

## AReSVi-006

In der zulassungsrelevanten Phase-III-Studie AReSVi-006 konnte gezeigt werden, dass eine aktive Immunisierung durch ein rekombinantes Protein-F-Antigen in der Präfusionskonformation (RSVPreF3) und dem Adjuvanz AS01<sub>E</sub> bei älteren Erwachsenen  $\geq 60$  Jahren eine hohe Wirksamkeit bei der Prävention von RSV verursachten Erkrankungen der unteren Atemwege besitzt.<sup>1,2</sup> Dies galt besonders für Teilnehmer<sup>a</sup> mit chronischen Grunderkrankungen wie COPD, Asthma, Herzerkrankungen und Diabetes. Dabei war der Impfstoff gleichzeitig gut verträglich.

## Rationale

Eine Infektion mit dem Respiratorischen Synzytial-Virus (RSV) verläuft bei den meisten Erwachsenen symptomlos oder als unkomplizierte Infektion der oberen Atemwege. Vor allem bei älteren Erwachsenen<sup>b</sup> kann die Infektion auch zu schweren Verläufen bis hin zu schweren beatmungspflichtigen Erkrankungen der unteren Atemwege oder sogar dem Tod führen.<sup>3</sup> Eine Therapie existiert derzeit nicht, und RSV gehörte lange Zeit zu den wenigen bedeutenden Atemwegsviren, für die keine aktive Immunisierung vorlag.<sup>4</sup> Deshalb hatte die Entwicklung eines RSV-Impfstoffs bis jetzt einen hohen medizinischen Stellenwert.

In der zulassungsrelevanten und randomisierten, placebokontrollierten, prospektiven, beobachterverblindeten sowie multizentrischen Phase-III-Studie AReSVi-006 (**A**dult **R**espiratory **S**yncytial **V**irus) wurde daher die Wirksamkeit einer Einzeldosis des neuen adjuvantierten RSV-Impfstoffs *Arexvy* bei älteren Erwachsenen untersucht.<sup>1</sup>

## Studiendesign

24.966 Studienteilnehmer wurden vor Beginn der RSV-Saison auf zwei Studienarme mit dem GSK-Impfstoff RSVPreF3 OA (enthält 120  $\mu$ g des RSVPreF3-Antigens und das Adjuvanz AS01<sub>E</sub>) oder Placebo randomisiert. Die Probanden wurden ab dem 1. Mai 2021 eingeschlossen und erhielten eine einmalige Injektion des Impfstoffs oder Placebo in den M. deltoideus. Ab dem Zeitpunkt der Injektion sollten die Patienten die Studienleitung kontaktieren, sobald sie mindestens zwei der vorgegebenen Symptome bzw. Anzeichen einer akuten Atemwegsinfektion (acute respiratory infection, ARI) oder einer Erkrankung der unteren Atemwege (lower respiratory tract disease, LRTD) bemerkten:

- ARI war definiert durch  $\geq 2$  Symptome/Anzeichen<sup>c</sup> der Atemwege für  $\geq 24$  Stunden ODER jeweils  $\geq 1$  Anzeichen der Atemwege und der systemischen Symptome für  $\geq 24$  Stunden.
- LRTD war definiert durch  $\geq 2$  Symptome/Anzeichen<sup>d</sup> der unteren Atemwege für  $\geq 24$  Stunden einschließlich  $\geq 1$  Zeichen der unteren Atemwege ODER  $\geq 3$  Symptome der unteren Atemwege für  $\geq 24$  Stunden.
- Eine schwere LRTD war definiert durch  $\geq 2$  Anzeichen der unteren Atemwege, ODER wenn sie vom Prüfarzt als „schwer“ eingestuft wurde, oder durch die Notwendigkeit einer zusätzlichen unterstützenden<sup>e</sup> Therapie.

Zusätzlich kontaktierten die Studienzentren die Teilnehmer alle 14 Tage während bzw. monatlich außerhalb der RSV-Saison, die auf der nördlichen Erdhalbkugel auf die Zeitspanne zwischen dem 1. Oktober und 30. April definiert wurde.

Bestätigte Fälle von RSV wurden mittels Nasenrachenabstrich und anschließender quantitativer Reverser-Transkriptase-Polymerase-Kettenreaktion (qRT-PCR) nachgewiesen. Alle LRTD-Meldungen wurden durch ein externes Experten-Komitee adjudiziert.

Als primärer Endpunkt der Studie wurde die Bewertung der Wirksamkeit einer Einzeldosis des RSV-Impfstoffs zur Prävention einer RSV-assoziierten LRTD bei Erwachsenen im Alter von 60 Jahren oder älter festgelegt. Sekundäre Endpunkte zur Wirksamkeit verglichen das Auftreten einer RSV-assoziierten LRTD in Abhängigkeit vom Lebensalter, den Grunderkrankungen der Teilnehmer, vom RSV-Subtyp oder dem LRTD-Schweregrad sowie das Auftreten einer ARI. Weitere sekundäre Endpunkte zur Sicherheit

untersuchten die Immunogenität des Impfstoffs (d. h. die Art und Stärke seiner Immunreaktionen) und seine Reaktogenität.

## Studienteilnehmer

Die Teilnehmer mussten mindestens 60 Jahre alt sein und zum Zeitpunkt des Studieneinschlusses einen medizinisch stabilen Zustand aufweisen. Nicht zugelassen wurden immunsupprimierte oder immundefiziente Patienten z. B. infolge von Krebs oder AIDS oder aufgrund einer entsprechenden Therapie z. B. von Autoimmunerkrankungen oder nach Organtransplantationen. Ausgeschlossen wurden weiterhin Patienten mit neurologischen Grunderkrankungen, während Teilnehmer mit stabilen chronischen respiratorischen, kardiologischen und endokrin-metabolischen Grunderkrankungen an der Studie teilnehmen durften (COPD, Asthma, chronische Atemwegs-/Lungenerkrankung, Diabetes Typ 1 oder Typ 2, kongestive Herzinsuffizienz, fortgeschrittene Leber- oder Nierenerkrankungen)

## Ergebnisse zur Wirksamkeit

Bei insgesamt 47 Studienteilnehmern (7/12.466 im Impfstoffarm und 40/12.494 im Placebo-Arm) und einer medianen Nachbeobachtungszeit von 6,7 Monaten wurde eine RT-PCR-bestätigte RSV-assoziierte LRTD ermittelt. Daraus wurde eine **Wirksamkeit des Impfstoffs von 82,6 %** (96,95%Konfidenzintervall (KI) 57,9 – 94,1) berechnet, siehe Tab. 1<sup>1</sup>. Die aktive Immunisierung reduziert damit das Risiko für eine RSV-bedingte LRTD gegenüber Placebo deutlich – **der primäre Endpunkt wurde damit erreicht**.

Endpunkt	RSVPreF3/AS01 <sub>E</sub>	Placebo	Wirksamkeit (KI) <sup>1</sup>
<b>LRTD</b>			
Gesamt	7/12.466	40/12.494	82,6 % (57,9 % – 94,1 %)
Schwere LRTD	1/12.466	17/12.494	94,1 % (62,4 % – 99,9 %)
60-69 Jahre	4/6.963	21/6.979	81,0 % (43,6 % – 95,3 %)
70-79 Jahre	1/4.487	16/4.487	93,8 % (60,2 % – 99,9 %)
≥ 1 GE	1/4.937	18/4.861	94,6 % (65,9 % – 99,9 %)
<b>ARI</b>			
Gesamt	27/12.466	95/12.494	71,7 % (56,2 % – 82,3 %)

Tab. 1: Zusammenfassung der Wirksamkeit des einmal verabreichten Impfstoffs RSVPreF3 OA vs. Placebo; mod. nach Papi et al.<sup>1</sup> Für den primären Endpunkt wurde ein 96,95%-Konfidenzintervall berechnet, für alle anderen Endpunkte ein 95%-Konfidenzintervall. ARI, acute respiratory infection/akute Atemwegsinfektionen; GE, Grunderkrankung; KI, Konfidenzintervall; LRTD, lower respiratory tract disease/Erkrankungen der unteren Atemwege.

Auch bei den sekundären Endpunkten zeigte sich die hohe Wirksamkeit des neuen Impfstoffs. So **sank durch die aktive Impfung das Risiko für einen schweren LRTD-Verlauf um 94,1 %** (95%KI 62,4 – 99,9). Zudem sank die RSV-assoziierte ARI-Inzidenz in der geimpften Gruppe gegenüber Placebo um 71,7 %. Sowohl die LRTD- wie auch die ARI-Reduktion waren weitgehend unabhängig vom RSV-Subtyp. Patienten zwischen 70 und 79 Jahren besaßen einen höheren Schutz als Patienten zwischen 60 und 69 Jahren. Die Wirksamkeit bei Teilnehmern im Alter von 80 Jahren und älter kann aufgrund der geringen Gesamtzahl der aufgetretenen Fälle (5 Fälle) nicht abschließend bewertet werden.<sup>2</sup>

Einen besonderen Schutz liefert die Impfung für Patienten mit ≥1 vorbestehenden Grunderkrankungen (siehe oben). **Gegenüber dem Placeboarm sank das Risiko einer RSV-LRTD bei Patienten mit mindestens einer dieser Vorerkrankungen um 94,6 %**.

Für diese Impfung wurde durch eine Titerbestimmung der neutralisierenden RSV-A und RSV-B Antikörper einen Monat nach der Injektion eine **hohe Immunogenität nachgewiesen**. Dabei erhöhte sich nicht nur der RSVPreF3-spezifische IgG-Antikörpertiter in diesem Zeitraum um den Faktor 13,1, auch die Titer für neutralisierende Antikörper gegen RSV-A bzw. RSV-B nahmen um den Faktor 10,2 bzw. 8,6 zu.

### Ergebnisse zur Verträglichkeit

**Die Häufigkeit von schweren unerwünschten Ereignissen bzw. möglicherweise immunvermittelten Ereignissen war in beiden Gruppen ähnlich gering.** Im RSVPreF3-Arm traten im Beobachtungszeitraum (bis zu 4 Tage nach der Injektion) gegenüber Placebo häufiger Impfreaktionen auf, wie lokale Reaktionen an der Einstichstelle (vor allem Schmerzen, sowie Schwellungen und Rötungen) und systemische Reaktionen (vor allem Abgeschlagenheit sowie Kopf- und Muskelschmerzen). Die meisten Impfreaktionen waren mild bis moderat und klangen innerhalb von 1-2 Tagen wieder ab.

### Fazit und Ausblick

Die Daten der Phase-III-Studie AReSVi-006 belegen die Vorteile einer aktiven Immunisierung durch den neuen adjuvantierten Impfstoff RSV-PreF3 OA bezüglich Wirksamkeit und Sicherheit. Nicht zuletzt auf Basis dieser Studie erfolgte mittlerweile die Zulassung für *Arexvy*. Der Impfstoff ist indiziert zur aktiven Immunisierung von Erwachsenen im Alter von 60 Jahren und älter zur Prävention von durch das Respiratorische Synzytial-Virus verursachten Erkrankungen der unteren Atemwege.<sup>4</sup>

AReSVi-006 wird über zwei weitere RSV-Saisons fortgesetzt. Nach Beendigung der ersten Saison bleibt der Placebo-Arm weiterhin unverändert, während die Teilnehmer im Impfstoffarm entweder eine Dosis Placebo oder eine Auffrischungsimpfung erhalten. Aus den daraus gewonnenen Daten soll die Impfstoffwirksamkeit über mehrere Saisons und der Zeitpunkt für eine Auffrischungsimpfung bestimmt werden.

<sup>a</sup> Gendergerechte Sprache: Dieser Text schließt prinzipiell alle Geschlechter mit ein. Zur besseren Lesbarkeit wird jedoch nur eine Geschlechtsform verwendet – welche das ist, liegt im Ermessen derjenigen, die den Text verfasst haben.

<sup>b</sup> Wenn nicht anders beschrieben, schließt der Begriff „ältere Erwachsene“ im Folgenden Personen ein, die 60 Jahre oder älter sind.

<sup>c</sup> ARI-Symptome: Schnupfen, neu aufgetretener oder verschlechterter Husten mit Auswurf, neu aufgetretener oder verschlechterter Husten, neu aufgetretene oder verschlechterte Dyspnoe (Kurzatmigkeit). ARI-Anzeichen: neu aufgetretenes oder verschlechtertes Giemen, Lungenrasseln/Rasselgeräusche, Atemfrequenz  $\geq 20$  Atemzüge/min., niedrige oder verminderte Sauerstoffsättigung ( $O_2$ -Sättigung  $< 95\%$  oder  $\leq 90\%$  bei einem Ausgangswert von  $< 95\%$ ) oder Notwendigkeit von Sauerstoff-Supplementierung. Systemische Symptome: Fieber, Müdigkeit, körperliche Schmerzen, Kopfschmerzen, verminderter Appetit.

<sup>d</sup> LRTD-Symptome: neu aufgetretener oder verschlechterter Husten mit Auswurf, neu aufgetretener oder verschlechterter Husten, neu aufgetretene oder verschlechterte Dyspnoe (Kurzatmigkeit), Halsentzündung. LRTD-Anzeichen: neu aufgetretenes oder verschlechtertes Giemen, Lungenrasseln/Rasselgeräusche, Atemfrequenz  $\geq 20$  Atemzüge/min., niedrige oder verminderte Sauerstoffsättigung ( $O_2$ -Sättigung  $< 95\%$  oder  $\leq 90\%$  bei einem Ausgangswert von  $< 95\%$ ) oder Notwendigkeit von Sauerstoff-Supplementierung.

<sup>e</sup> Sauerstoff-Supplementierung, Überdrucktherapie der Atemwege oder andere Arten der mechanischen Beatmung.

### Referenzen

<sup>1</sup> Papi A et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Eng J Med.* 2023;388(7):595-608.

<sup>2</sup> Fachinformation *Arexvy*, aktueller Stand.

<sup>3</sup> Robert-Koch-Institut. RKI-Ratgeber: Respiratorische Synzytial-Virus-Infektionen (RSV). Erstveröffentlichung im Epidemiologischen Bulletin 03/2004, aktualisierte Fassung vom Mai 2011. Letzte Aktualisierung der Abschnitte „Gesetzliche Grundlage“ und „Beratung und Spezialdiagnostik“ vom Februar 2018. [https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber\\_RSV.html](https://www.rki.de/DE/Content/Infekt/EpidBull/Merkblaetter/Ratgeber_RSV.html) (zuletzt abgerufen am: 02.06.2023).

<sup>4</sup> Verband für Arzneimittelforschung (vfa). In Entwicklung: Impfstoffe und anderer Schutz vor RSV 2023.  
<https://www.vfa.de/de/arzneimittel-forschung/impfen/schutz-vor-rsv> (abgerufen am: 02.06.2023).