4 (48.5 to 95.6)
High risk	4,231	3	2,370.0	1.3	4,127	17	2,296.6	7.4	82.9 (40.8 to 96.8)
No coexisting conditions of interest	7,529	6	4,094.1	1.5	7,633	22	4,148.1	5.3	72.5 (30.0 to 90.9)
≥1 Coexisting condition of interest	4,937	1	2,771.8	0.4	4,861	18	2,709.1	6.6	94.6 (65.9 to 99.9)

RSV-ASYE
Yaş Gruplarına Göre Aşı Etkinliği
60-69 y...%81
70 -79 y...%93.8
>80 y...%33.8
Yorum: herhangi bir etkililik sonucuna varılamayacak kadar az vaka (beş) rapor edilmiş

RSVPreF3 Aşısının etkinliği eşlik eden kronik hst.ları olan katılımcılarda..%94.6

RSVPreF3 Aşısının Yan etkileri

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

Event	RSVPreF3 OA Group		Placebo Group	
	Participants no.	Incidence (95% CI) %	Participants no.	Incidence (95% CI) %
Solicited safety population	879		878	
Solicited reactions				
Any solicited reaction	632	71.9 (68.8–74.9)	245	27.9 (25.0–31.0)
Any grade 3 solicited reaction	36	4.1 (2.9–5.6)	8	0.9 (0.4–1.8)
Solicited injection-site reactions				
Pain	535	60.9 (57.5–64.1)	81†	9.3 (7.4–11.4)
Erythema	66	7.5 (5.9–9.5)	7†	0.8 (0.3–1.6)
Swelling	48	5.5 (4.1–7.2)	5†	0.6 (0.2–1.3)
Solicited systemic reactions				
Fever‡	18	2.0 (1.2–3.2)	3	0.3 (0.1–1.0)
Headache	239	27.2 (24.3–30.3)	111	12.6 (10.5–15.0)
Fatigue	295	33.6 (30.4–36.8)	141	16.1 (13.7–18.7)
Myalgia	254	28.9 (25.9–32.0)	72	8.2 (6.5–10.2)
Arthralgia	159	18.1 (15.6–20.8)	56	6.4 (4.9–8.2)
Unsolicited adverse events				
Any unsolicited adverse event	131	14.9 (12.6–17.4)	128	14.6 (12.3–17.1)
Grade 3 unsolicited adverse event	12	1.4 (0.7–2.4)	12	1.4 (0.7–2.4)
Exposed population	12,467		12,499	
Unsolicited adverse events§				
Any adverse event	4,117	33.0 (32.2–33.9)	2,229	17.8 (17.2–18.5)
Any grade 3 adverse event	246	2.0 (1.7–2.2)	158	1.3 (1.1–1.5)
Adverse event related to vaccine or placebo	3,105	24.9 (24.1–25.7)	731	5.8 (5.4–6.3)
Grade 3 adverse event related to vaccine or placebo	112	0.9 (0.7–1.1)	85	0.7 (0.5–0.9)
Serious adverse events				
Any serious adverse event	522	4.2 (3.9–4.5)	255	2.0 (1.8–2.2)
Serious adverse event related to vaccine or placebo	10	0.1 (0.0–0.1)	10	0.1 (0.0–0.1)
Fatal serious adverse event	49	0.4 (0.3–0.5)	25	0.2 (0.1–0.3)
Fatal serious adverse event related to vaccine or placebo	3¶	0.0 (0.0–0.0)	0	—
Potential immune-mediated disease				
Any potential immune-mediated disease	40	0.3 (0.2–0.4)	34	0.3 (0.2–0.4)
Potential immune-mediated disease related to vaccine or placebo	7	0.1 (0.0–0.1)	5	<0.1 (0.0–0.1)

Ciddi yan etkilerin
görülme sıklığı iki
grupta benzer

RSVPreF3 OA aşısı
plaseboya göre daha
reaktojenik
Lokal ve sistemik
bulgular daha fazla

- Enjeksiyon yerinde ağrı, eritem ve şişme
- Halsizlik, Baş ağrısı, miyalji-artralji
- Hafif -orta şiddette ve geçici

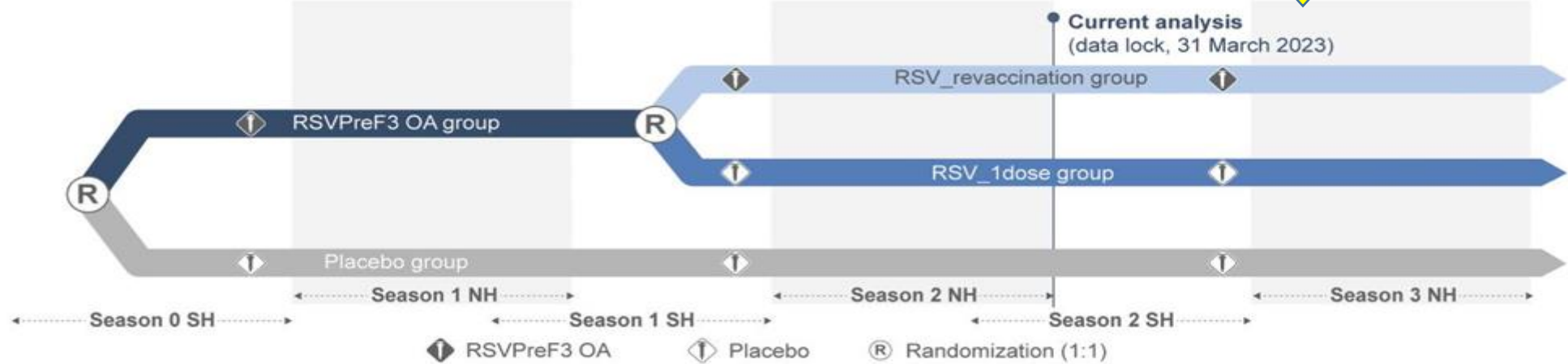
Tek doz RSV aşısının koruyuculuğu kaç yıl?

Clin Infect Dis. 2024 Jan

Efficacy and Safety of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Vaccine (RSVPreF3 OA) in Older Adults Over 2 RSV Seasons

Michael G. Ison,^{1,a} Alberto Papi,^{2,a} Eugene Athan,^{3,4} Robert G. Feldman,⁵ Joanne M. Langley,⁶ Dong-Gun Lee,⁷ Isabel Leroux-Roels,⁸

2. Sezonda (30.9.2022)
2. doz RSVPreF3



- Faz 3 çalışma, ≥ 60 yaş ,
- 1. sezon öncesi...RSVPreF3 OA veya plasebo almak üzere randomize edildi (1:1).
- 2. sezon öncesi RSVPreF3 OA alıcıları, ikinci bir RSVPreF3 OA dozu (RSV_yeniden aşılama grubu) veya plasebo (RSV 1doz grubu) almak üzere yeniden randomize edildi (1:1)
- 24967 katılımcı (RSV-1doz: 6227, RSV-revaccination: 6242, plasebo: 12498)

2. Sezon sonunda RSVPreF3 aşısının tek dozu ile iki dozunun etkinliği benzer

Table 2. Vaccine Efficacy of a Single Dose of RSVPreF3 OA Against a First Occurrence of RSV-LRTD and RSV-ARI Over 2 RSV Seasons (Modified Exposed Population)

Endpoint	RSVPreF3 OA (1 Dose)				Placebo				Vaccine Efficacy, % (CI ^a)	
	N	n	T, person-years	n/T, n/1000 person-years	N	n	T, person-years	n/T, n/1000 person-years	With Season as a Covariate	Without Season as a Covariate
RSV-LRTD										
Overall	12 469	30	14 662.6	2.0	12 498	139	17 269.0	8.0	67.2 (48.2, 80.0)	74.5 (60.0, 84.5)
Severe ^b	12 469	7	14 672.6	0.5	12 498	48	17 320.6	2.8	78.8 (52.6, 92.0)	82.7 (61.6, 93.4)

Table 4. Vaccine Efficacy of a First RSVPreF3 OA Dose Followed by Revaccination 1 Year Later Against a First Occurrence of RSV-LRTD and RSV-ARI Over 2 RSV Seasons Post-Dose 1 (Modified Exposed Population)

Endpoint	RSVPreF3 OA (revaccination)				Placebo				Vaccine Efficacy With Season as a Covariate, % (CI ^a)
	N	n	T, person-years	n/T, n/1000 person-years	N	n	T, person-years	n/T, n/1000 person-years	
RSV-LRTD									
Overall	12 469	30	14 660.5	2.0	12 498	139	17 269.0	8.0	67.1 (48.1, 80.0)
Severe ^b	12 469	7	14 672.9	0.5	12 498	48	17 320.6	2.8	78.8 (52.5, 92.0)

Tek doz RSVPreF3 aşısı 2 sezon boyunca etkili

2 sezon boyunca

Tek doz RSVPreF3 OA aşısı

etkinliği RSV-ASYE'ye karşı %67.2
ciddi RSV-ASYE'ye karşı %78.8

İki doz RSVPreF3'un etkinliği

RSV-ASYE'ye %67.1

ciddi RSV-ASYE'ye %78.8

Yeniden aşılama dozunun
reaktojenitesi/güvenliği 1. doza
benzer

Aday RSV Aşıları... Moderna firmasının...mRNA-1345

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

ConquerRSV ClinicalTrials.gov number, NCT05127434.)

RESEARCH SUMMARY

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

RSV-ASYE \geq 2 semptomlu aşı etkinliği %83.7

RSV-ASYE \geq 3 semptomlu aşı etkinliği %82.4

RSV-ASH aşı etkinliği %68.4

mRNA-1345 aşı grb lokal YE (%58.7 vs.%16.2)

ve sistemik YE (%47.7 vs.%32.9) çok yüksek

YE...hafif –orta ve geçiçi

CLINICAL

Older adults with RSV-associated lower respiratory tract disease (LRTD) are at risk of hospitalization and death. mRNA-1345 is a single-dose, mRNA-based vaccine that stabilizes the RSV surface protein, preventing viral replication and infection. This study evaluated the efficacy and safety of mRNA-1345 in older adults.

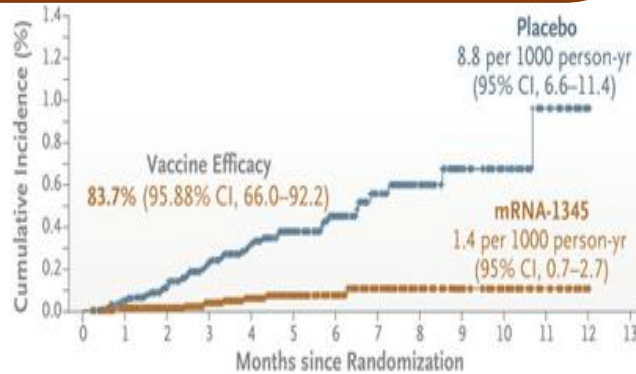
CLINICAL

Design: A

blind, random

the efficacy and safety of the mRNA-1345 vaccine in preventing RSV-associated lower respiratory tract disease in adults \geq 60 years of age.

Intervention: 35,541 participants were assigned to receive a single intramuscular injection of mRNA-1345 or saline placebo. The two primary efficacy end points were the prevention of a first episode of RSV-associated lower respiratory tract disease with \geq 2 signs or symptoms and with \geq 3 signs or symptoms within 14 days to 12 months after injection.



RESULTS

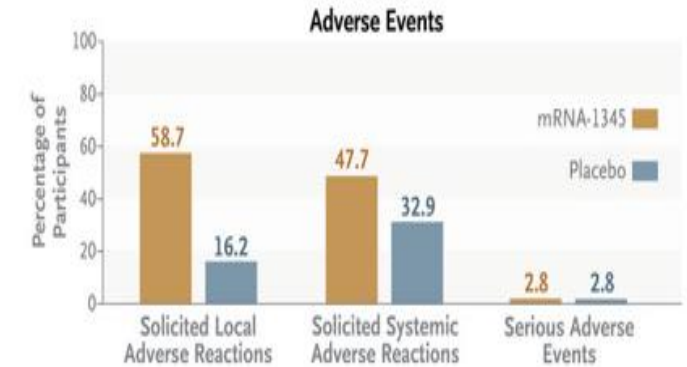
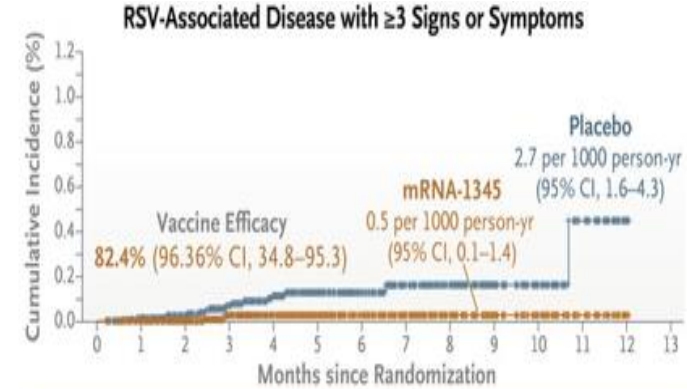
Efficacy: During a median follow-up of 112 days, the mRNA-1345 vaccine showed efficacy against RSV-associated lower respiratory tract disease with \geq 2 and with \geq 3 lower respiratory signs or symptoms.

Safety: Solicited local and systemic adverse reactions were reported more often with the mRNA-1345 vaccine than with placebo; most adverse reactions were mild to moderate in severity and were transient. The incidence of serious adverse events did not differ between the groups.

LIMITATIONS AND REMAINING QUESTIONS

- Participants with certain immunocompromising conditions were excluded from the trial.
- There were low case numbers in some subgroups, including participants \geq 80 years of age and frail participants.
- Ongoing follow-up will assess the duration of protection from the vaccine, and the need for and appropriate timing of a booster are under study.

Links: Full Article | NEJM Quick Take | Editorial



CONCLUSIONS

Among adults \geq 60 years of age, a single dose of the mRNA-1345 vaccine led to a lower incidence of RSV-associated lower respiratory tract disease than placebo and resulted in no apparent safety concerns.

RSV aşısı, influenza aşısı ile birlikte yapılabilir mi?

Immunogenicity, Reactogenicity, and Safety of AS01_E-adjuvanted Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein-based Candidate Vaccine (RSVPreF3 OA) When Co-administered With a Seasonal Quadrivalent Influenza Vaccine in Older Adults: Results of a Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial

Reynaldo Chandler,¹ Nathali Montenegro,² Cecilia Llorach,^{3,4} Lorena Noriega Aguirre,⁵ Sophie Germain,⁶ Sherine O. Kuriyakose,⁷ Axel Lambert,⁶ Dominique Descamps,⁶ Aurélie Olivier,⁶ and Veronica Hulström⁶

Clinical Infectious Diseases

[Clin Infect Dis. 2024 Jan 8:ciad786.](#)

- Faz 3, randomize çalışma
- 976 katılımcı
- Mevsimsel dört valanlı influenza aşısı (FLU-QIV) ile RSVPreF3 OA aşısı

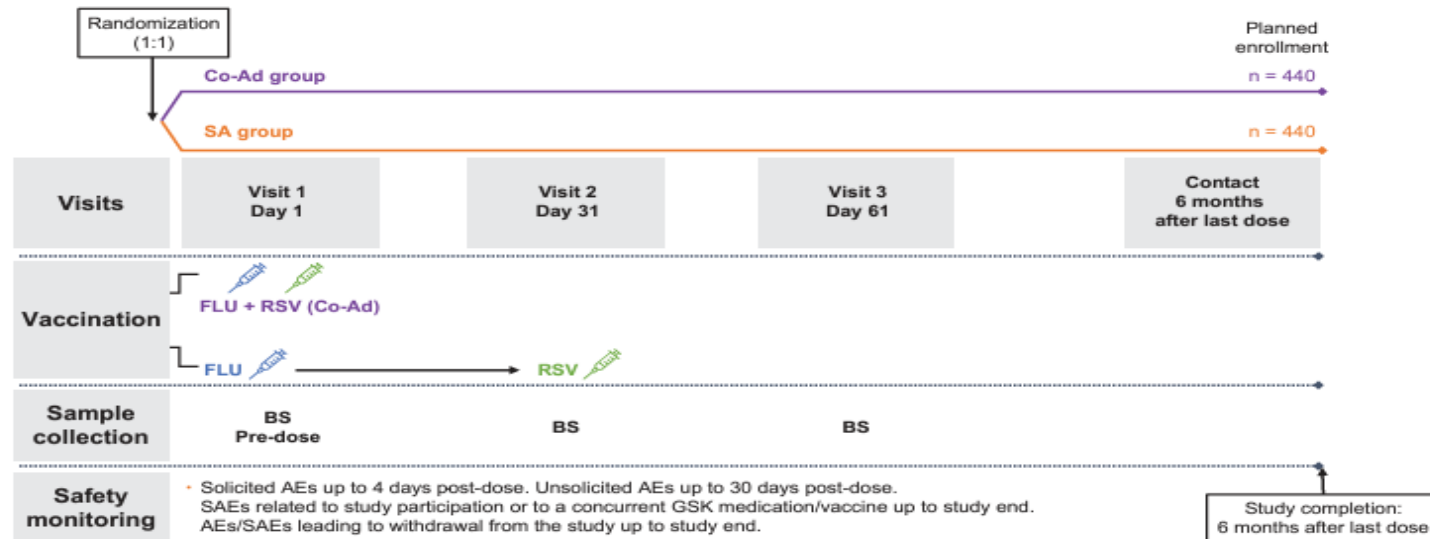
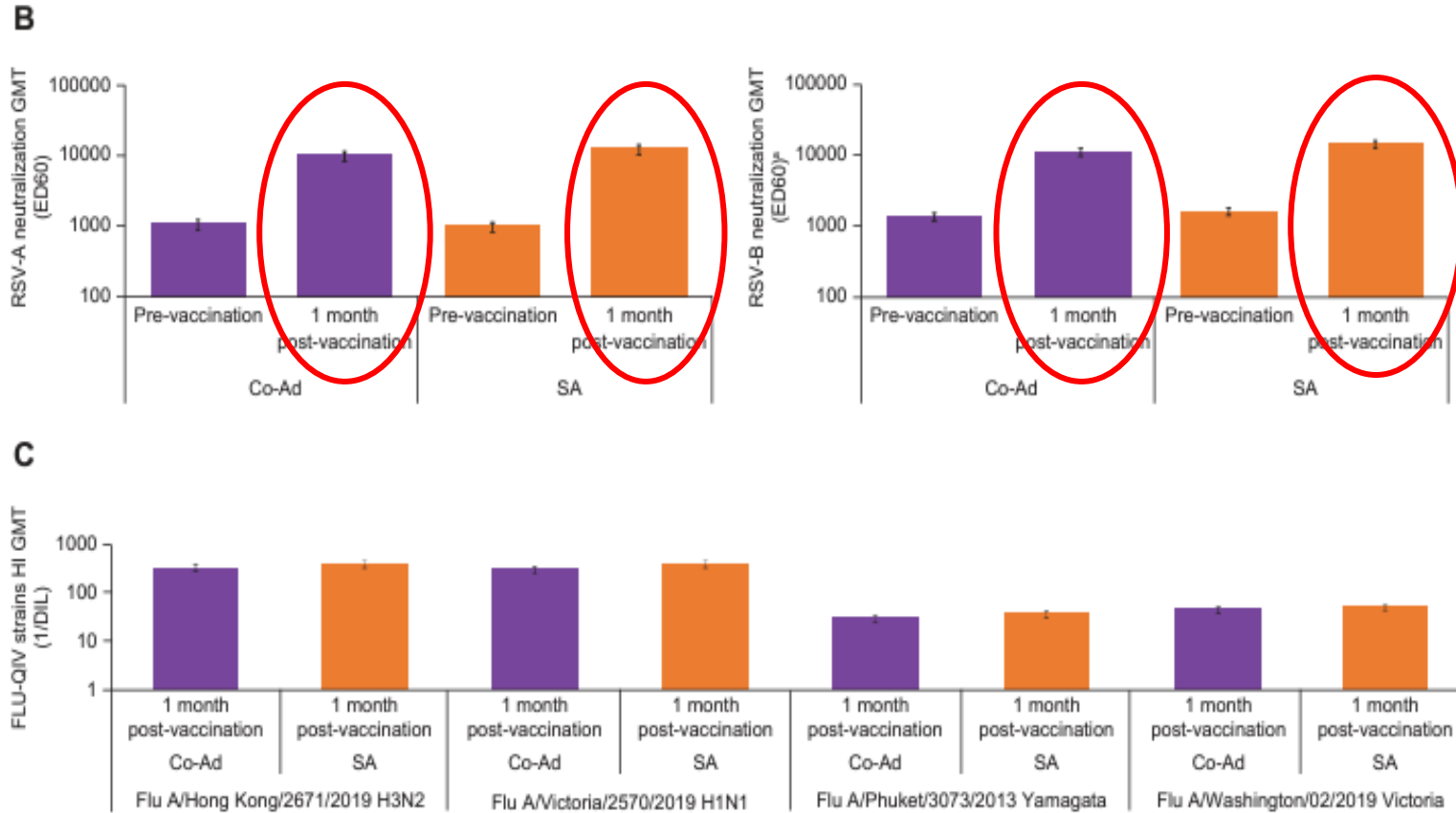


Figure 1. Study design. Abbreviations: AE, adverse event; BS, blood sample; Co-Ad, co-administration; RSV, respiratory syncytial virus; SA, sequential administration; SAE, serious adverse event.

İnflu+RSV aşısı birlikte verildiğinde veya ayrı verildiğinde... aşı etkinlikleri benzer



- Her iki grupta da bildirilen yan etkiler benzer
- RSVPreF3 OA ile FLU-QIV birlikte uygulanabilir
- Birlikte uygulama, kabul edilebilir bir güvenlik profiliyle iyi tolere edilmekte

İkinci Hedef Grup...İnfantlar

- İnfantların çoğu (%68) yaşamlarının ilk yılı RSV ile enfekte olur
- İnfantların ~ %98 ise ilk 2 yaşta enfekte
- RSV---ASYE
- İnfantların %2-3... Hastaneye yatar
- Hastaneye yatan çocukların %79'u <2 yaştan ve altta yatan hst ∅
- En yüksek hastaneye yatış oranı...hayatın ilk aylarında mg
- Artan yaş ile risk azalır



Gebeler

- RSVpreF aşısı ile aşılama

İnfantlar

- RSV monoklonal ab nirsevimab (Beyfortus) doğumdan sonra bir hf içinde bebeğe

İkinci Hedef Grup...infantlar



The NEW ENGLAND JOURNAL of MEDICINE

ESTABLISHED IN 1812

APRIL 20, 2023

VOL. 388 NO. 16

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

B. Kampmann, S.A. Madhi, I. Munjal, E.A.F. Simões, B.A. Pahud, C. Llapur, J. Baker, G. Pérez Marc, D. Radley,

MATISSE Çalışması

**FDA
31.08.2023**

**RSVpreF Aşı
Tek doz**

**Gebeliğin
32-36 Hf**

MATISSE: Gebelik Sırasında Aşılanmış Bireylerden Doğan Bebeklerde RSVpreF'in Etkinliğini ve Güvenliğini Değerlendirildi

Çift kör, Randomise, plasebo-kontrollü, Faz 3 Çalışması
Tıbbi müdahale gerektiren RSV ilişkili alt solunum yolu hastalığı 1 ve 2 yıl boyunca bebeklerde takip edildi

Her iki yarım küreden 18 ülkeden
7392 anne...randomize 1: 1
RSVpreF 120 µg veya plasebo



Gebeler ≤ 49 yaş
 ≥ 24 ile ≤ 36 gebelik haftaları arasında

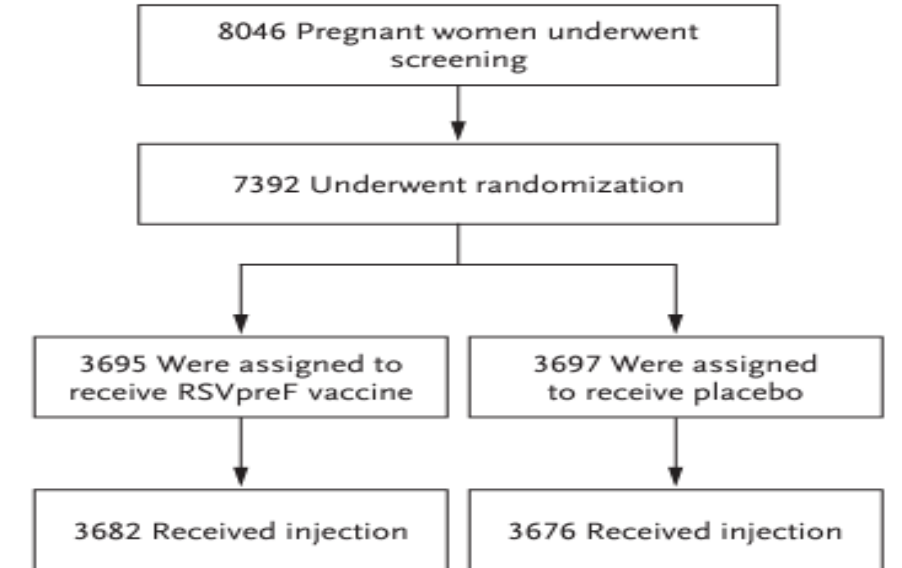


7128 infant kaydedildi

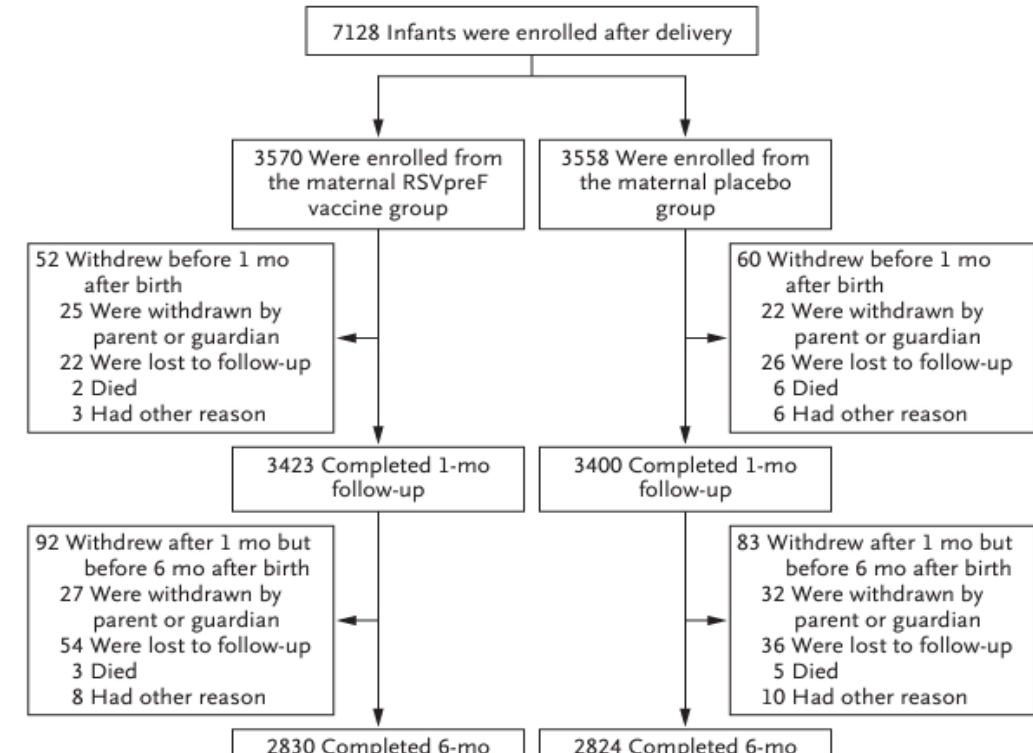
RSVpreF, respiratory syncytial virus prefusion F.

1. Munjal I. Presented at: [ACIP 2023](#); February 23, 2023; Atlanta, GA. 2. Kampmann B, et al. [N Engl J Med](#). 2023;388(16):1451-1464.

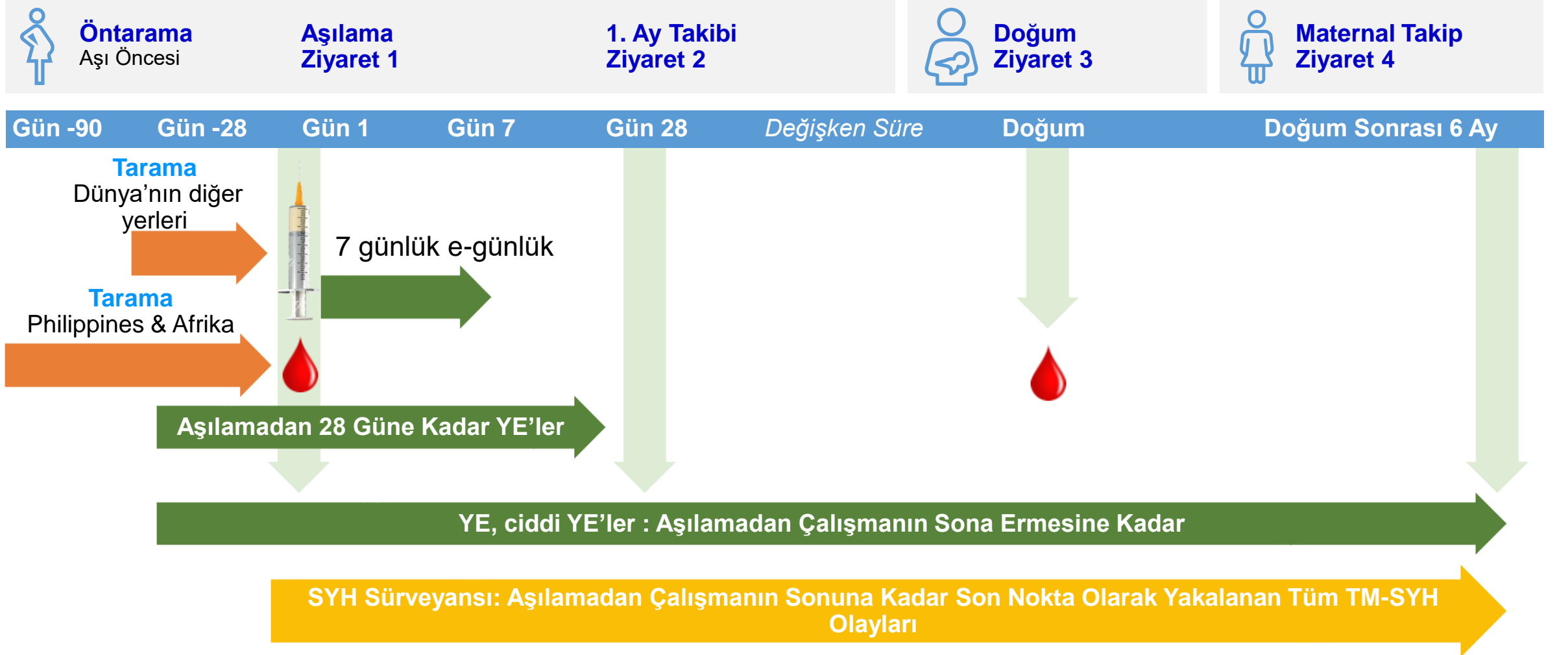
Participants



B Infant Participants



Maternal İmmünojenite ve Güvenlik Değerlendirme Zaman Çizelgesi



AE, adverse event; AESI, adverse event of special interest; MA-RTI, medically attended respiratory tract illness; ROW, rest of world; RTI, respiratory tract illness; SAE, serious adverse event.

^aScreening bloods and fetal anomaly ultrasound (if not standard of care). ^bFetal dating and dating ultrasounds (if not standard of care). ^cAESI (AE of special interest including preterm delivery and asymptomatic SARS-CoV-2 test positive).

^dMunjal I. Presented at: [ACIP 2023](#); February 23, 2023; Atlanta, GA.

Bebeklerde Etkinliği, İmmünojenite ve Güvenlik Değerlendirme Zaman Çizelgesi



Doğum ve Bebek SYH Sürveyans Süresi *

*Doğumdan 72 saat sonra başlangıç



Tüm bebekler için 12 aylık Takip



Çalışmanın ilk yılında doğan bebekler için 24 aylık takip

Ziyaret 1	Ziyaret 2	Ziyaret 3	Ziyaret 4	Ziyaret 5	Ziyaret 6
Doğum Günü 1	28 Gün Sonra	6 Ay	12 Ay	18 Ay	24 Ay



Kord Kanı

28 Gün boyunca
YE'ler

YE, ciddi YE'ler ve Yeni gelişen kronik tıbbi durumlar: Doğumdan Çalışmanın Sonuna Kadar

SYH Sürveyans (e-günlük)

**Anne ile haftalık temas / SYH saha ziyareti
+ TM-SYH için nazal swablar**

**Anneyle aylık temas /SYH hastaneye yatış ve şiddetli
ASYE, SYH ziyareti + nazal swablar gerektirir**

AE, adverse event; AESI, adverse event of special interest; LRTI, lower respiratory tract illness; MA-RTI, medically attended respiratory tract illness; NDCMC, newly diagnosed chronic medical condition; RTI, respiratory tract illness; SAE, serious adverse event.

Munjal I. Presented at: [ACIP 2023](#); February 23, 2023; Atlanta, GA.

Primer Etkinlik Sonlanım Kriterleri



Akut Solunum Yolu Hastalık semptomları için haftalık aktif sürveys
Semptomlar; nazal sürüntü ve ziyaret yapılmış



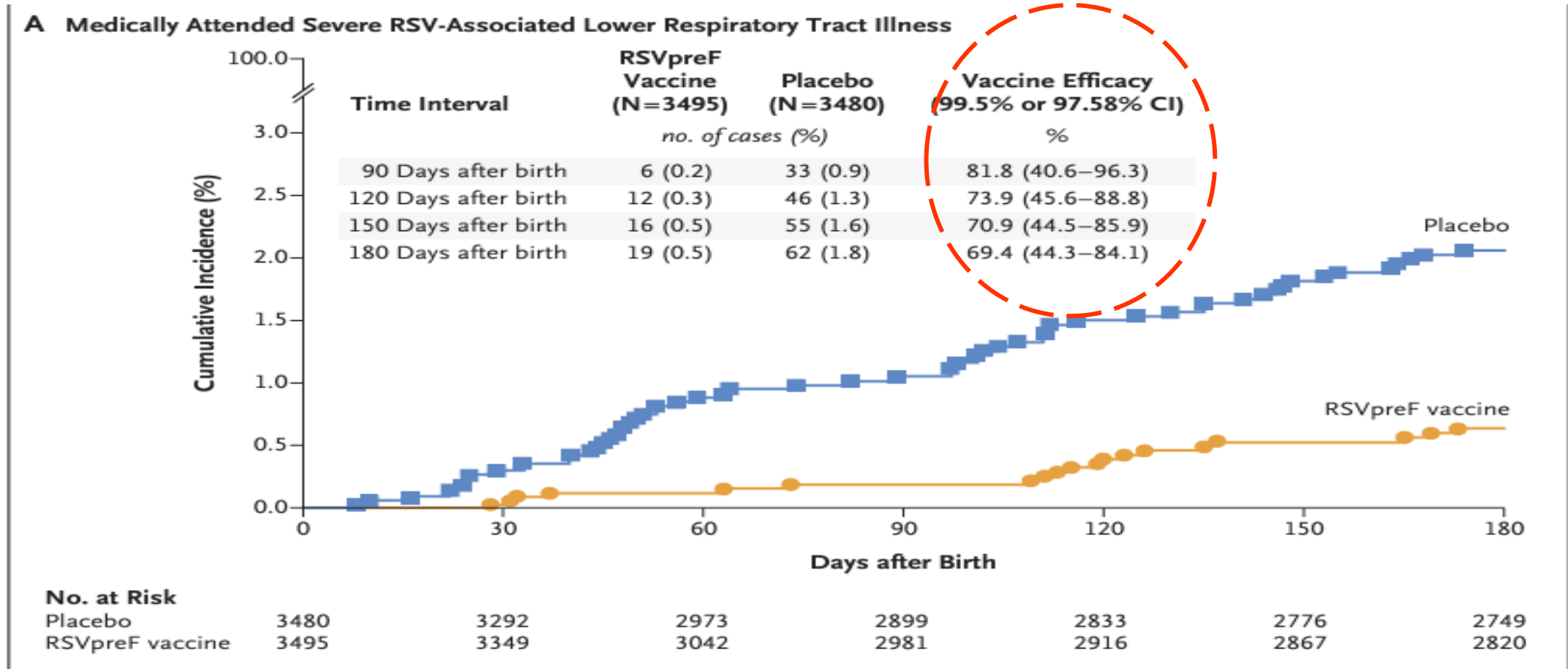
Primer Sonlanım Noktası	Kriterler
RSV ASYE	<p>Tıbbi müdahale gerektiren ve aşağıdaki kriterlerden ≥ 1'i:</p> <ul style="list-style-type: none">• Takipne (SS ≥ 60)• Oda havasında ölçülen periferik kapiller oksijen satürasyonu (SpO₂) $< 95\%$• Göğüs duvarında çekilmeler
Şiddetli RSV ASYE	<p>Tıbbi müdahale gerektiren ve aşağıdaki kriterlerden ≥ 1'i:</p> <ul style="list-style-type: none">• Takipne (SS ≥ 70)• Oda havasında ölçülen SpO₂ $< 93\%$• Yüksek akımlı nazal kanülle oksijen veya mekanik ventilasyon• 4 saatten fazla yoğun bakım ünitesinde kalış; tepkisiz / bilinçsiz



merkez
laboratuvarda
Pozitif
sonuçlanan
RT-PCR

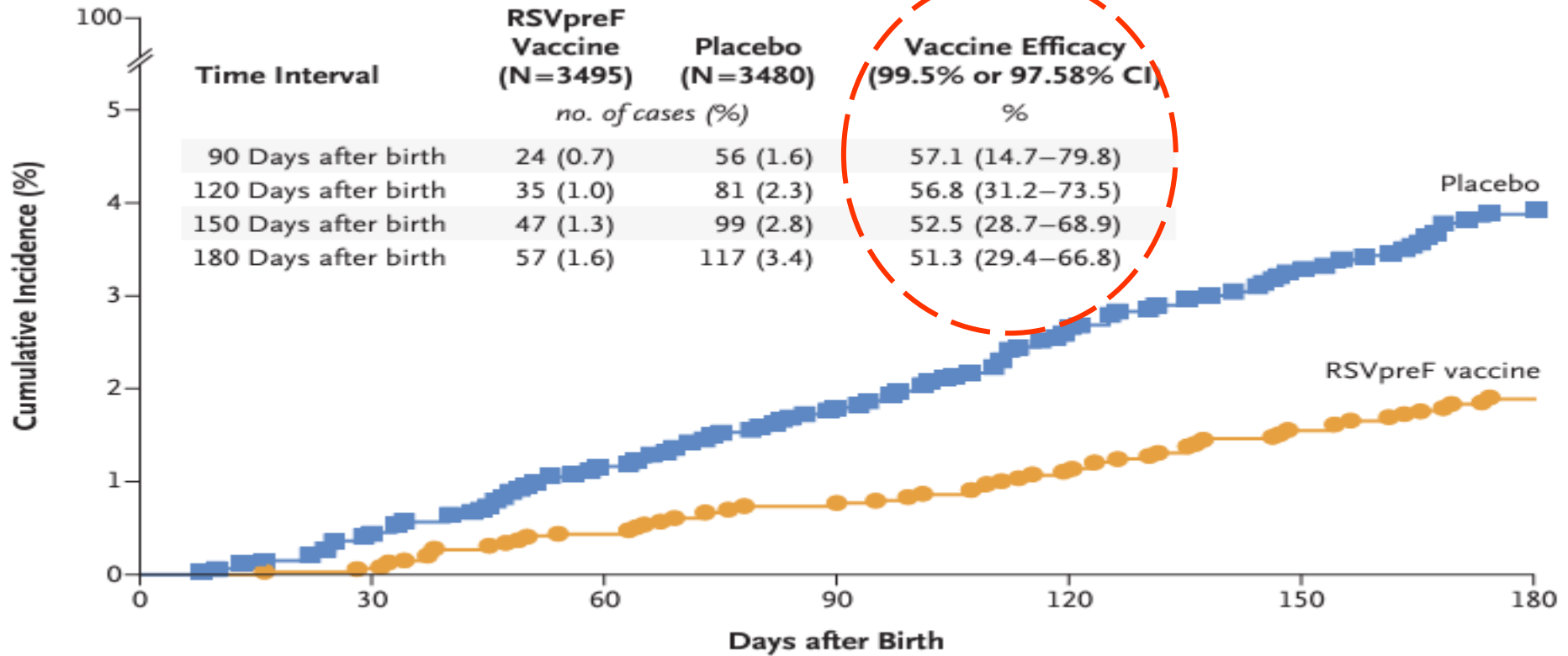
Tıbbi müdahale gerektiren: Bir sağlık kuruluşuna götürülen veya bir sağlık kuruluşu tarafından görülen bebek katılımcısı (örneğin, ayakta tedavi veya yatarak tedavi ziyareti, acil servis, acil bakım veya ev ziyareti)

Tıbbi Müdahale-ciddi RSV-ASYE...RSVpreF Etkinliği



Tıbbi Müdahale- RSV-ASYE...RSVpreF Etkinliği

B Medically Attended RSV-Associated Lower Respiratory Tract Illness



No. at Risk

Placebo	3480	3288	2964	2879	2804	2738	2700
RSVpreF vaccine	3495	3348	3035	2968	2898	2845	2792

İkincil Sonlanım Kriterleri

- Doğumdan sonraki 360 gün içinde meydana gelen,
- Tıbbi müdahale edilen RSV-ASYE
- RSV ilişkili hastaneye yatış
- Herhangi bir nedenden dolayı tıbbi müdahale edilen ASYE

Sekonder Sonlanım Kriterleri

Doğumdan sonraki 360 gün içinde ortaya çıkan RSV -TM-ASYE'ler başarı için istatistiksel kriterleri karşıladı (CI LB>0%)

Maternal aşı grubu (randomize olarak)^{1,2}

Zaman aralığı	RSVpreF 120 µg (N ^a =3495)	Placebo (N ^a =3480)	Aşı Etkinliği, ^b % (99.17% CI)
	Vaka sayısı (%)	Vaka sayısı (%)	
Doğumdan Sonra 210 gün	70 (2.0)	127 (3.6)	44.9 (17.9, 63.5)
Doğumdan Sonra 240 gün	76 (2.2)	133 (3.8)	42.9 (16.1, 61.6)
Doğumdan Sonra 270 gün	82 (2.3)	137 (3.9)	40.1 (13.0, 59.2)
Doğumdan Sonra 360 gün	92 (2.6)	156 (4.5)	41.0 (16.2, 58.9)

RSV'den 180 güne kadar hastaneye yatışlar başarı için istatistiksel kriterleri karşıladı (CI LB>0%)

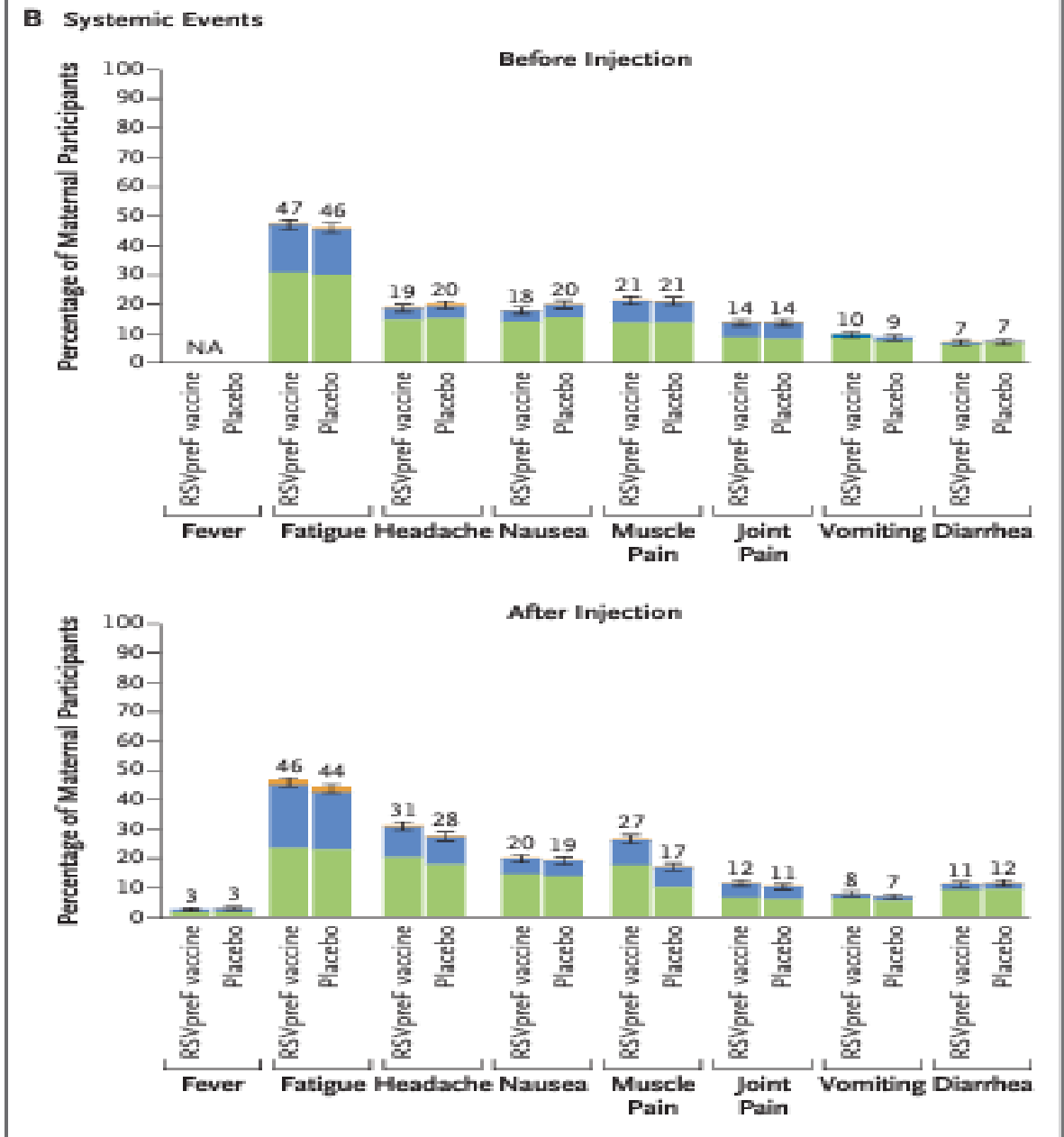
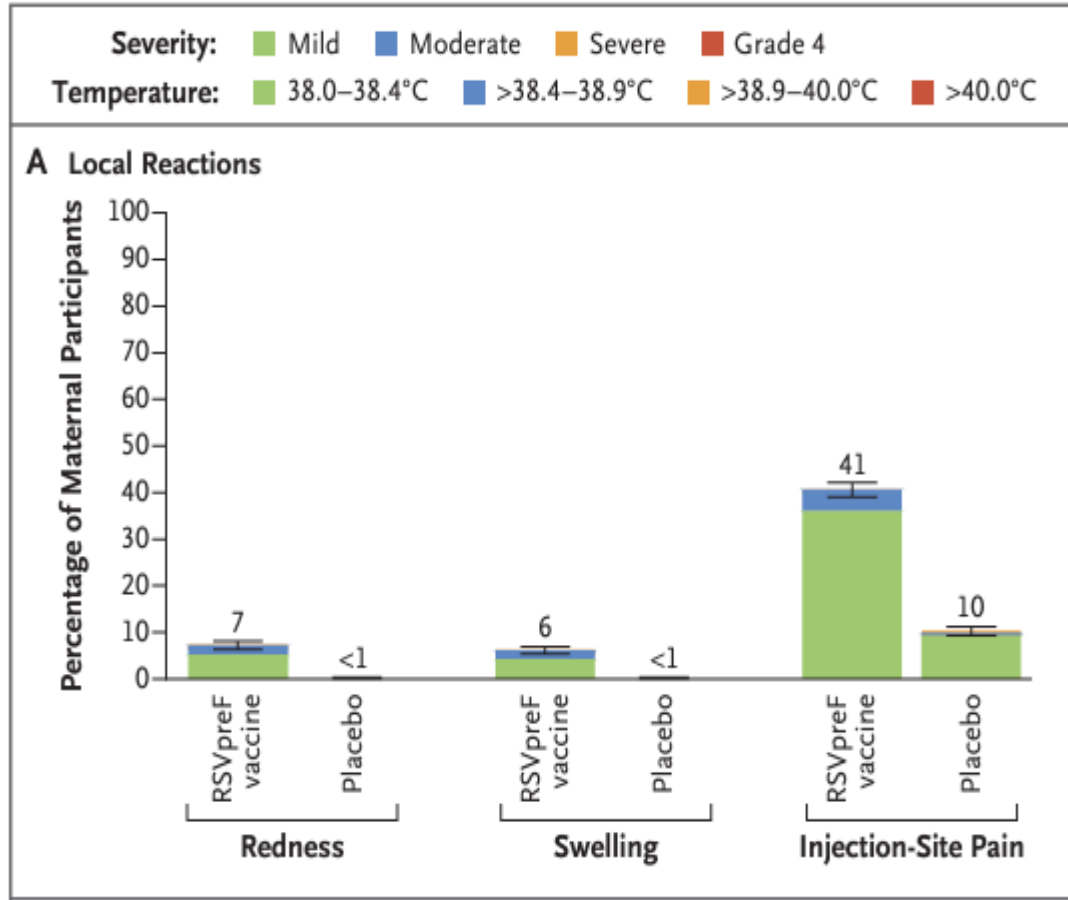
Doğumdan Sonra 90 gün	10 (0.3)	31 (0.9)	67.7 (15.9, 89.5)
Doğumdan Sonra 180 gün	19 (0.5)	44 (1.3)	56.8 (10.1, 80.7)
Doğumdan Sonra 360 gün	38 (1.1)	57 (1.6)	33.3 (-17.6, 62.9)

LB, lower bound; MA-LRTI, medically attended lower respiratory tract illness; RSV, respiratory syncytial virus; RSVpreF, respiratory syncytial virus prefusion F.

^an=number of participants (at risk) in the specified group. These values were used as the denominators for the percentage calculations.^{1,2} ^bVaccine efficacy was calculated as 1-(P/[1-P]), in which P is the number of cases in the RSVpreF group divided by the total number of cases. The CI was adjusted using Bonferroni procedure and accounting for the primary end points results.^{1,2}

1. Munjal I. Presented at: [ACIP 2023](#); February 23, 2023; Atlanta, GA. 2. Kampmann B, et al. Supplementary appendix. [N Engl J Med](#). 2023;388(16):1451-1464.

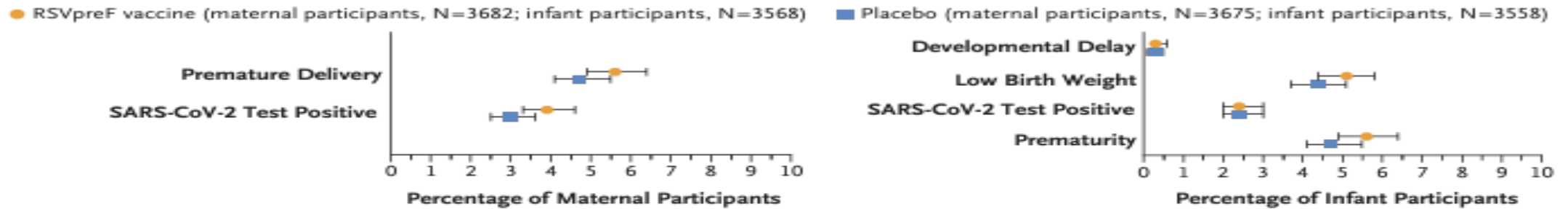
Aşılamadan Sonraki 7 Gün İçinde Anne Katılımcılarda Lokal ve Sistemik Reaksiyonlar (n=7357)



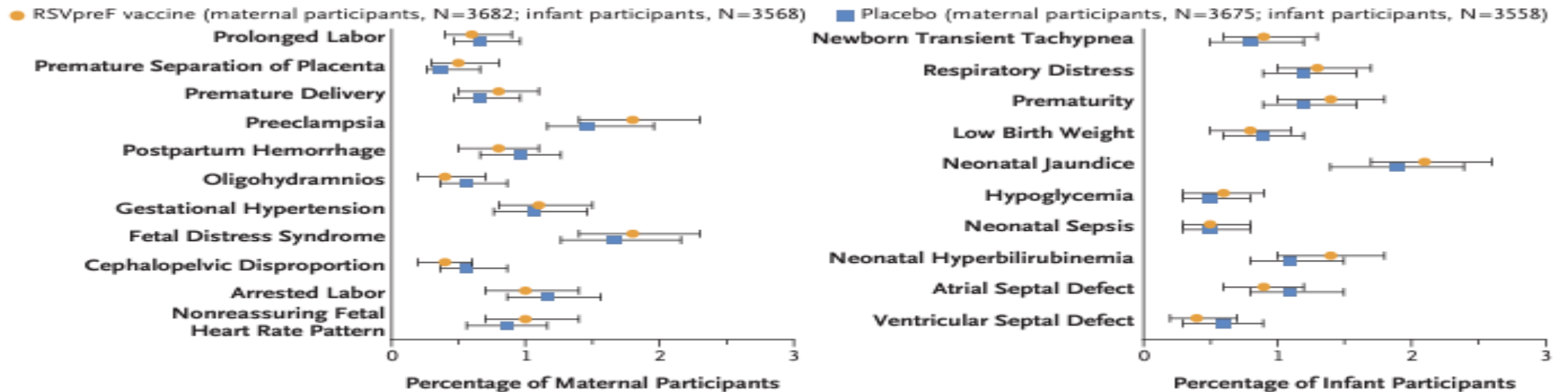
- Aşılama sonrası gebelerde sistemik bulgularda fark yok

Prematüre, düşük doğum ağırlığı veya gelişim geriliği oranı...
 Maternal ve İnfantlarda ciddi YE gelişimi... RSVpreF aşıli anneler ve placebo grup
 arasında benzerdi

B Adverse Events of Special Interest



C Serious Adverse Events



RSVpreF ile Maternal Aşılama, Küçük Bebeklerde RSV Hastalığını Önleme Potansiyeline Sahiptir



RSVpreF aşısı, anne ve yenidoğan için uygun güvenlik profiline sahiptir



RSVpreF ile maternal aşılama, yaşamın ilk 6 ayı boyunca bebeklerde RSV'ye bağlı ciddi TM-ASYE insidansını ve RSV'ye bağlı hastaneye yatış insidansını azaltmada etkilidir



RSVpreF (Abrysvo) aşısı hamilelerde zaman gözetilmeksizin tetanoz, difteri ve boğmaca (Tdap) ve influenza aşılı ile birlikte uygulanabilir.

Eş zamanlı uygulanabilir veya aşılar arasındaki herhangi bir zaman aralığında olabilir

Gebe Aşılmasında Cevabı Henüz Bilinmeyen Sorular?

- RSVpreF aşısı mı? RSV monoklonal ab? hangisinin koruyucu etkinliği yüksek?
 - Karşılaştırma çalışması yok
- Her gebelikte ek doz RSVpreF aşısı yapılmalı mı?
 - Ek doz güvenli mi?
 - Etkinliği var mı ?

RSV Prefusion F Protein–Based Maternal Vaccine — Preterm Birth and Other Outcomes

Published March 13, 2024 | N Engl J Med 2024;390:1009-1021 |

Authors: Ilse Dieussaert, I.R., Joon Hyung Kim, M.D., Sabine Luik, M.D., Claudia Seidl, M.Sc., Wenji Pu, Ph.D., Jens-Ulrich

RSVPreF3-Mat or placebo between 24 weeks 0 days and 34 weeks 0 days of gestation. The primary outcomes were any or severe medically assessed RSV-associated lower respiratory tract disease in infants from birth to 6 months of age and safety in infants from birth to 12 months of age. After the observation of a higher risk of preterm birth in the vaccine group than in the placebo group, enrollment and vaccination were stopped early, and exploratory analyses of the safety signal of preterm birth were performed.

Results: The analyses included 5328 pregnant women and 5233 infants; the target enrollment of approximately 5000 infants was stopped early because of a higher risk of preterm birth in the vaccine group than in the placebo group. Medically assessed RSV-associated lower respiratory tract disease occurred in 6.8% (237 of 3494) in the vaccine group (relative risk, 1.37; 95% confidence interval [CI], 1.08 to 1.74; P = 0.01); neonatal death occurred in 0.4% (13 of 3494) and 0.2% (3 of 1739), respectively (relative risk, 2.16; 95% CI, 0.62 to 7.56; P = 0.23), an imbalance probably attributable to the greater percentage of preterm births in the vaccine group. No other safety signal was observed.

Conclusions: The results of this trial, in which enrollment was stopped early because of safety concerns, suggest that the risks of any and severe medically assessed RSV-associated lower respiratory tract disease among infants were lower with the candidate maternal RSV vaccine than with placebo but that the risk of preterm birth was higher with the candidate vaccine. (Funded by GlaxoSmithKline Biologicals; ClinicalTrials.gov number, [NCT04605159](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT04605159)).

RSVPreF3 aşısının Erken Doğum Riski Yüksek olduğundan gebelerde onaylanmadı

- RSVPreF3 aşısı...Gebelerde
- RSV-TM-ASYE aşı etkinliği %65 (N:16/24 infant)
- RSV-TM-ciddi ASYE aşı etkinliği %69 (8/14 infant)
- Erken doğum riski yüksek
 - Aşı grb:%6.8 (237/3494)
 - Plasebo grb:%4.9 (86/1739)
 - RR:1.37
- Yenidoğan ölümü
 - Aşı grb: %0.4 (13/3494)
 - Plasebo: %0,2 (3/1739)
 - RR risk: 2.16

18-59 y Kr. Hst ve RSV-ASYE riski olan kişilerde RSV aşısının etkinliği var mı?

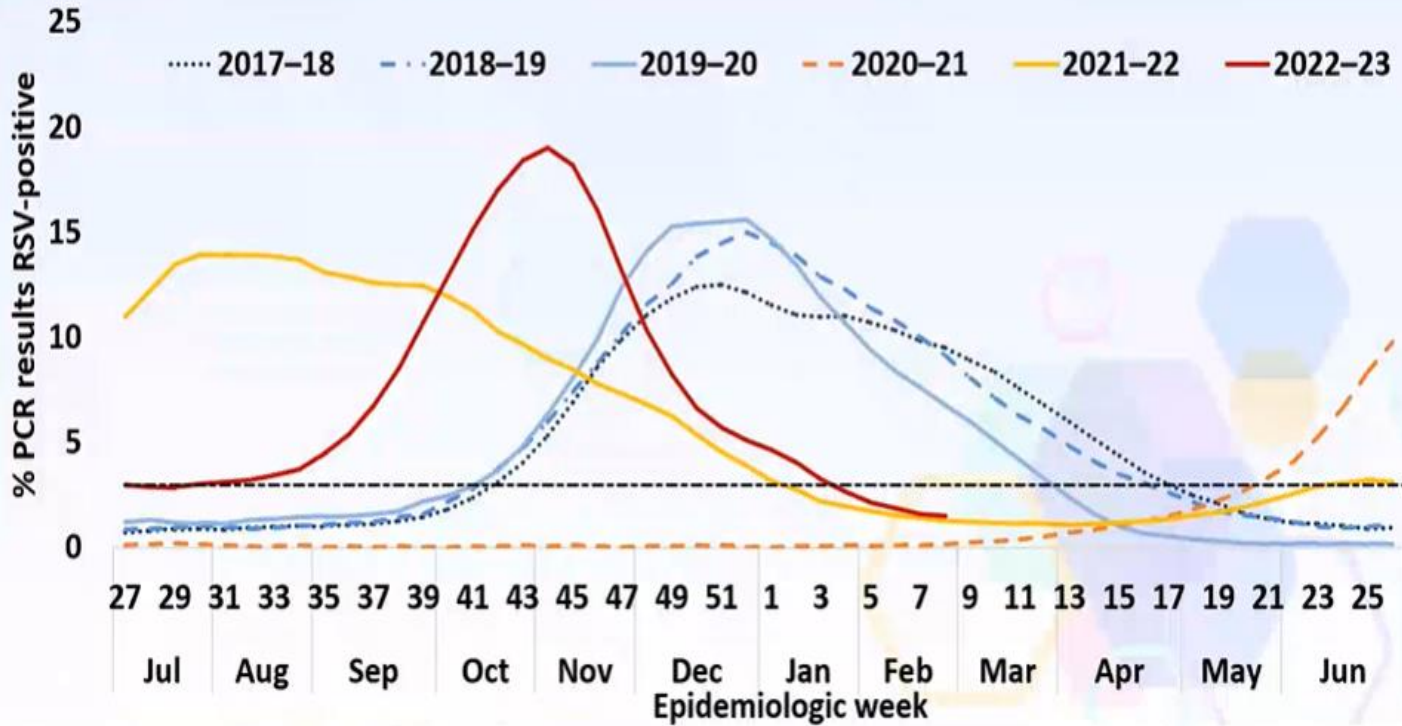
- **MONeT Çalışması** (Ciddi Hastalığın Yüksek Riski Altındaki Yetişkinlerde RSV Aşılama Çalışması)
- 18-49 y...%9.5
- 50-64 y...%24.3'u RSV-ASYE ile ilişkili kr hst (+)
- Faz 3, çd
- 18 -59 y
olan yet
araştırılır
- Grup A: 18-59 y, kronik hastalığı (+) 681 yetişkin, tek doz
- Grup B:> 60 y 200 yetişkin bir ay arayla iki doz RSVpreF

Aşı iyi tolere edilmiş
Aşının etkinliği non-inferior
(≥60 y yetişkinlere göre)

riski yüksek
güvenliği

Aşılama

Changes in seasonality of RSV transmission following SARS-CoV2 introduction— NREVSS¹, 2017–2023



- Günümüzde ≥ 60 yaş yetişkinler için yalnızca **tek doz RSV aşısı** önerilmektedir.
- Rapel doz? Yaşlı yetişkinler için gelecekte ek RSV aşı dozları almanın fayda sağlayıp sağlamayacağını belirlemek için çalışmalar devam etmektedir

Aşılanma Zamanı...Eylül-Ocak



**Yaz sonu-
sonbahar başı**

**Aşı mevcut
olduğu anda
RSV aşısını
önerin**

**Aşılanmamış uygun yetişkinlere RSV
sezonu boyunca aşı önerilmeye
devam edilmeli**

Sözün Özü...



- Her iki aşıda ≥ 60 yaş bireylerde RSV-ASYE karşı koruma sağlamakta
- İlk RSV sezonunda $> \% 80$ 'den etkili olduğu gösterilmiştir
- İnfluenza ve RSV aşuları eş zamanlı yapılabilir
- Farklı zamanlarda yaptırmak tercih edilirse aşular arasında minimum bekleme süresi yoktur
- İnfantları (0-6 ay) TM-ASYE korumak için gebelere 32-36 hf tek doz RSVpreF aşısı güvenle yapılabilir



Teşekkürler