

Folia Pharmacotherapeutica januari 2024

Tweede RSV-vaccin: werkzaamheid en veiligheid bij 60-plussers

Een **tweede vaccin tegen respiratoir syncytieel virus (RSV)** is sinds 10 januari 2024 beschikbaar in België: **Abrysvo®** (hoofdstuk 12.1.1.17.). Abrysvo® werd in juni 2023 vergund op Europees niveau via een versnelde evaluatieprocedure (News EMA, 21/7/2023 en EPAR Abrysvo®). Een eerste RSV-vaccin, Arexvy®, werd gecommercialiseerd in augustus 2023 [zie Nieuwigheden geneesmiddelen in Folia augustus 2023].

Indicaties Abrysvo®:

- Abrysvo® heeft - net zoals Arexvy® - als indicatie **de actieve immunisatie van volwassenen \geq 60 jaar** ter preventie van RSV-gerelateerde lage-luchtwegaandoeningen. **In dit artikel bespreken we de gegevens over werkzaamheid en veiligheid van Abrysvo® bij volwassenen \geq 60 jaar.**
- Abrysvo® heeft daarenboven als indicatie **de passieve bescherming van zuigelingen tot en met 6 maand oud** tegen RSV-gerelateerde lage-luchtwegaandoeningen **door vaccinatie van de moeder tijdens de zwangerschap (tussen week 24 en 36 van de zwangerschap)**. Arexvy® heeft deze indicatie niet. De werkzaamheid en veiligheid van Abrysvo® ter bescherming van de zuigeling wordt in een apart artikel besproken: zie "Passieve bescherming tegen RSV van de zuigeling door vaccinatie van de moeder" [Folia januari 2024].

Het **vaccinatieschema** voor Abrysvo® bestaat uit 1 injectie intramusculair (musculus deltoideus). De noodzaak van een herhalingsinenting is niet vastgesteld.

De **kostprijs** van Abrysvo® bedraagt **€ 185,10 voor 1 injectie**. De RSV-vaccins worden **niet terugbetaald** (situatie op 10/01/2024).

De Renoir-studie: gerandomiseerde studie over Abrysvo® bij volwassenen \geq 60 jaar

De vergunning van Abrysvo® voor volwassenen \geq 60 jaar is vooral gebaseerd op een gerandomiseerde, placebo-gecontroleerde studie bij \pm 34 000 volwassenen in 7 landen (Renoir-studie, NEJM april 2023^{1,2}). Het gaat om een analyse over 1 RSV-seizoen. De studie onderzoekt verder de bescherming van 1 dosis van het vaccin over een 2^{de} RSV seizoen, maar die resultaten zijn nog niet gepubliceerd (situatie op 10/1/2024). In het kort over deze studie:

- **Geïnccludeerde personen:** 34 284 personen van 60 jaar en ouder (gemiddeld 68,3 jaar; ongeveer 5,5 % \geq 80 jaar). 51,5% van de personen in de vaccin- en in de placebogroep hadden aandoeningen met verhoogd risico van ernstige RSV-infectie (bv. COPD, hartfalen, diabetes).
- **Waren onder andere uitgesloten:** immuungecompromitteerde personen, personen met ernstige of niet-stabiele medische aandoeningen.
- **Vaccinatieschema:** 1 injectie intramusculair.

Werkzaamheid

Werkzaamheid werd gemeten vanaf 14 dagen na de injectie, met een mediane follow-up van 7 maanden.

- **Primaire eindpunten:**
 - **Eerste episode van PCR-bevestigde RSV-gerelateerde lage-luchtweg-aandoening met minstens 2 tekenen of symptomen** (zie "+ meer info"): 11 gevallen in de RSV-vaccingroep (n=13.273) versus 33 gevallen in de placebogroep (n=13.122). Dit komt neer op een bescherming van **66,7%** [96,66%-BI van 28,8 tot 85,8]. *Geneesmiddelenbulletin* berekende een **Number Needed to Vaccinate** (NNV, zie "+ meer info") van **598** over 7 maanden.
 - **Eerste episode van PCR-bevestigde RSV-gerelateerde lage-luchtweg-aandoening met minstens 3 tekenen of symptomen** (wijzend op een ernstiger ziektebeeld, zie "+ meer info"): 2 gevallen versus 14 gevallen. Dit komt neer op een bescherming van **85,7%** [96,66%-BI van 32,0 tot 98,7]. *Geneesmiddelenbulletin* berekende een **NNV van 1.086** over 7 maanden.

- “tekenen of symptomen” werden gedefinieerd als hoest, wheezing, sputum, dyspnoe of tachypneu, gedurende ≥ 24 uur.
- De Number Needed to Vaccinate wordt berekend als 1/absolute risicoreductie. Nadeel van de NNV is dat de uitkomst kan afwijken van de werkelijke situatie, omdat bij de berekening alleen het directe effect en niet de indirecte effecten (zoals eventuele groepsimmunitet), worden meegenomen³.

- **Secundair eindpunt: eerste episode van PCR-bevestigde RSV-gerelateerde acute luchtweginfectie:**

- 22 gevallen versus 58 gevallen. Dit komt neer op een bescherming van 62,1% [95%-BI van 37,1 tot 77,9].
- “acute luchtweginfectie” werd gedefinieerd als minstens 1 van volgende symptomen: keelpijn, hoest, neuscongestie, wheezing, sputum of dyspnoe (nieuw optredend of verergerd).

- Er was bescherming tegen PCR-bevestigde RSV-gerelateerde lage-luchtweg-aandoeningen in vooraf gespecificeerde subgroepen (in functie van leeftijd, van RSV-subtype, van aanwezigheid van risicofactoren), maar de betrouwbaarheidsintervallen waren soms zeer breed en bereikten niet altijd de grens van de statistische significantie. Het geringe aantal gevallen in de groepen kan dit mogelijk verklaren. Ook laat de studie geen uitspraak toe over effect op hospitalisatie of overlijden.

Veiligheid

De resultaten zijn gebaseerd op een analyse bij een subgroep van 7.169 patiënten.

- **Lokale reacties (RSV-vaccin versus placebo):** pijn ter hoogte van de injectieplaats was meest frequent: 11% (versus 6%). Andere reacties: erytheem (3% versus 1%) en zwelling (2% versus <1%).
- **Systemische reacties (RSV-vaccin versus placebo):** moeheid was meest frequent: 16% (versus 14%). Andere reacties: hoofdpijn (13% versus 12%), spierpijn (10% versus 8%), gewrichtspijn (8% versus 7%), diarree (6% versus 5%), nausea (3% versus 4%), koorts (1% versus 1%).
- Deze lokale en systemische reacties waren meestal mild tot matig ernstig, traden op binnen de 2 tot 4 dagen, en verdwenen na 1 à 2 dagen.
- In de RSV-vaccingroep waren er **3 ernstige ongewenste events** die door de onderzoekers causaal werden gerelateerd aan het vaccin: 1 geval van een vertraagde allergische reactie (7 u na de vaccinatie), 1 geval van Guillain-Barré-syndroom en 1 geval van Miller-Fisher-syndroom (zeldzame variant van het Guillain-Barré-syndroom).

Enkele commentaren van het BCFI over vaccinatie tegen RSV van ouderen

- **Zowel voor Arexvy® als voor Abrysvo® is een statistisch significante werkzaamheid aangetoond voor de preventie van RSV-gerelateerde aandoeningen bij ouderen boven de 60 jaar.** De Numbers Needed to Vaccinate voor de primaire eindpunten in de studies variëren van 378 over 589 tot 1.086. Omdat de studies zijn uitgevoerd tijdens de COVID-pandemie, met een lage circulatie van het RSV-virus, zijn de gevonden incidentiecijfers lager dan gebruikelijk en de Numbers Needed to Vaccinate hoog. Het is op dit ogenblik onduidelijk wat de bescherming van het vaccin is onder omstandigheden met een normale incidentie van RSV-infecties.
- **De twee RSV-vaccins zijn niet direct met elkaar vergeleken.** Indirecte vergelijking is moeilijk omdat de eindpunten in de fase 3-studies verschillend zijn gedefinieerd. Er kan dus geen uitspraak gedaan worden over eventuele verschillen in werkzaamheid of veiligheid. Arexvy® bevat een adjuvans wat mogelijk verklaart waarom lokale reacties en systemische reacties kort na vaccinatie frequenter waren met Arexvy® dan met Abrysvo®.
- **Zoals in detail besproken in de Folia van oktober 2023** stelt de **Hoge Gezondheidsraad** (Advies 9725, september 2023) dat RSV-vaccinatie **op individuele basis kan aangeboden worden aan patiënten > 60 jaar met minstens één risicofactor voor ernstige RSV-ziekte** (o.a. chronische longaandoening, chronisch hartfalen, immuundeficiëntie). Als voorkeursmaanden voor de vaccinatie vermeldt de HGR september en oktober. Een prospectieve cohortstudie in verschillende Europese landen (waaronder

België) toont dat bij gezonde, zelfstandig wonende ouderen boven de 60 jaar RSV-infecties in het algemeen een mild beloop kennen⁴.

- **Zoals in detail besproken in de Folia van oktober 2023** blijven **belangrijke vragen** over RSV-vaccinatie bij ouderen op dit ogenblik onbeantwoord:
 - Gegevens over **bescherming bij de personen met het hoogste risico van ernstige RSV-ziekte** (kwetsbare ouderen, immuungedeprimeerden, personen die in een zorgcentrum leven) ontbreken of zijn zeer schaars.
 - De beschikbare gegevens laten **geen uitspraak toe over het effect van vaccinatie op hospitalisatie of overlijden**.
 - **Verdere follow-up** is noodzakelijk (en is lopende) om de duur van de bescherming en de nood voor een herhalingsinenting te bepalen.
 - Ook het **veiligheidsprofiel** moet nog beter worden gedefinieerd.
 - De RSV-vaccins kunnen gelijktijdig worden toegediend met het influenzavaccin. Gegevens over gelijktijdige toediening met andere vaccins dan het influenzavaccin, bv. vaccin tegen COVID-19 of tegen pneumokokken ontbreken.

Specialiteitsnamen

- Vaccins tegen RSV: Abrysvo®, Arexvy® (zie Repertorium)

Algemene bronnen

- European Public Assessment Report (EPAR) Abrysvo®: website EMA
- Stolk LML. Nieuw geneesmiddel: RS-virusvaccins. Geneesmiddelenbulletin 2023; 57(12):e2023.12.20

Specifieke bronnen

- 1 Walsh EE, Marc GP, Zareba AM et al. (Renoir Clinical Trial Group). Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 2023; 388:1465-1477 (DOI: 10.1056/NEJMoa2213836)
- 2 Karron RA. Editorial. RSV illness in het young and the old – The beginning of the end? *N Engl J Med* 2023; 388:1522-1524 (DOI: 10.1056/NEJMe2302646)
- 3 Hashim A et al. How and why researchers use the number needed to vaccinate to inform decision making—A systematic review. *Vaccine* 2015;33:753-8 (<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0264410X14016867>)
- 4 Korsten K, Adriaenssens N, Coenen S et al. Burden of respiratory syncytial virus infection in community-dwelling older adults in Europe (RESCEU): an international prospective cohort study. *European Respiratory Journal* 2021;57:2002688 (DOI: 10.1183/13993003.02688-2020)

Colofon

De *Folia Pharmacotherapeutica* worden uitgegeven onder de auspiciën en de verantwoordelijkheid van het *Belgisch Centrum voor Farmacotherapeutische Informatie* (Centre Belge d'Information Pharmacothérapeutique), vzw erkend door het Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten (FAGG).

De informatie die verschijnt in de *Folia Pharmacotherapeutica* mag niet overgenomen worden of verspreid worden zonder bronvermelding, en mag in geen geval gebruikt worden voor commerciële of publicitaire doeleinden.

Hoofdredactie: (redactie@bcfi.be)

T. Christiaens (Universiteit Gent) en
J.M. Maloteaux (Université Catholique de Louvain).

Verantwoordelijke uitgever:

T. Christiaens - Nekkersberglaan 31 - 9000 Gent.