

The background of the slide is a light gray gradient with several realistic water droplets of various sizes scattered across it. The droplets have highlights and shadows, giving them a three-dimensional appearance.

# **SOUČASNÉ A BUDOUCÍ MOŽNOSTI OČKOVÁNÍ PROTI RSV**

R. PRYMULA

HVD 6.10.2023

# CO JE RSV?

RSV je tak rozšířený, že téměř všechny děti onemocní virem před dosažením 2 let věku.



## PŘÍZNAKY

## PŘENOS

## ČÁSTEČNÁ IMUNITA

## POPULACE VE VYSOKÉM RIZIKU

Často mírné, jako nachlazení, ale může být těžké (nebo smrtelné) pro kojence.

Kýchání, kašel, běžné vydechování, dotýkání se kontaminovaného povrchu a poté očí, nosu nebo úst

- Imunita vyvolaná infekcí není plně ochranná
- Opakované celoživotní infekce

Každé dítě může vážně onemocnět a být hospitalizováno, ale některé faktory zvyšují rizika:

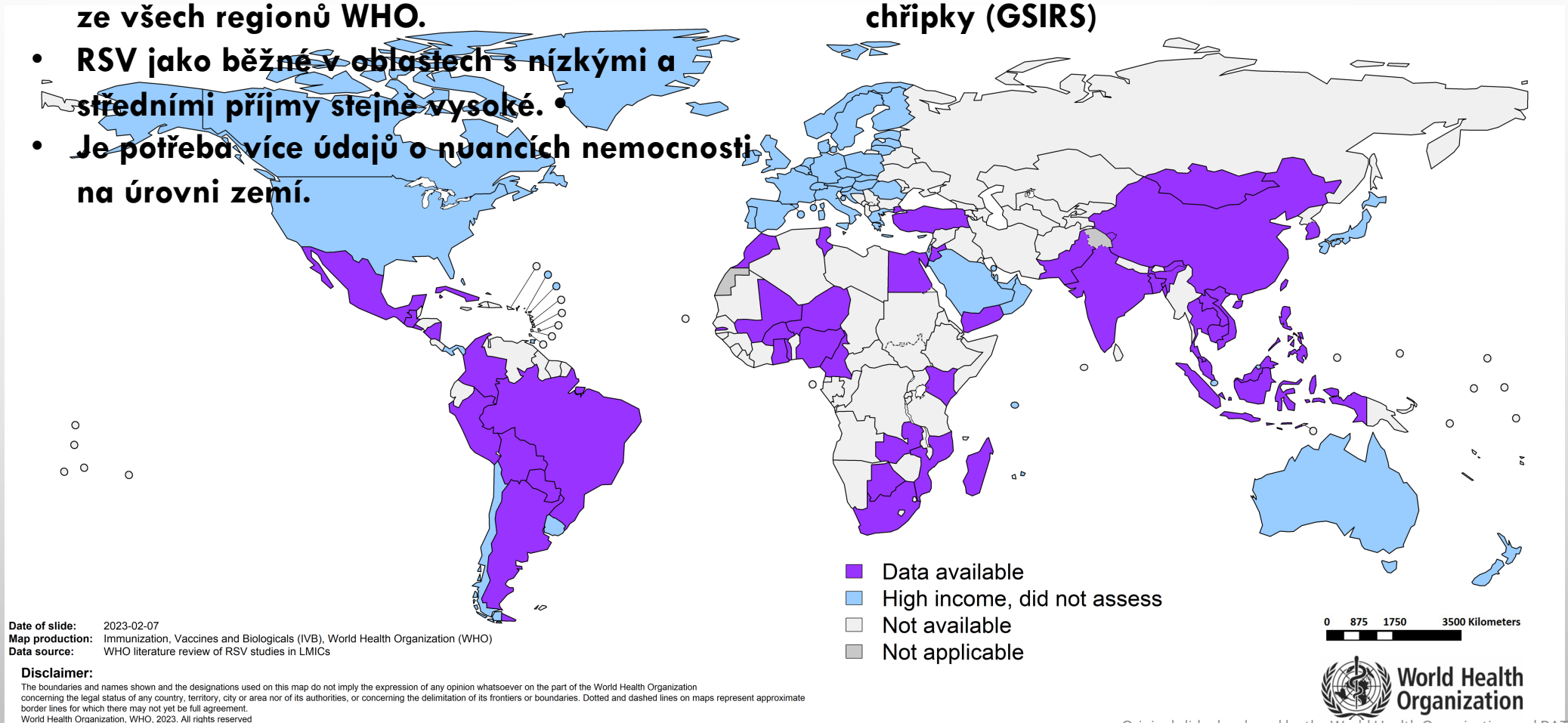
< 6 měsíců nebo předčasně narozené

Komorbidity (např. základní onemocnění srdce/plic)

Bydlení v ekonomicky znevýhodněných oblastech

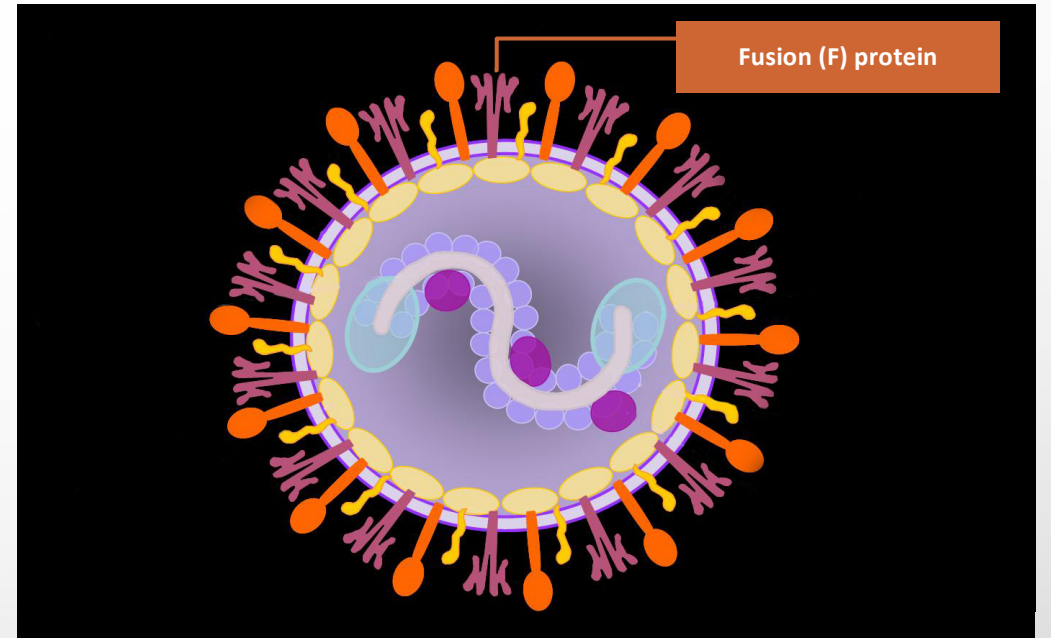
# TESTOVÁNÍ A SURVEILLANCE – AKTUÁLNÍ STAV

- PCR a antigenní testy mohou diagnostikovat infekci RSV.
- Většina údajů o RSV pochází z oblastí s vysokými příjmy, ačkoli jsou k dispozici údaje ze všech regionů WHO.
- RSV jako běžné v oblastech s nízkými a středními příjmy stejně vysoké.
- Je potřeba více údajů o nuancích nemoci na úrovni zemí.
- Mnoho míst netestuje RSV v klinické péči.
- Je zapotřebí více RSV testování a dohledu, včetně oblastí s nízkými a středními příjmy.
- WHO využívá globálního systému sledování chřipky (GSIRS)

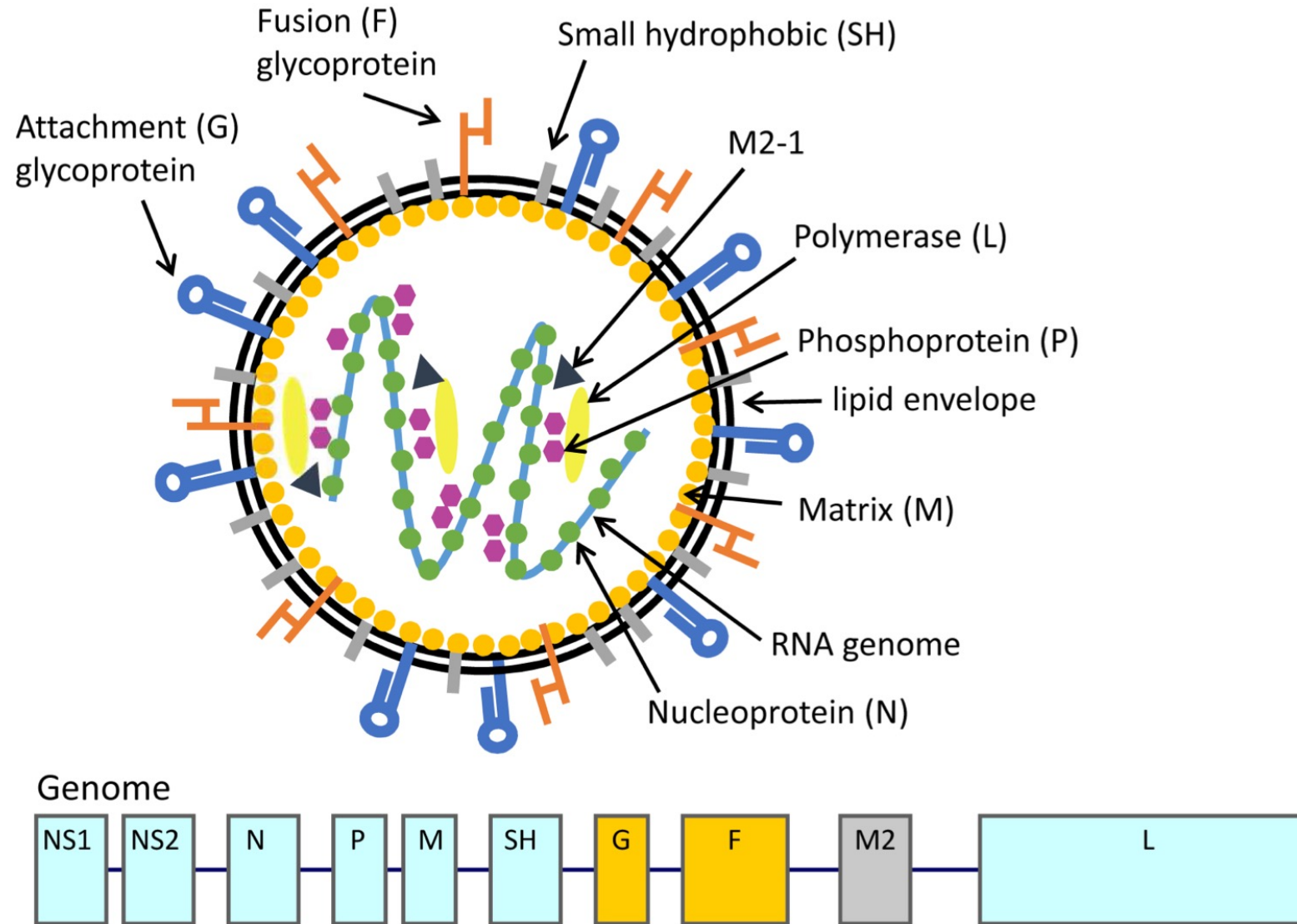


# VIRUS RSV

- JEDNOVLÁKNOVÝ RNA VIRUS.
- OBSTRUKCE DÝCHACÍCH CEST MŮŽE NASTAT V DŮSLEDKU ODLOUČENÉHO EPITELU A ZÁNĚTLIVÝCH BUNĚK S HLENEM A FIBRINEM, KTERÉ SE DOSTANOU DO MALÝCH DÝCHACÍCH CEST.
- RSV FÚZNÍ PROTEIN F PROTEIN NA POVRCHU VIRU FÚZUJE S HOSTITELSKÝMI EPITELIÁLNÍMI BUŇKAMI V PLICÍCH, COŽ UMOŽŇUJE INFEKCI
- PODOBNÉ JAKO SPIKE PROTEIN U SARS-COV-2



# VIRUS RSV

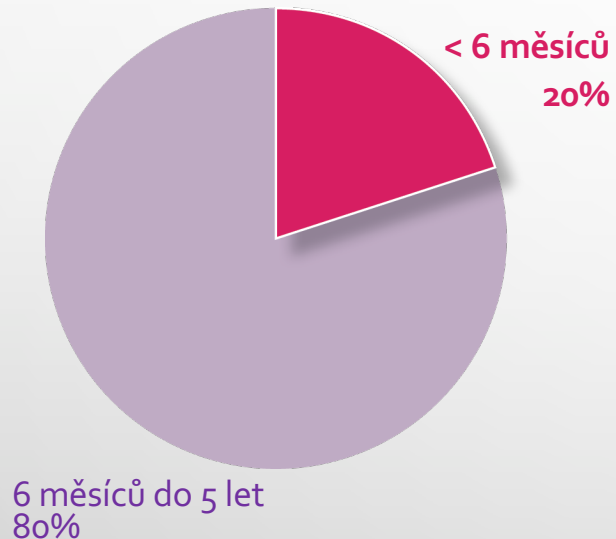


**Figure 1. The RSV virion.**

# ROČNÍ CELOSVĚTOVÁ ZÁTĚŽ RSV U DĚTÍ ( < 5 LET VĚKU )

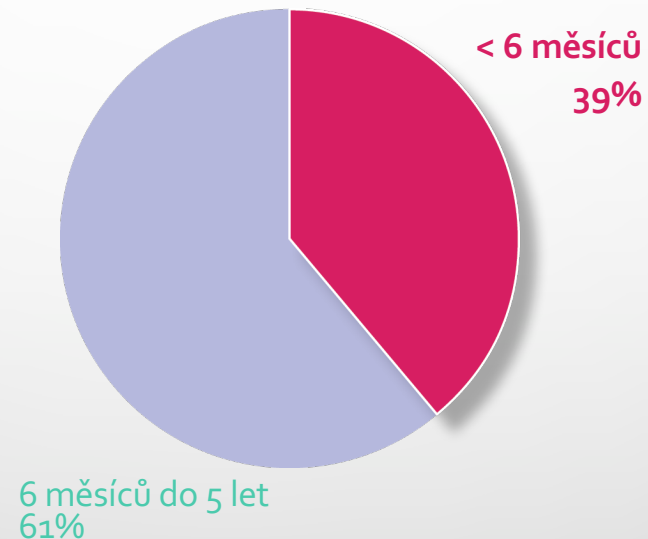
HLAVNÍ PŘÍČINA TĚŽKÉ  
RESPIRAČNÍ INFEKCE

**33,000,000**  
epizod



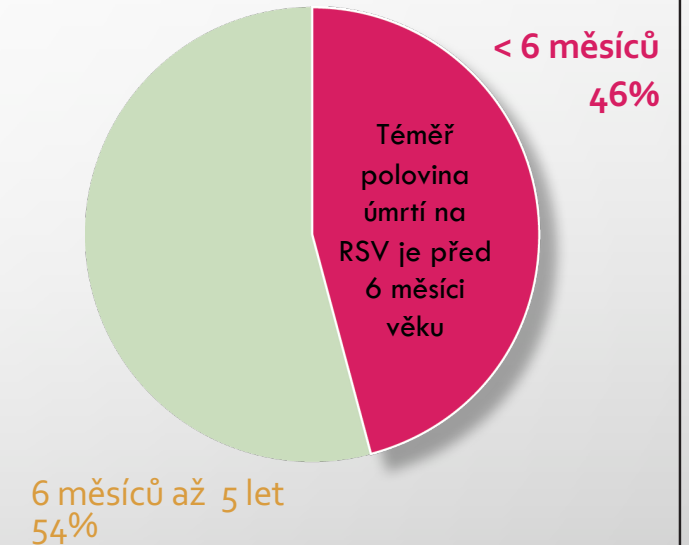
HLAVNÍ PŘÍČINA PEDIATRICKÉ  
HOSPITALIZACE

**3.6 million**  
hospitalizací



DŮLEŽITÁ PŘÍČINA DĚTSKÉ  
ÚMRTNOSTI

**101,000**  
úmrtí



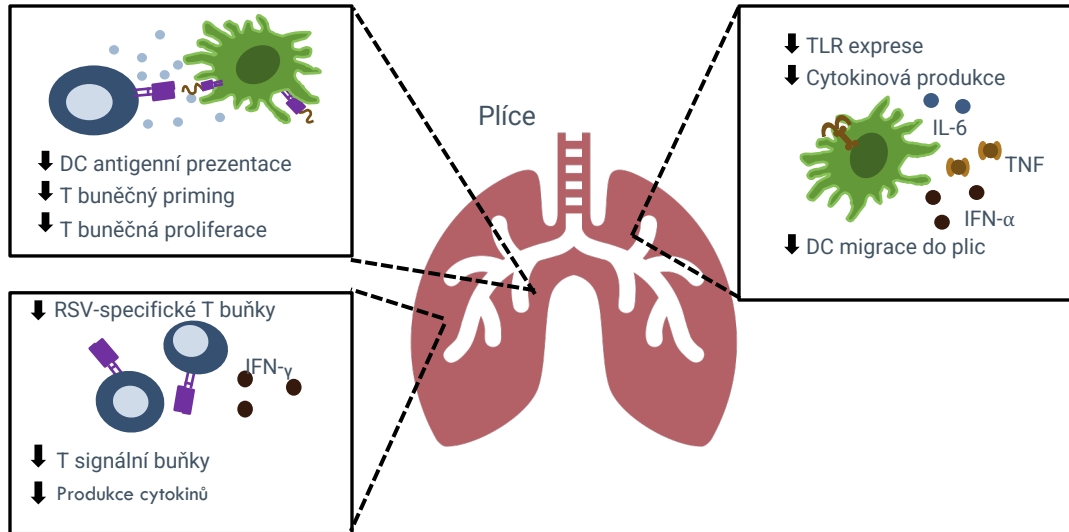
CELKOVÁ DĚTSKÁ MORTALITA NA RSV

**3.6%**  
< 6 MĚSÍCŮ

**2.3%**  
< 5 LET

# VYŠŠÍ VĚK JE ZNÁMÝ RIZIKOVÝ FAKTOR PRO ONEMOCNĚNÍ RSV<sup>1</sup>

## Immunosenescence redukuje vrozenou i získanou imunitní odpověď<sup>1</sup>



- Senescentní imunitní systém u starších dospělých vede ke snížené produkci nových T a naivních B buněk a poškození dendritických buněk
- Dysfunkční a terminálně diferencované paměťové buňky se stávají dominantními, jak jedinec stárne

## Další faktory spojené se zvýšenou náchylností k RSV u starších dospělých



Křehkost, nedostatek fyziologické rezervy<sup>2</sup>



Snížená síla dýchacích svalů a bránice<sup>2</sup>



Snížení hladiny ochranného hlenu, poddajnosti plic a elastinu<sup>2</sup>



Přidružené stavy (například chronické onemocnění srdce nebo plic a diabetes)<sup>1</sup>

IFN, interferon; IL, interleukin; RSV, respiratory syncytial virus; TNF, Tumor Necrosis Factor.

1. Stephens LM and Varga SM. *Vaccines (Basel)*. 2021;9(6):624. 2. Talbot HK et al. *Infect Dis Clin Pract*. 2016;24(6):295-302.

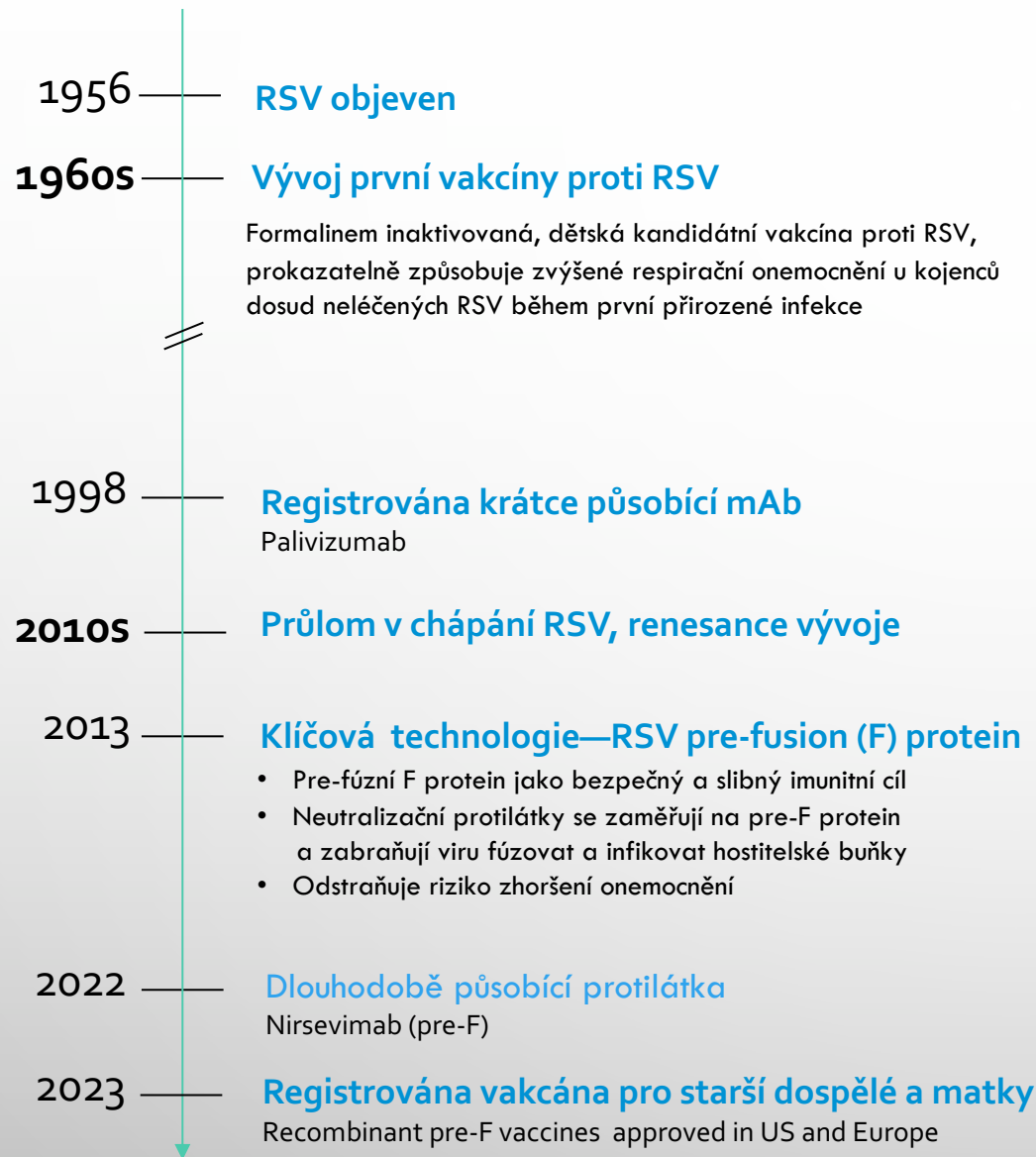
# POČET HOSPITALIZACÍ NA RSV V ČR 2017-2021

Tabulka 1a

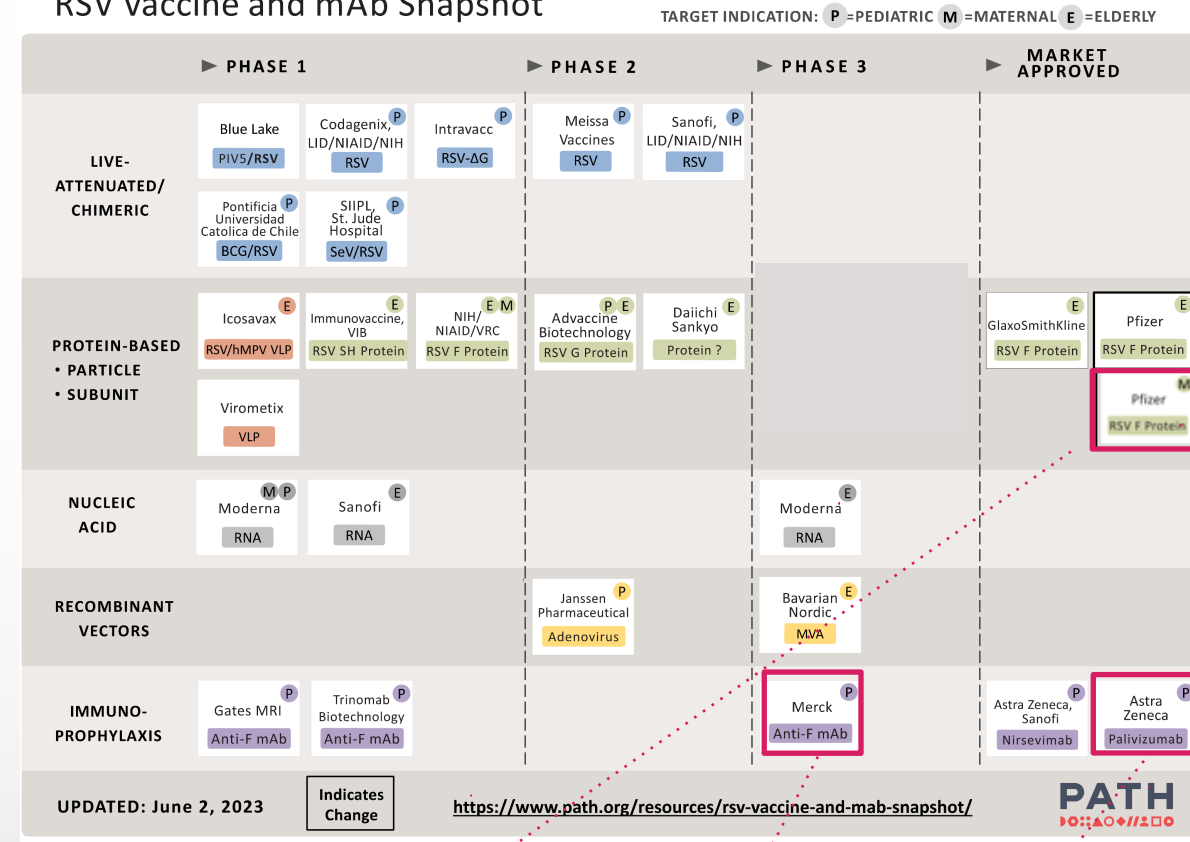
Roky	2017	2018	2019	2020	2021
<b>Věková kohorta</b>	Počet hospitalizací				
00-04	600	311	878	213	1804
05-14	5	2	22	7	76
15-24	0	1	3	0	2
25-34	1	0	1	0	2
35-44	0	0	4	1	3
45-54	1	1	14	0	1
55-64	7	5	14	5	9
65+	25	11	108	29	45
<b>Tabulka 1b</b>					
<b>Roky</b>	2017	2018	2019	2020	2021
<b>Věková kohorta</b>	Hospitalizace na 100.000				
00-04	107	54,8	154,4	38,2	323,2
65+	1,3	0,5	5,1	1,3	2,1



# NOVÁ NADĚJE NA PREVENCI RSV– RENESANCE VÝVOJE PRODUKTU



RSV Vaccine and mAb Snapshot



[www.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/](https://www.path.org/resources/rsv-vaccine-and-mab-snapshot/)

OA

GSK

RSV F Protein

Dospělí 60+ licencována v EU a US

OA M

Pfizer

RSV F Protein

Vakcína Dospělí 60+ + matky licencována v EU a US

P

Merck

Anti-F mAb

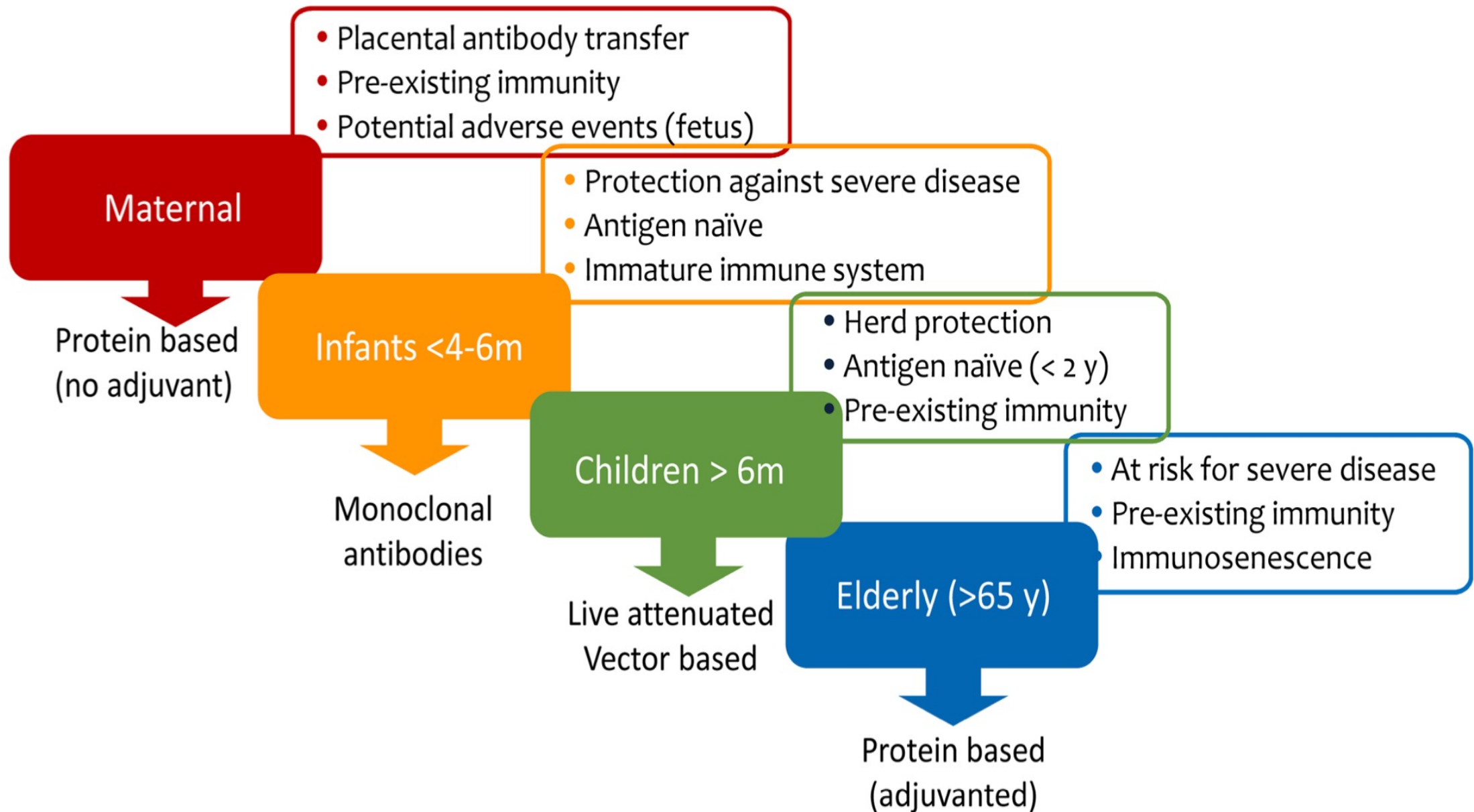
Dlouhodobě působící mAb ve fázi 2b/3

P

Astra Zeneca, Sanofi

Nirsevimab

Dlouhodobě působící mAb licencována v EU a US



# NOVÉ PRODUKTY PRO PREVENCI V RANÉM VĚKU



Monoklonální protilátky



Těhotenská vakcína

Důvod

Přímá imunizace novorozenců brzy po narození poskytuje protilátky pro kritickou ochranu v raném věku.

Očkování v těhotenství může přímo posílit imunitu těhotné očkované osoby a zvýšit přirozený přenos protilátek k dítěti přes placentu pro ochranu v raném věku.

Jak působí

mAb jsou vyráběné protilátky proti RSV pre-F proteinu, které neutralizují virus.

Pre-F protein ve vakcíně indukuje protilátky, které neutralizují virus.

Časování

Při narození s jinou porodní dávkou očkování (např. hepatitida B; BCG, OPV) nebo při první návštěvě rozšířeného programu imunizace.

Očkování v pozdním 2. nebo 3. trimestru těhotenství k optimalizaci přenosu protilátek na kojence. (V současné době schválená gestační okna, 24-32 až 36 týdnů.)

PRODUKTOVĚ  
CHARAKTERISTIKY

- Podává se v jedné dávce
- Ochrana alespoň 5-6 měsíců po podání (déle trvající než palivizumab)

- Podává se v jedné dávce
- Minimálně 5-6 měsíců ochrany po narození

# Vývoj protilátkových preparátů proti RSV

Mejias et al. 2021

	Viral targets	Antibody characteristics	In vitro/in vivo potency	Development Phase	Target Populations	Comments
<b>RespiGam</b> (RSV-IGIV)	Polyclonal	High titers of IgG with RSV neutralizing activity	-Six-fold higher neutralizing activity compared with regular IVIG <sup>1</sup> -10-fold more potent than regular IVIG at reducing RSV titers in cotton rats	Discontinued (1997)	High risk infants	-41% reduction in RSV-hospitalizations in premature in CLD <sup>Z</sup> -Monthly dosing during RSV season (~5 doses) -Fluid overload, long lasting IV infusions - Interference with live vaccines
<b>Palivizumab</b> <sup>3</sup> (MED1-493) Medimmune	Antigenic site II (PreF&PostF)	Humanized mAb Half-life ~28 days	-50-100-fold more potent than RSV-IVIG <sup>3</sup> - >99% RSV neutralization in cotton rats	Phase-IV Marketed (1998)	High risk infants (premature <29 wkGA, CLD <32 wk;CHD<12 months) <sup>4</sup>	-55% reduction in RSV-hospitalizations <sup>5</sup> -Monthly dosing during RSV season (~5 doses)
<b>Nirsevimab</b> (MEDI-8897) Medimmune/ Sanofi Pasteur	Antigenic site 0 (PreF)	Human mAb, (YTE technology) Half-life 63-73 days <sup>6</sup>	->50-fold more potent than palivizumab in vitro <sup>7</sup> ->9-fold than palivizumab at reducing viral loads in cotton rats	Phase-IIb/III (ongoing)	Premature and full-term infants	-70% reduction in MALRI -78% reduction in RSV-hospitalizations <sup>8</sup> -1 dose required
<b>MK-1654</b> Merk	Antigenic site IV (PreF&PostF)	Human mAb, (YTE technology) Half-life 70-85 days <sup>9</sup>	->50 more potent than palivizumab in vitro <sup>9</sup> - Upper airway protection vs palivizumab in cotton rats	Phase-I/IIa (ongoing)	Premature and full-term infants	- Undergoing clinical evaluation -1 dose required
<b>Suptavumab</b> (REGN-2222) Regeneron	Antigenic site V (PreF)	Human mAb, extended half-life Half-life 32-35 days	-40-fold more potent than palivizumab	Discontinued (2017)	Premature infants	-Drug discontinued due to RSV mutants (RSV B) resistant to the mAb after Phase-III studies -1-2 doses required

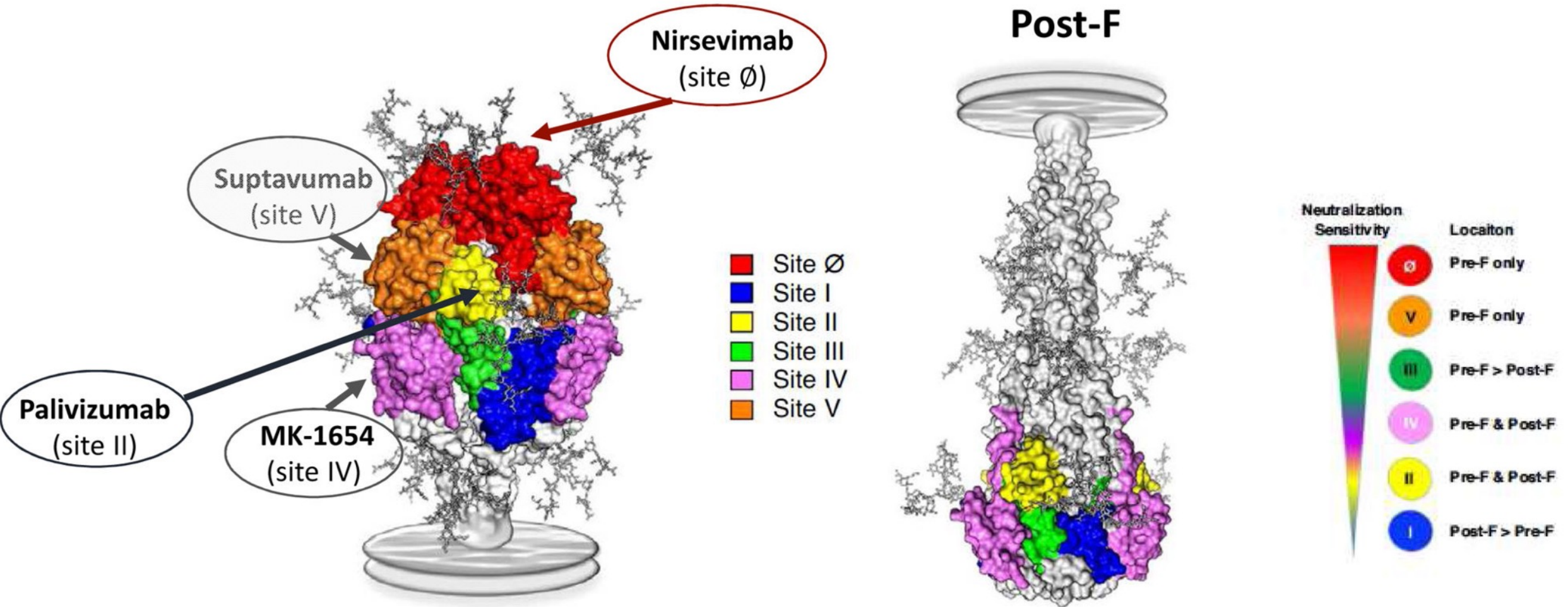
	Vaccine Type/Manufacturer	Viral Target	Target Population	Administration route	Clinical Development	Advantages	Challenges
<b>LIVE VACCINES</b>	<b>Particle based</b>						
	RSV F nanoparticle; ( <i>Novavax</i> )	Prefusogenic	Maternal*** Elderly** Pediatric*	Systemic	Phase-3*** Phase-2** Phase-1*	-Safe - Immunogenic	- Post-F based? -Risk of ERD. - Ab durability
	<b>Subunit</b>						
	DS-Cav1; ( <i>NIH/NIAID</i> )	Pre-F	Maternal & Elderly	Systemic	Phase-1	- Induce high affinity neutralizing Ab - Facilitate cross-priming -Safe	- Factors affecting transplacental transfer - Instability of pre-F - Ab durability premature infants
	GSK RSV F <sup>1</sup> ; ( <i>GlaxoSmithKline</i> )	sPre-F	Maternal & Elderly	Systemic	Phase-1		
	DPX-RSV; ( <i>Immunovaccine &amp; VIB</i> )	She	Elderly	Systemic	Phase-1		
	RSV-F; ( <i>Janssen</i> )	Pre-F	Elderly	Systemic	Phase-1		
	RSV-F; ( <i>Pfizer</i> )	Pre-F	Maternal & Elderly	Systemic	Phase-2		
RSV-G Beijin Advaccine Biotech	G	Pediatrics & Elderly	Systemic	Phase-1			
<b>PROTEIN VACCINES</b>	<b>Vector-based</b>						
	AdV26 RSV; ( <i>Janssen</i> )	Pre-F	Pediatric & Elderly	Systemic	Phase-2	- Not attenuated - Low risk of ERD - No interference with maternal Abs	Potential for developing anti-vector immunity
	ChAdV155-RSV; ( <i>GlaxoSmithKline</i> )	Pre-F, N, M2-1	Pediatrics	Systemic	Phase-2		
	VXA-RSV (AdV5); ( <i>Vaxart</i> )	Post-F	Elderly	Mucosal & Systemic	Phase-1		
	MVA-BN RSV; ( <i>Bavarian Nordic</i> )	Post-F, GA/GB, N, M2	Elderly	Systemic	Phase-2		
	<b>Live-attenuated/chimeric</b>						
	rBCG/N-hRSV; ( <i>Universidad de Chile</i> )	N	Newborn	Systemic	Phase-1	Predominant Th1 immune responses	
	RSV/AG ( <i>Intravac</i> )	Lacks G	Pediatric	M u cosa l	Phase-1	-Low risk of ERD - Intranasal delivery - Replication in presence of maternal Ab - Broad stimulation of immune responses	- Balance of attenuation/ immunogenicity - Reverse to wild-type - Stability for mass production
RSVANS2A1313/1314L RSV 276 RSV 6120/ANS2/1030 <sub>s</sub> ( <i>Sanofi-Pasteur &amp; NIH</i> )	Pre-F/Post-F	Pediatric	Mucosal & Systemic	Phase-1			



# VÝVOJ PROTILÁTKOVÝCH PREPARÁTŮ PROTI RSV

Pre-F

Post-F



# PRODUKTOVÝ POKROK PRO PREVENCI RSV V RANÉM VĚKU

PRODUKT / PRODUCENT	ÚČINNOST (%) (INTERVAL SPOLEHLIVOSTI)	MĚŘENÝ VÝSTUP	POZNÁMKA
<b>Nirsevimab (mAb)<sup>1</sup></b>  AstraZeneca / Sanofi Pasteur	79.5% (95%, 65.9 to 87.7)	Lékařsky kontrolovaná infekce dolních dýchacích cest RSV (LRTI) po dobu 150 dnů	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Sloučená analýza fáze 2b/3</li> <li>• Schváleno v Evropě a USA</li> <li>• Očekávané překážky v přístupu k cenám a dodávkám, alespoň v prvních letech</li> <li>• Utváření trhu potřebné pro přístup na trh s nízkými příjmy</li> <li>• Jednodávková předplněná injekční stříkačka</li> </ul>
	77.3% (95%, 50.3 to 89.7)	RSV-LRTI s hospitalizací během 150 dnů	
<b>Pre-fusion F těhotenská vakcína<sup>2</sup></b>  Pfizer	69.4% (44.3% to 84.1%)	Těžká lékařsky kontrolovaná RSV-LRTI od narození do 180 dnů	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Schváleno v USA a Evropě</li> <li>• Nejčasnější potenciální předkvalifikace WHO se odhaduje na rok 2024</li> <li>• Jednodávková lahvička (aktuální); vícedávkové lahvičky (ve vývoji)</li> </ul>
	51.3% (29.4% to 66.8%)	Lékařsky kontrolovaná RSV-LRTI od narození do 180 dnů	

Další dlouhodobě působící mAb pro dodání novorozencům jsou ve vývoji a mají potenciál pro trhy s nízkými a středními příjmy.

- Merck (fáze 2b/3)
- Lékařský výzkumný ústav Billa a Melindy Gatesových (1. fáze)

# SOUČASNÁ DOPORUČENÍ

- **ACIP** DOPORUČUJE, ABY DOSPĚLÍ VE VĚKU  $\geq 60$  LET MOHLI DOSTAT JEDNU DÁVKU VAKCÍNY RSV NA ZÁKLADĚ SDÍLENÉHO KLINICKÉHO ROZHODOVÁNÍ
- **SPOJENÉ KRÁLOVSTVÍ:** JCVI DOPORUČUJE PROGRAM PRO STARŠÍ DOSPĚLÉ VE VĚKU 75 LET A VÍCE
- **RAKOUSKO:** MINISTERSTVO ZDRAVOTNICTVÍ DOPORUČUJE VAKCÍNU VŠEM DOSPĚLÝM STARŠÍM 60 LET. OČKOVÁNÍ LZE ZVÁŽIT I PRO VYSOCE RIZIKOVÉ OSOBY VE VĚKU 18 AŽ 60 LET.
- **NORSKO:** VAKCÍNU PROTI RSV LZE ZVÁŽIT U DOSPĚLÝCH VE VĚKU 60 LET A STARŠÍCH SE ZÁKLADNÍM ONEMOCNĚNÍM.
- **NĚMECKO** BARMER, KTERÁ JE DRUHOU NEJVĚTŠÍ NEMOCENSKOU POKLADNOU V NĚMECKU, ZAJISTÍ PLNOU ÚHRADU NÁKLADŮ NA OČKOVÁNÍ PROTI RSV VŠEM POJIŠTĚNCŮM NAD 60 LET.
- **BELGIE** – SUPERIOR HEALTH COUNCIL DOCHÁZÍ K ZÁVĚRU, ŽE OČKOVÁNÍ PROTI RSV MŮŽE BÝT NABÍZENO INDIVIDUÁLNĚ VYSOCE RIZIKOVÝM PACIENTŮM STARŠÍM 60 LET S ALESPŮŇ JEDNÍM RIZIKOVÝM FAKTOREM ZÁVAŽNÉHO ONEMOCNĚNÍ RSV.
- **ŠVÉDSKO** DOPORUČUJE OČKOVÁNÍ PROTI RSV PRO VŠECHNY OSOBY STARŠÍ 75 LET (VYŠŠÍ RIZIKO TĚŽKÉHO LRTD A ÚMRTÍ) A VŠECHNY OSOBY OD 60 LET S NĚKTERÝM Z RIZIKOVÝCH STAVŮ:



# ZÁVĚR

- RYCHLÝ VÝVOJ V POSLEDNÍCH LETECH
- K DISPOZICI PROTI LÁTKOVÉ PREPARÁTY PALIVIZUMAB A NIRSEVIMAB
  - DALŠÍ VE VÝVOJI
- VAKCINACE V TĚHOTENSTVÍ: ABRYSSVO
- VAKCINACE SENIORŮ 60+: AREXVY, ABRYSSVO
- ZATÍM VE VÝVOJI: VAKCINACE NOVOROZENCŮ??, KOJENCŮ, DĚTÍ DO 5 LET