Nirsevimab zur Verringerung des Risikos schwerer RSV-Infektionen bei Neugeborenen

Priv. Doz. DDr. Philipp Fößleitner, BSc
Universitätsklinik für Frauenheilkunde
Medizinische Universität Wien

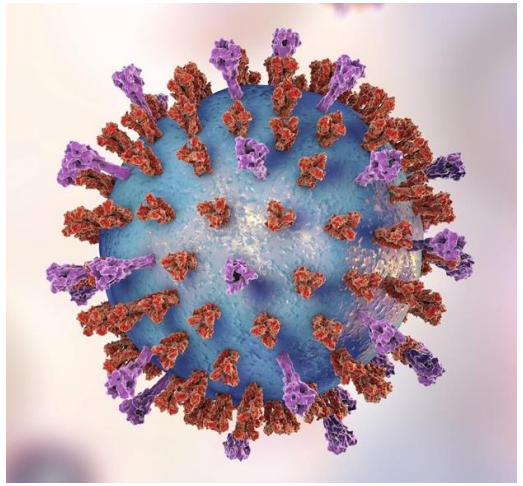
ESIDOG Podcast, 18.03.2025

Interessenskonflikt

- Forschungsförderung: CCP, Medinova, Jarisch & Co GmbH
- Advisory Board: Pfizer
- Vortragstätigkeit: Pfizer, Sanofi, FomF, Medconnect
- Kongressunterstützung: Pfizer, Sanofi

RSV-Infektion & Epidemiologie

RSV-Infektion



- RSV = Respiratorische-Synzytial-Virus
- Familie: Pneumoviridae
- Subgruppen: RSV A / RSV B
- Replikation im Flimmerepithel der Atemwege
  - Fusions (F) Protein führt zur Syncytienbildung und Immunreaktion => Epithelschädigung und Zelluntergang
- Jahresinzidenz: 2000/100,000
- Erkrankung selbstlimitierend aber Regeneration d. Epithelien erst in 4-6 Wochen

Shi T et al. *Lancet*, 2017

Abbildung: medthority.com

RSV-Erkrankung

- In jedem Lebensalter möglich
  - 90% d. Hospitalisation vor dem 1. Lebensjahr
  - fehlende Immunität auch bei wiederholter Infektion
  - Ausscheidung auch nach d. Erkrankung (teilweise über mehrere Wochen bei Immundefekten)
- Spektrum abhängig von **Lokalisation**
  - oberen Atemwege (Virale Rhinitis): in jedem Lebensalter möglich, Schnupfen, Sekretbildung, Fieber, etc.
  - tieferen Atemwege (Viruspneumonie): ältere Personen
  - tiefsten Atemwege (Bronchiolitis): V.a. Neugeborene, Säuglinge, ehem. Frühgeborene
    - Apnoen
    - Trinkschwäche, und Elektrolytentgleisung
    - Ateminsuffizienz

RSV - Epidemiologie

- Bis zu 70% der Säuglinge < 1 Jahr infizieren sich mit RSV, fast 100% bis zum 2. Lj.
- Ca. 1-2% aller Säuglinge < 1 Jahr müssen wegen RSV hospitalisiert werden

Daten aus dem LKH Graz 2015 – 2022 (976 Säuglinge und Kinder hospitalisiert)

- 7,9% aller Spitalsaufnahme aufgrund von RSV
- Durchschnittsalter bei Hospitalisierung: 3,8 Monate
- Alter bei Hospitalisierung: 79% < 12 Monate
- 13% Aufnahme auf PICU - Großteil der Säuglinge jünger als 3 Monate
- Mortalität: 0,3%

Andeweg SP et al., *Sci Rep*, 2021

Walsh EE, *Clin Chest Med*, 2017

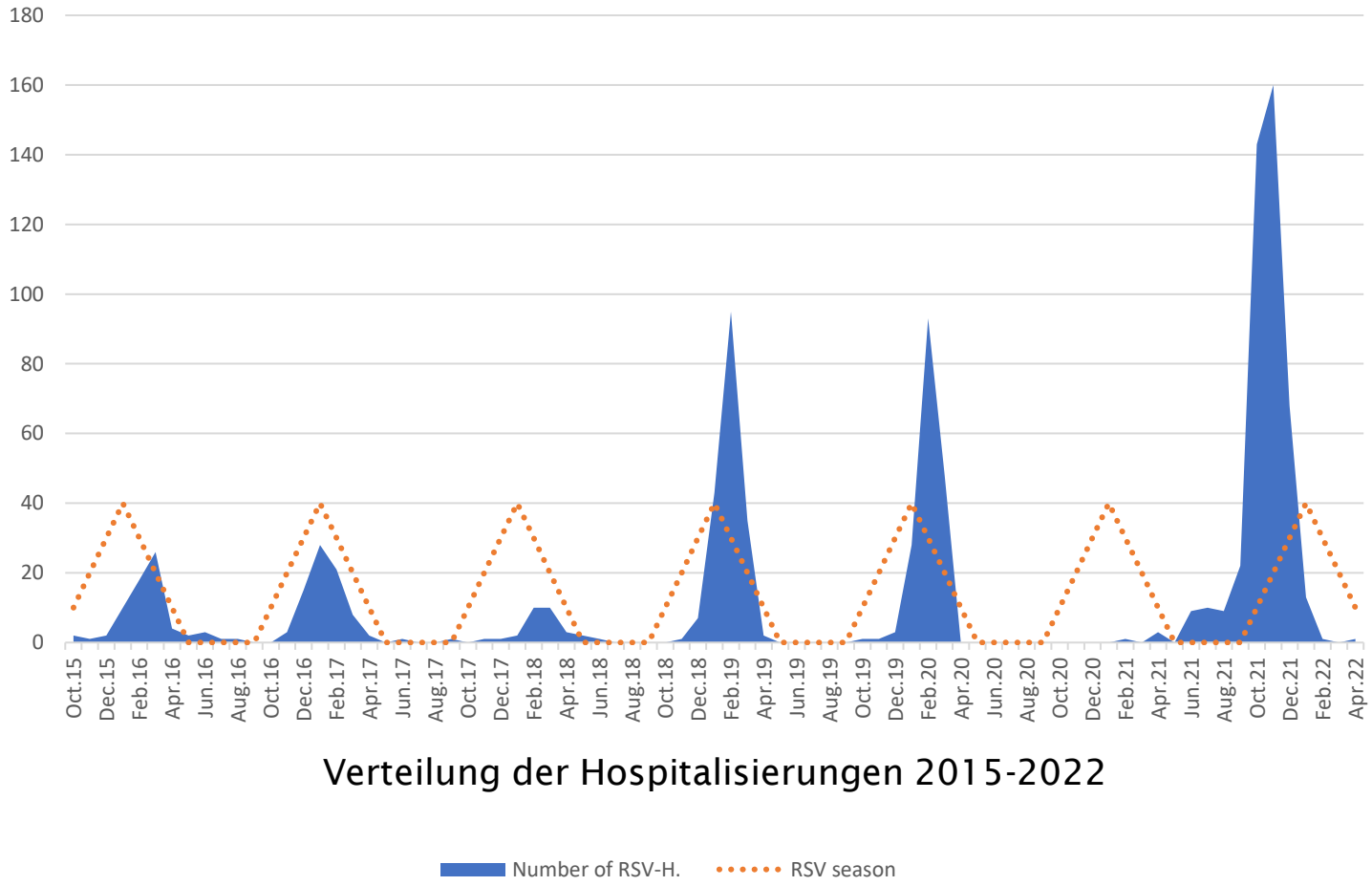
Sever Yildiz et al., ARNI Study, I*nfluenza Other Respir Viruses*, 2024

RSV: Letalität bei Neugeborenen

- 1.2% bei Frühgeborenen
- 5.2% bei Kindern mit Herzfehler
- 4.1% bei Bronchopulmonaler Dysplasie
- 0.2% bei allen Kindern

Szabo SM et al., *Paediatr Respir Rev.*, 2013

Saisonale Verteilung d. Hospitalisierungen



Verteilung der Hospitalisierungen 2015-2022

Month of birth	Relative incidence
January	11.73%
February	5.41%
March	3.35%
April	4.38%
May	4.38%
June	5.67%
July	7.47%
August	9.66%
September	12.63%
October	14.05%
November	10.18%
December	11.08%

Verteilung nach Geburtsmonat

Sever Yildiz et al., ARNI Study, *Influenza Other Respir Viruses*, 2024

RSV-Hospitalisierungen bei Säuglingen in Österreich in der Saison 2023/2024

- 2625 Säuglinge und Kinder im Alter von 0-4 Jahren mit einer RSV-Infektion hospitalisiert.
- Geschätzte 76% der mit RSV hospitalisierten Kinder sind unter 6 Monate alt (~**1995 Säuglinge**)

➔ **2,4% aller Säuglinge** in den ersten 6 Lebensmonaten mit einer RSV-Infektion der unteren Atemwege hospitalisiert (basierend auf 81.304 Geburten in 2023)

SARI Dashboard (11.6.24)

Resch B et al., *Pediatr Infect Dis,* 2020

Statistik Austria

→ Problem der ersten Lebensmonate

Präventionsmöglichkeiten

Schutz von Neugeborenen – aktive Immunisierung

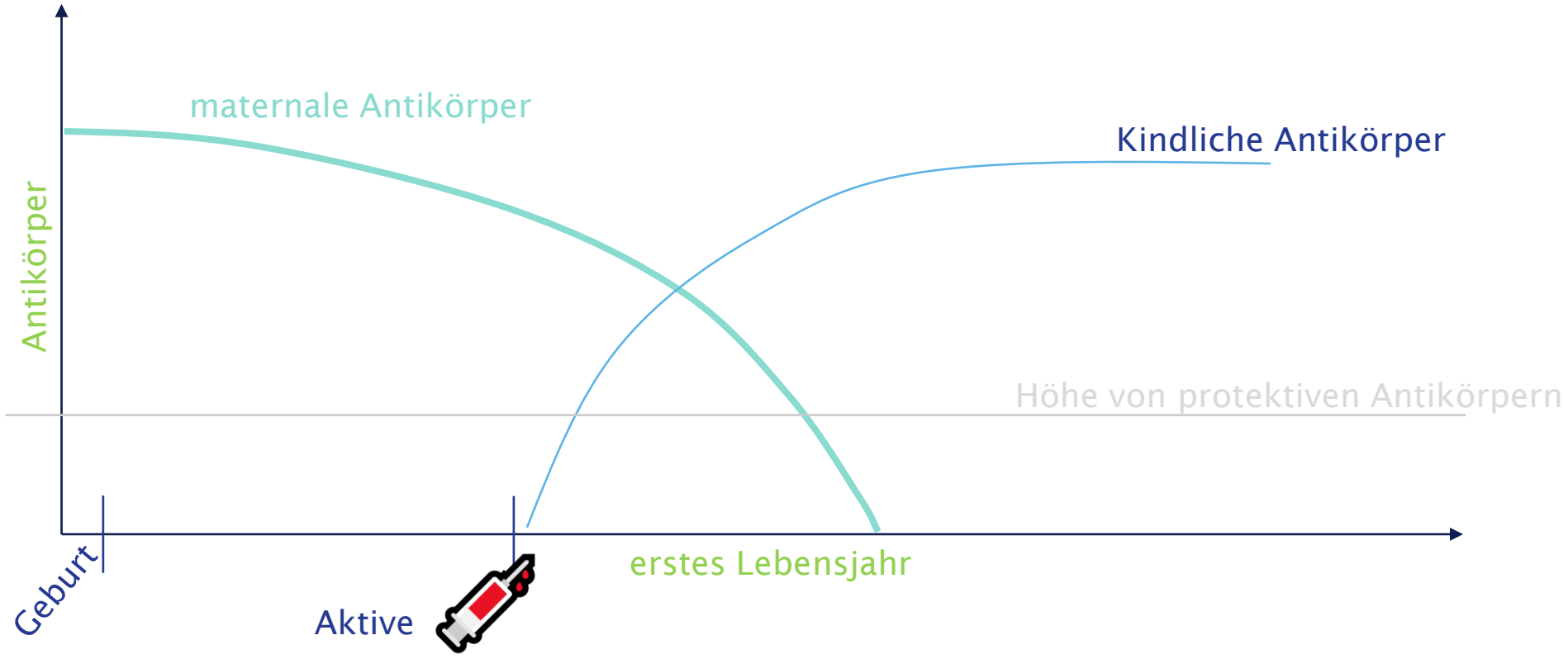
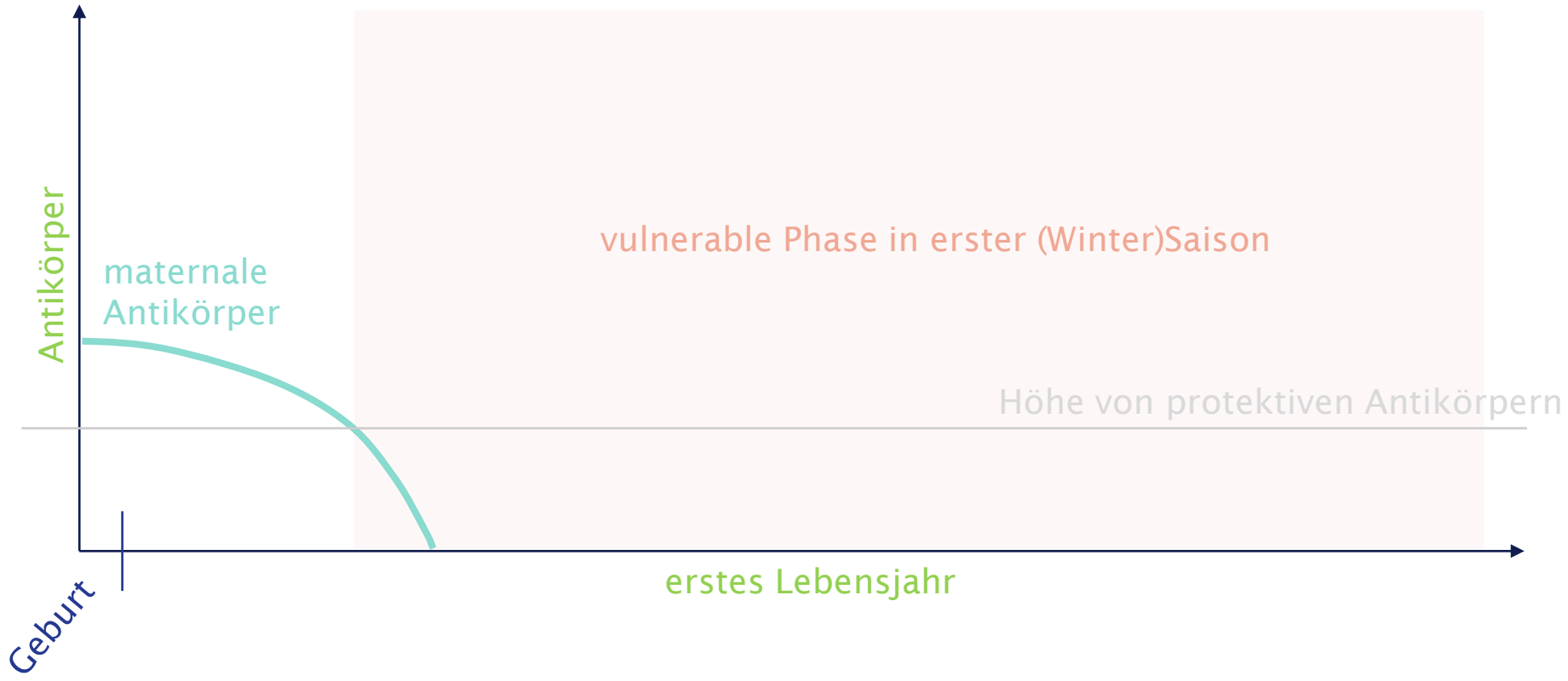


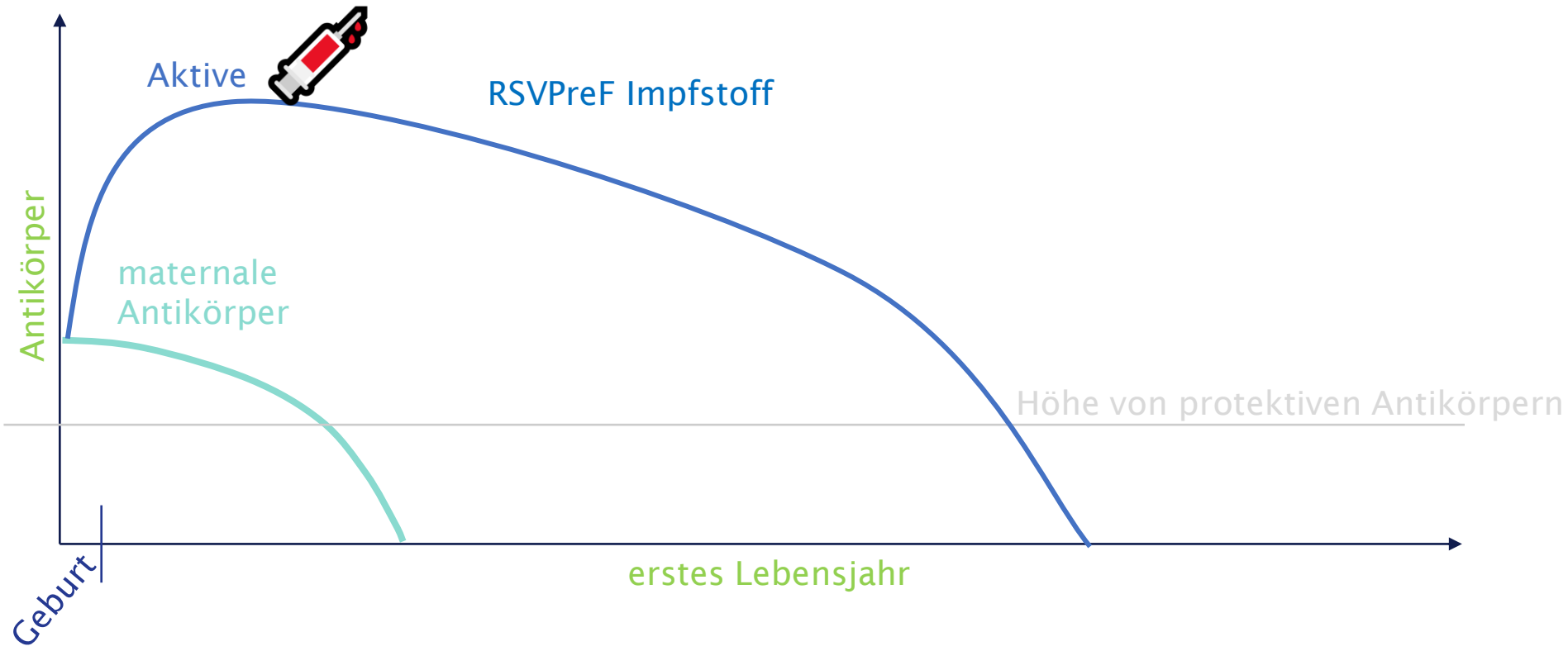
Abbildung: Lorenz Auer-Hackenberg

Keine aktive Immunisierung für Neugeborene verfügbar!



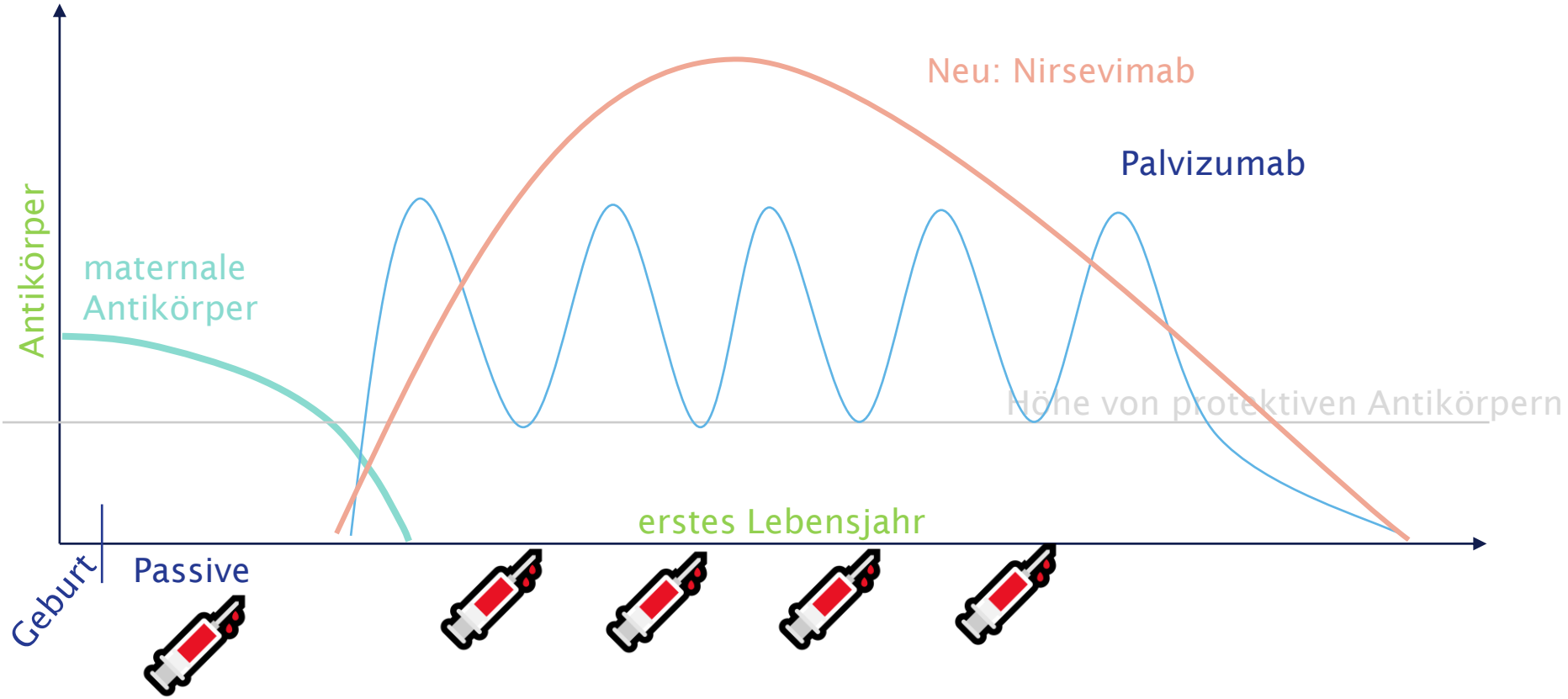
Modifiziert nach Lorenz Auer-Hackenberg

Maternale (aktive) Immunisierung



Modifiziert nach Lorenz Auer-Hackenberg

Passive Immunisierung



Modifiziert nach Lorenz Auer-Hackenberg

Passive Immunisierung

Passive RSV-Immunisierung

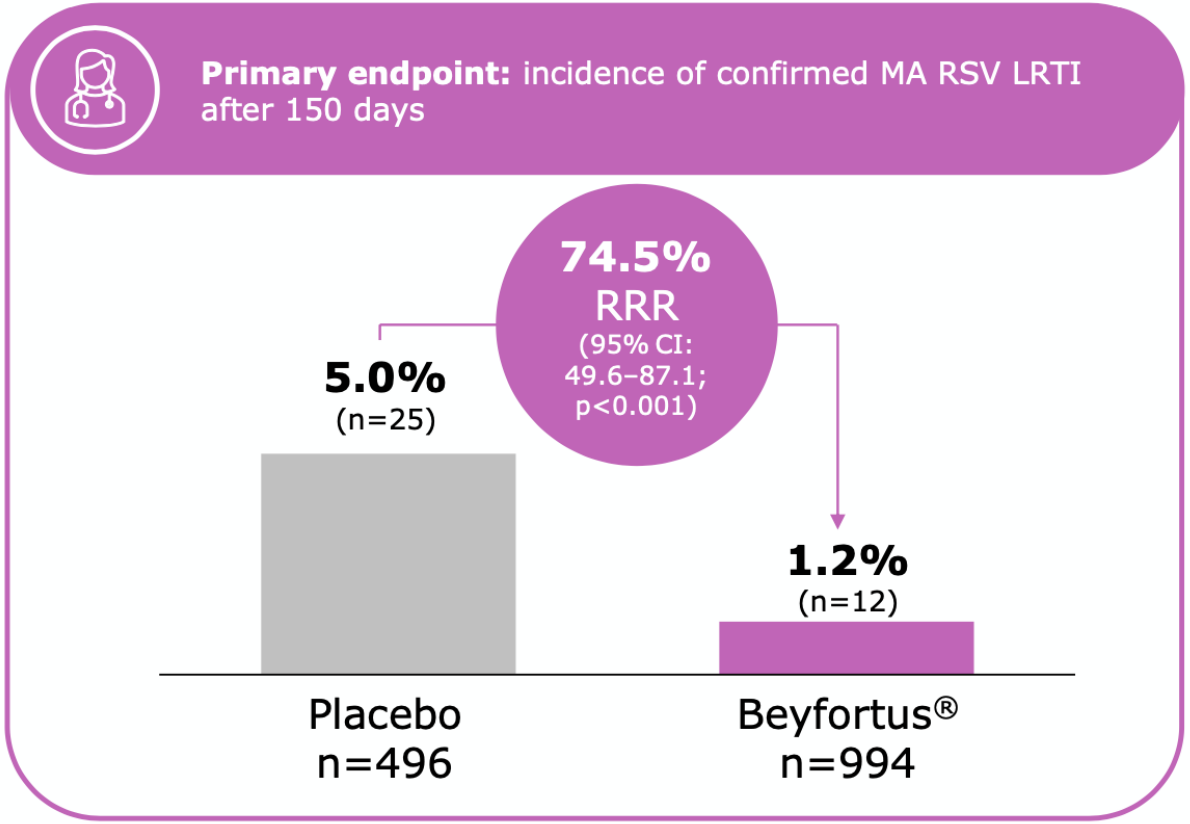
- **Palivizumab** (Synagis®)
  - hohe Kosten (ca. € 1.400 pro Gabe)
  - niedrige Compliance
  - kurze Wirkdauer (monatliche Injektion über 5 Monate)
  - Indikation: Frühgeborene unter 35. SSW, BPD, Herzfehler
- **Nirsevimab** (Beyfortus®)
  - langwirksamer Antikörper
  - Einmalige Gabe pro Saison
  - 74,5% Risikoreduktion

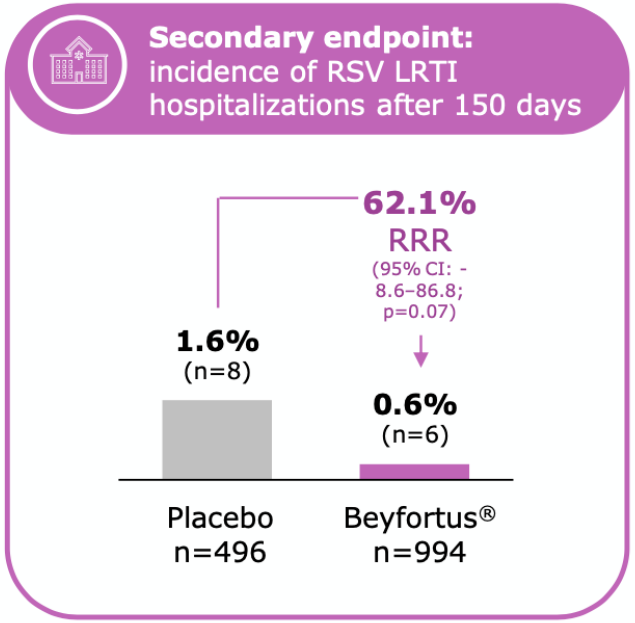
Resch B et al., *Pädiatr. Pädologie*, 2019

Hammitt LL et al., *NJEM*, 2022

Resch B et al., *Pediatr Infect Dis*, 2020

Antikörper-Effektivität - Schwere RSV assoziierte Bronchiolitis (MA-LRTI) innerhalb von 5 Monaten (MELODY Study, Phase 3)





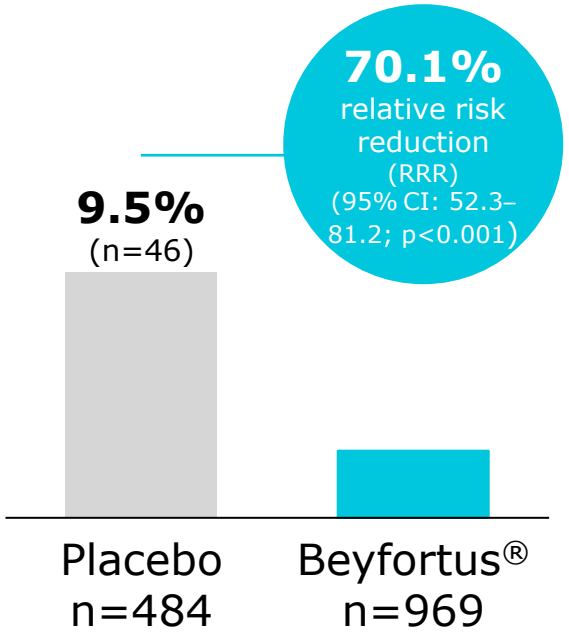
The types and frequencies of adverse reactions were similar in Beyfortus® and placebo groups

Termingeburten

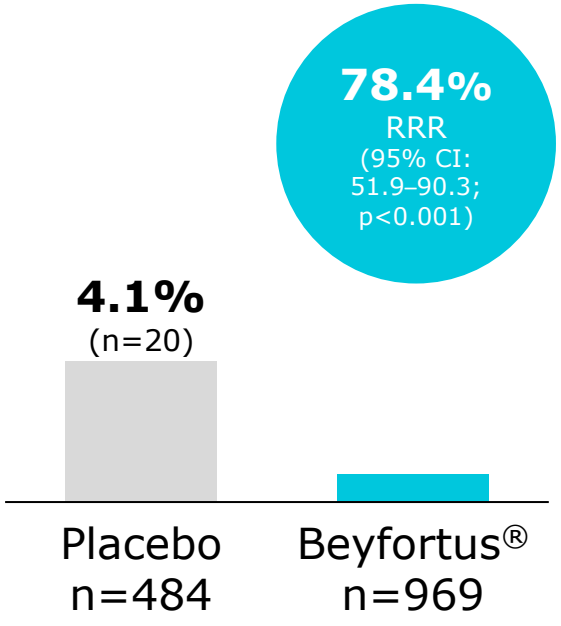
Hammitt LL et al., *NJEM*, 2022

Antikörper-Effektivität - Schwere RSV assoziierte Bronchiolitis (MA-LRTI) innerhalb von 5 Monaten (Phase 2b) - Frühgeburten

Primary endpoint: incidence of confirmed MA RSV LRTI after 150 days



Secondary endpoint: incidence of RSV LRTI hospitalizations after 150 days



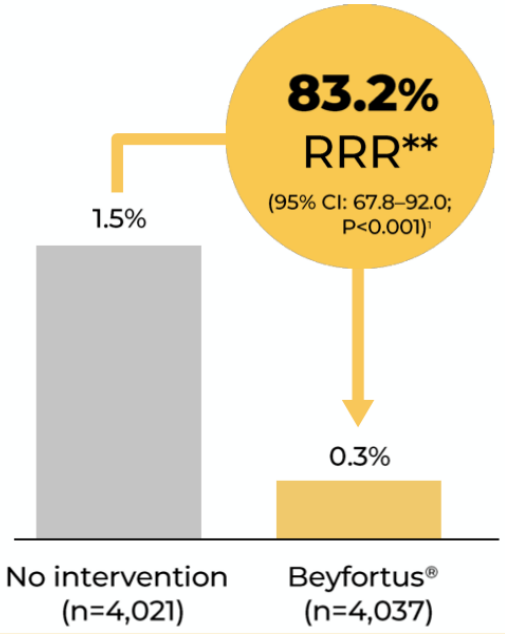
The types and frequencies of adverse reactions were similar in Beyfortus® and placebo groups

Frühgeburten
29. – 35. SSW

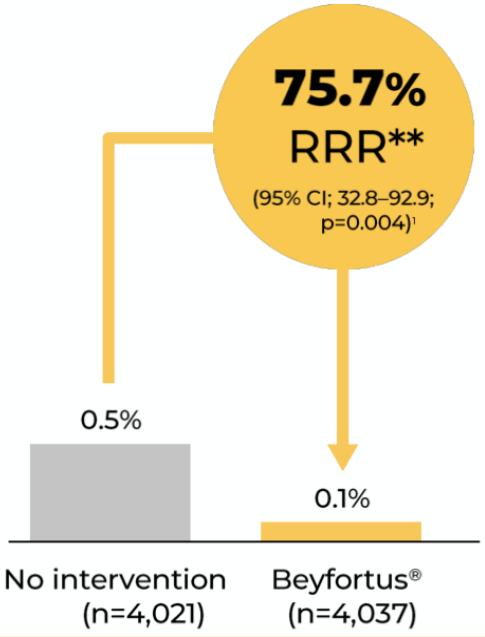
Griffin MPS et al., *NJEM*, 2020

Antikörper-Effektivität - RSV assoziierte Hospitalisationen (HARMONIE Study, Phase 3b)

Primary endpoint: Overall incidence of RSV LRTI hospitalization through the RSV season*,[1]



Secondary endpoint: Overall incidence of very severe RSV LRTI through the RSV season*,[1]

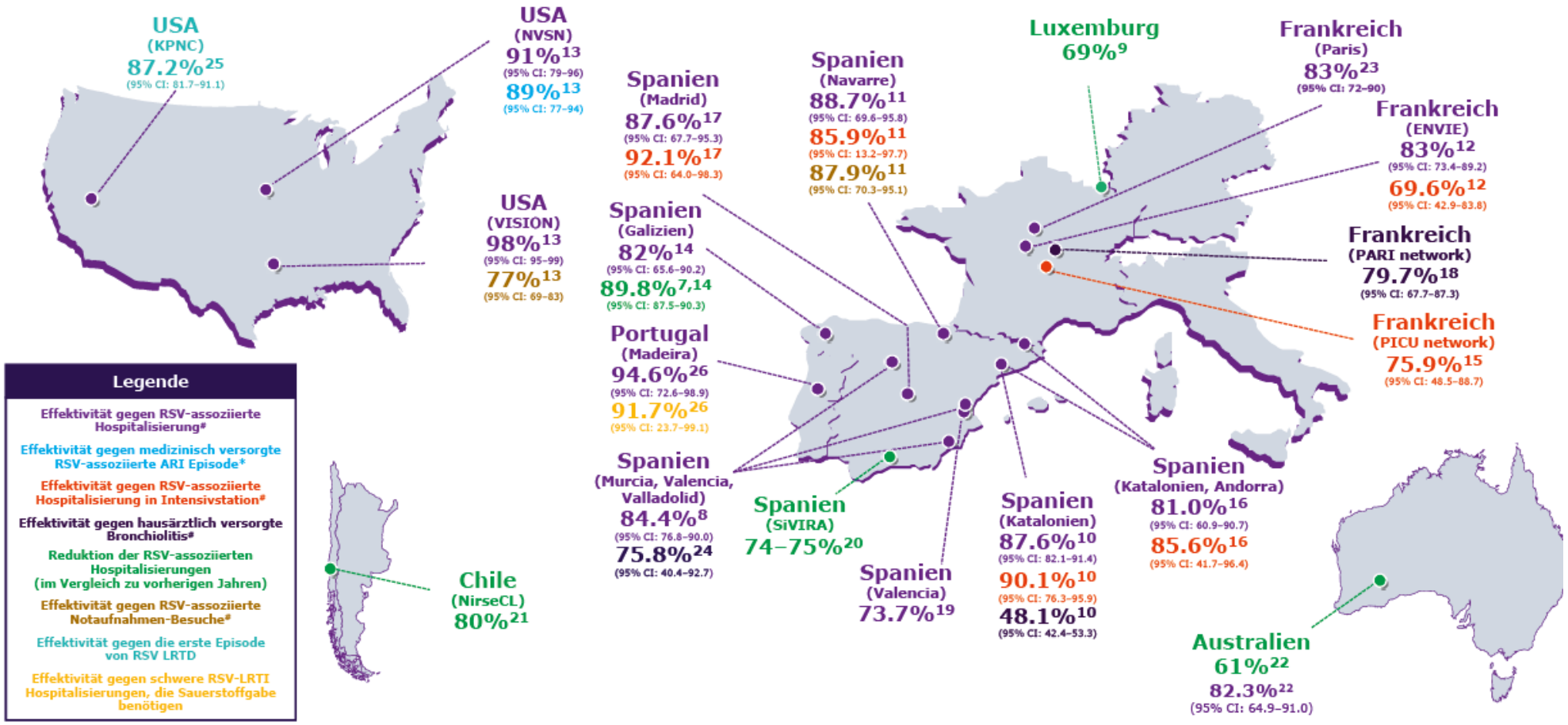


The safety profile was similar in Beyfortus and the no intervention group

Alle Geburten

Drysdale SB et al., *NJEM*, 2023

Real-World-Evidenz aus der Saison 2023/34



#Immunisiert vs nicht-immunisiert *Medically attended ARI im niedergelassenen Bereich, Notaufnahmen und Krankenhäusern **ARI:** acute respiratory illness **CI:** confidence interval **ENVIE:** Effectiveness of Nirsevimab in Children Hospitalised With RSV Bronchiolitis **ICU:** Intensive care units **KPNC:** Kaiser Permanente Northern California **LRTD:** lower respiratory tract disease **NVSN:** New Vaccine Surveillance Network **PARI:** pediatric ambulatory research in infectious diseases **PICU:** pediatric intensive care unit **RSV:** respiratory syncytial virus **SiVIRA:** The Acute Respiratory Infection Surveillance System (in Spanish)

Referenzen in Notizen

Kindliches Sicherheitsprofil

Adverse reactions reported in term and pre-term infants (GA ≥29 weeks) who received Beyfortus® in two placebo-controlled clinical trials were:[1]

0.7%

Rash**
Occuring within
14 days post dose

In phase 2b and phase 3 (MELODY) trials, Beyfortus had a **similar safety profile vs. placebo**[1,3,4]

0.5%

Pyrexia
Occuring within
7 days post dose

Favorable safety profile was seen, and **no new safety concern** was identified in a phase 3b study (HARMONIE) conducted in a **close-to-real-world setting**[7]

0.7%

Injection site reactions†
Occuring within
7 days post dose

In infants during their first RSV season at higher risk of severe disease,* the safety profile of Beyfortus was **similar vs. palivizumab** and **consistent** with that seen in studies in healthy term and pre-term infants (≥29 weeks GA)[1,5]

Drysdale SB et al., *NJEM*, 2023

Hammitt LL et al., *NJEM*, 2022

Domachowske J et al., *NJEM*,

Nirsevimab - Anwendung

Nirsevimab ist in Fertigspritzen erhältlich, die sofort gebrauchsfertig sind und keine Rekonstitution erfordern

Wird als intramuskuläre Injektion verabreicht, vorzugsweise in den anterolateralen Oberschenkel

Nirsevimab kann gleichzeitig mit anderen Kinderimpfstoffen verabreicht werden

Beyfortus®. EU Summary of Product Characteristics (SmPC). September 2024.

Nirsevimab - Dosierung

How to use Beyfortus®

First RSV season

For neonates and infants based on **body weight at the time of dosing**[1]

Weight **<5 kg**

1 x 50 mg dose

Weight **≥5 kg**

1 x 100 mg dose

Second RSV season

For children who remain **vulnerable to severe RSV disease**, up to 24 months of age regardless of weight*,[1]

A single dose of 1 x 200 mg given as 2 x 100 mg intramuscular injections

For individuals undergoing cardiac surgery with cardiopulmonary bypass, an additional dose may be administered as soon as the individual is stable after surgery. Please consult the SmPC for details on dosing in this circumstance.

Beyfortus®. EU Summary of Product Characteristics (SmPC). September 2024.

Aktuelle Empfehlungen

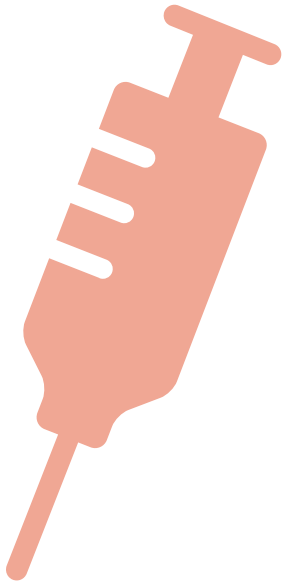
RSV Saison 2024/25

- Nirsevimab bei Geburt in der RSV Saison (1.10. – 31.3.) empfohlen und im kostenfreien Impfprogramm verankert
- Kinder geboren zwischen 1.4. und 30.9. sollen vor der ersten RSV Saison immunisiert werden
- Nirsevimab ist in Österreich seit Anfang Dezember in Österreich verfügbar
- Maternale RSV-Impfung nun ebenso im Impfplan empfohlen und valide Möglichkeit zur RSV-Prävention bei Säuglingen durch maternale Immunisierung
- Jedoch derzeit <u>nicht</u> kostenfrei erhältlich

Impfplan Österreich 2024/2025; Version 1.1 v. 18.12.2024

Zusammenfassung

Zusammenfassung



- Bis zu **70% der Säuglinge < 1 Jahr infizieren sich mit RSV**
- Saison 2023/24: 2,4% aller Neugeborenen wegen RSV hospitalisiert, Mortalität in Österreich 0,3%
- Derzeit keine aktive Immunisierung für Neugeborene vorhanden
- Passive Immunisierung mittels **Nirsevimab** (einmalig, kostenfrei) oder für Risikogruppen mit **Palivizumab** möglich (monatliche Impfung, Indikation)
- **Nirsevimab:** 74,5% Risikoreduktion einer schweren RSV-Bronchiolitis
- **Nirsevimab** in Österreich im kostenfreien Impfprogramm verankert seit Dezember verfügbar
- Co-Administration mit anderen Kinderimpfungen möglich
- **Aufklärung** als Schlüsselfaktor!

philipp.foessleitner@meduniwien.ac.at