



ARTICOLO ORIGINALE

# Efficacia e sicurezza di un vaccino RSV PreF basato su mRNA negli anziani

Eleanor Wilson, M.D., Jaya Goswami, M.D., Abdullah H. Baqui, M.B., B.S., M.P.H., Dr.P.H., Pablo A. Doreski, M.D., Gonzalo Perez-Marc, M.D., Khalequ Zaman, M.B., B.S., Ph.D., Jorge Monroy, M.D., Christopher J.A. Duncan, M.B., Ch.B., D.Phil., Mugen Ujiie, M.D., M.T.M., Ph.D., Mika Rämetsä, M.D., Ph.D., Lina Pérez-Breva, M.D., Ph.D., Ann R. Falsey, M.D., Edward E. Walsh, M.D., Rakesh Dhar, M.D., Lauren Wilson, M.S.N., Jiejun Du, Ph.D., Parinaz Ghaswalla, Ph.D., Archana Kapoor, Ph.D., Lan Lan, Ph.D., Shraddha Mehta, Pharm.D., Runa Mithani, Pharm.D., Catherine A. Panozzo, Ph.D., Alana K. Simorellis, Ph.D., Barbara J. Kuter, Ph.D., M.P.H., Florian Schödel, M.D., Wenmei Huang, Ph.D., Caroline Reuter, M.D., Karen Slobod, M.D., Sonia K. Stoszek, Ph.D., Christine A. Shaw, Ph.D., Jacqueline M. Miller, M.D., Rituparna Das, M.D., e Grace L. Chen, M.D., M.P.H. et al., per il gruppo di studio ConquerRSV\*

14 dicembre 2023

N Engl J Med 2023; 389:2233-2244

DOI: 10.1056/NEJMoa2307079

Articolo

Figure/Media

Metriche

35 Riferimenti

1 Articolo di citazione

Articoli correlati

## Astratto

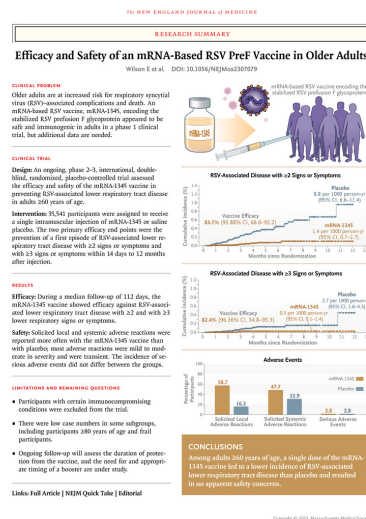
### SFONDO

Il virus respiratorio sinciziale (RSV) può causare una sostanziale morbilità e mortalità tra gli anziani.

Pdf by:  
<https://www.pro-memoria.info>

Un vaccino RSV a base di mRNA, mRNA-1345, che codifica la glicoproteina F di prefusione RSV stabilizzata, è sotto indagine clinica.

## METODI



In questo studio in corso, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo, di fase 2-3, abbiamo assegnato in modo casuale, in un rapporto 1:1, agli adulti di età pari o superiore a 60 anni per ricevere una dose di mRNA-1345 (50 µg) o placebo. I due endpoint primari di efficacia erano la prevenzione della malattia del tratto respiratorio inferiore associata a RSV con almeno due segni o sintomi e con almeno tre segni o sintomi. Un punto chiave di efficacia secondaria è stata la prevenzione della malattia respiratoria acuta associata a RSV. È stata valutata anche la sicurezza.

## RISULTATI

Complessivamente, 35.541 partecipanti sono stati assegnati a ricevere il vaccino mRNA-1345 (17.793 partecipanti) o placebo (17.748). Il follow-up mediano è stato di 112 giorni (intervallo, da 1 a 379). Le analisi primarie sono state condotte quando si era verificato almeno il 50% dei casi previsti di malattia del tratto respiratorio inferiore associata a RSV. L'efficacia del vaccino è stata dell'83,7% (95,88% di intervallo di confidenza [CI], da 66,0 a 92,2) contro la malattia del tratto respiratorio inferiore associata all'RSV con almeno due segni o sintomi e dell'82,4% (96,36% CI, da 34,8 a 95,3) contro la malattia con almeno tre segni o sintomi. L'efficacia del vaccino è stata del 68,4% (IC 95%, da 50,9 a 79,7) contro la malattia respiratoria acuta associata all'RSV. La protezione è stata osservata contro entrambi i sottotipi di RSV (A e B) ed era generalmente coerente tra i sottogruppi definiti in base all'età e alle condizioni coesistenti. I partecipanti nel gruppo mRNA-1345 hanno avuto un'incidenza più elevata rispetto a quelli del gruppo placebo di reazioni avverse locali sollecitate (58,7% vs. 16,2%) e di reazioni avverse sistemiche (47,7% vs. 32,9%); la maggior parte delle reazioni erano di gravità da lieve a moderata ed erano transitorie. Eventi avversi gravi si sono verificati nel 2,8% dei partecipanti a ciascun gruppo di studio.

## CONCLUSIONI

Una singola dose del vaccino mRNA-1345 non ha portato a problemi evidenti per la sicurezza e ha portato a una minore incidenza di malattia del tratto respiratorio inferiore associata a RSV e di malattia respiratoria acuta associata a RSV rispetto al placebo tra gli adulti di età pari o superiore a 60 anni. (Finanziato da Moderna; numero ConquerRSV ClinicalTrials.gov, [NCT05127434](https://clinicaltrials.gov/ct2/show/study/NCT05127434).)

## Introduzione



### RIPRESA RAPIDA

Un vaccino RSV PreF basato su mRNA negli anziani

02:14

**L**O SPETTRO CLINICO DELLA MALATTIA DA VIRUS RESPIRATORIO SINCIZIALE (RSV) varia da lievi sintomi respiratori superiori a gravi malattie del tratto respiratorio inferiore.<sup>1,2</sup> Gli anziani sono ad aumentato rischio di complicanze e morte correlate all'RSV a causa dell'immunosenescenza correlata all'età e di una maggiore prevalenza di condizioni di base.<sup>3-11</sup> Nel 2019, circa 5,2 milioni di casi di infezione da RSV hanno portato a 470.000 ricoveri e 33.000 decessi ospedalieri tra gli adulti di età pari o superiore a 60 anni nei paesi ad alto reddito.<sup>12</sup> Si stima che l'incidenza annuale dell'infezione da RSV vari dal 3 al 10% tra gli anziani, a seconda dei fattori di rischio sottostanti,<sup>13,14</sup> con le persone anziane fragili anche a rischio di grave infezione da RSV.<sup>10,15</sup> Di conseguenza, l'onere sociale e l'utilizzo dell'assistenza sanitaria associati all'infezione da RSV negli anziani sono sostanziali.<sup>16,17</sup> Con l'invecchiamento della popolazione mondiale, l'infarere dell'infezione da RSV18, una situazione che evidenzia la necessità di un vaccino contro l'RSV in questa popolazione.

La stabilizzazione della glicoproteina RSV-F nella conformazione di prefusione (preF) ha avanzato lo sviluppo dei vaccini RSV, dato che la conformazione preF è il bersaglio primario di potenti anticorpi neutralizzanti RSV ed è altamente conservata nei due sottotipi RSV (A e B).<sup>19-23</sup> Due vaccini recentemente approvati confermano il successo di una strategia di vaccinazione basata sulla proteina preF per l'infezione da RSV.<sup>24-28</sup>

Il vaccino mRNA-1345 (Moderna) utilizza lo stesso antigene preF e si basa sulla piattaforma di vaccino mRNA che in precedenza si è dimostrata efficace nell'affrontare il carico mondiale dell'infezione da sindrome respiratoria acuta grave da coronavirus 2 (SARS-CoV-2). Il vaccino mRNA-1345 è un vaccino a base di mRNA incapsulato in nanoparticelle lipidiche che codifica la

glicoproteina RSV-F ancorata alla membrana, derivata da un ceppo RSV A e stabilizzata nella conformazione preF. Uno studio clinico di fase 1 di questo vaccino non ha mostrato problemi di sicurezza e ha mostrato immunogenicità negli adulti più giovani e più anziani; il vaccino ha indotto anticorpi neutralizzanti contro entrambi i sottotipi RSV A e B, che sono persistiti per 6 mesi.<sup>29</sup> Abbiamo avviato questo studio di efficacia, ConquerRSV, nel novembre 2021 per valutare la sicurezza e l'efficacia del vaccino mRNA-1345 nella prevenzione di un primo episodio di malattia del tratto respiratorio inferiore associata a RSV in adulti di età pari o superiore a 60 anni. Qui, riportiamo le analisi primarie di questo studio in corso.

## Metodi



### PROGETTAZIONE E SUPERVISIONE DI PROVA

Stiamo conducendo questo studio di fase 2-3, randomizzato, in doppio cieco, controllato con placebo in 22 paesi. Il processo è stato approvato dalle commissioni di revisione istituzionali competenti. La revisione dei dati di sicurezza iniziali della fase 2 dello studio da parte del comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza ha preceduto la transizione alla fase 3. Lo studio è stato condotto secondo i principi del Consiglio internazionale per l'armonizzazione dei requisiti tecnici per la registrazione dei prodotti farmaceutici per uso umano, le linee guida E6(R2) di buona pratica clinica, i principi della Dichiarazione di Helsinki e tutte le leggi o i regolamenti nazionali, statali e locali. Tutti i partecipanti hanno fornito il consenso informato scritto prima dell'iscrizione. I dati di sicurezza sono stati periodicamente monitorati dal comitato indipendente di monitoraggio dei dati e della sicurezza, i cui membri erano a conoscenza delle assegnazioni del gruppo di prova. Il comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza ha determinato quando il vaccino soddisfaceva i criteri di successo prespecificati per l'efficacia sulla base del conteggio dei casi prespecificato come descritto nel [protocollo](#) (disponibile con il testo completo di questo articolo su NEJM.org).

Lo sponsor, Moderna, era responsabile della progettazione complessiva dello studio, della selezione del sito di prova, del monitoraggio e dell'analisi dei dati, che è stata facilitata da Pharmaceutical Product Development (un'organizzazione di ricerca a contratto). Tutti gli autori hanno avuto accesso al protocollo, al piano di analisi statistica e ai dati e hanno concordato con la decisione dello sponsor di presentare il manoscritto per la pubblicazione. Gli autori garantiscono l'accuratezza e la completezza dei dati e la fedeltà della sperimentazione al protocollo. La prima bozza del manoscritto è stata scritta da scrittori medici finanziati da Moderna, in collaborazione con diversi autori impiegati da Moderna. Ulteriori informazioni sono fornite nella sezione Metodi supplementari dell'appendice [supplementare](#), disponibile su NEJM.org.

## PARTECIPANTI ALLA PROVA

I partecipanti idonei erano adulti di età pari o superiore a 60 anni. Lo studio ha incluso persone con condizioni mediche croniche stabili e persone escluse con determinate condizioni immunocompromesse. Un elenco completo dei criteri di ammissibilità è fornito nella sezione Metodi supplementari.

## PROCEDURE DI PROVA

La randomizzazione è stata eseguita in un rapporto 1:1 con l'uso di un sistema di tecnologia di risposta interattiva. Il vaccino (50 µg di mRNA-1345) o placebo (salina) è stato somministrato per iniezione nel muscolo deltoide. Il vaccino mRNA-1345 è stato spedito congelato e conservato nei siti clinici prima della preparazione e dell'iniezione (Fig. S1 nell'appendice [supplementare](#), e vedere la sezione Metodi supplementari).

La randomizzazione è stata stratificata in base all'età del partecipante (da 60 a 74 anni vs. ≥75 anni) e ad alcuni fattori di rischio (presenza o assenza di insufficienza cardiaca congestizia, broncopneumopatia cronica ostruttiva [BPCO] o entrambi). La fase 3 dello studio è iniziata dopo che circa 2000 partecipanti erano stati arruolati nella fase 2 e non sono stati riscontrati problemi di sicurezza da parte del comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza nella revisione non cieca dei dati di sicurezza dai primi 400 o più partecipanti fino al giorno 28. Successivamente, i dati delle fasi 2 e 3 dello studio sono stati analizzati insieme.

Il personale che era a conoscenza delle assegnazioni del gruppo di prova ha eseguito valutazioni della responsabilità del prodotto sperimentale e ha preparato e somministrato iniezioni, ma non è stato coinvolto in altri aspetti dello studio. Gli investigatori, il personale di prova, i partecipanti, i monitor del sito e il personale sponsor non erano a conoscenza delle assegnazioni del gruppo di prova. In questo studio in corso, stiamo seguendo i partecipanti fino a 24 mesi dopo l'iniezione.

## VALUTAZIONI DI EFFICACIA

I due obiettivi primari di efficacia erano la valutazione dell'efficacia di una singola dose del vaccino mRNA-1345 nella prevenzione di un primo episodio di malattia del tratto respiratorio inferiore associata a RSV con almeno due segni o sintomi respiratori inferiori e con almeno tre segni o sintomi respiratori inferiori entro 14 giorni a 12 mesi dall'iniezione (Tabella S1). Un obiettivo secondario chiave è stata la valutazione dell'efficacia di una singola dose del vaccino mRNA-1345 nella prevenzione di un primo episodio di malattia respiratoria acuta associata a RSV con almeno un sintomo entro 14 giorni a 12 mesi dall'iniezione. Un altro obiettivo secondario è stata la valutazione dell'efficacia del vaccino nella prevenzione di un primo episodio di malattia del tratto respiratorio inferiore associata a RSV secondo il sottotipo di RSV (A o B). Tutti i punti finali che sono stati studiati e quelli discussi in questo articolo sono elencati nella tabella S2.

La malattia del tratto respiratorio inferiore associata all'RSV è stata definita come infezione da RSV confermata dalla reazione a catena della trascrittasi inversa-polimerasi (RT-PCR) e sintomi respiratori inferiori nuovi o in peggioramento per almeno 24 ore o come infezione da RSV confermata con evidenza radiologica di polmonite (Tabella S3). La malattia respiratoria acuta associata a RSV è stata definita come infezione da RSV confermata da RT-PCR e almeno un sintomo respiratorio nuovo o in peggioramento per almeno 24 ore.

Durante lo studio è stata condotta una sorveglianza attiva per l'infezione da RSV. I partecipanti sono stati invitati settimanalmente a segnalare potenziali sintomi respiratori o sistemici associati all'RSV. Le visite non programmate sono state organizzate se i partecipanti hanno riportato sintomi nuovi o in peggioramento. Un tampone nasofaringeo è stato ottenuto e testato per RSV A, RSV B e altri agenti patogeni respiratori con l'uso di RT-PCR (vedere la sezione Metodi supplementari).

### **VALUTAZIONI DI SICUREZZA**

L'obiettivo primario di sicurezza era valutare il profilo di sicurezza e di effetto collaterale del vaccino mRNA-1345. I partecipanti hanno usato un diario elettronico per segnalare le reazioni avverse locali e sistemiche sollecitate per 7 giorni dopo l'iniezione. Gli eventi avversi non richiesti sono stati valutati entro 28 giorni dopo l' iniezione. Nel corso dello studio sono stati raccolti dati su eventi avversi assistiti dal medico, eventi avversi di particolare interesse (trombocitopenia, nuova insorgenza o peggioramento della malattia neurologica, anafilassi e miocardite o pericardite) (Tabella S4), eventi avversi gravi ed eventi avversi che portano al ritiro. Gli eventi avversi riportati qui sono quelli che non erano presenti prima dell'esposizione al vaccino sperimentale o al placebo o che erano già presenti ma peggiorati di intensità o frequenza dopo l'esposizione. Gli eventi avversi non richiesti sono stati classificati come lievi, moderati o gravi. Ulteriori informazioni sono fornite nella sezione Metodi supplementari.

### **ANALISI STATISTICA**

Sulla base delle ipotesi sull'efficacia del vaccino e sull'incidenza dell'infezione da RSV, abbiamo pianificato che lo studio iscrivesse circa 37.000 partecipanti. Le analisi primarie dovevano essere condotte quando si era verificato almeno il 50% dei casi previsti di malattia del tratto respiratorio inferiore associata alla RSV. I due obiettivi primari di efficacia sono stati testati in ordine gerarchico di efficacia del vaccino contro la malattia del tratto respiratorio inferiore associata a RSV con almeno due segni o sintomi respiratori inferiori seguiti dall'efficacia del vaccino contro i casi con almeno tre segni respiratori inferiori di sintomi. Abbiamo determinato che il successo sarebbe stato raggiunto se il limite inferiore dell'intervallo di confidenza bilaterale (aggiustato per alfa) fosse superiore al 20%. Confrontare il confine inferiore dell'intervallo di confidenza alfa-aggiustato con il criterio di successo prespecificato del 20% equivale a confrontare il valore di P unilaterale con l'alfa (soglia) unilaterale aggiustata (vedere la sezione Metodi supplementari). L'errore complessivo di tipo I è stato controllato

al 2,5% (unilaterale). L'obiettivo secondario chiave sarebbe testato se fosse soddisfatto il criterio di successo per i due obiettivi primari. L'efficacia del vaccino è stata calcolata come  $1 - \text{hazard ratio (mRNA-1345 vs. placebo)} \times 100\%$ . L'intervallo di confidenza per l'efficacia del vaccino si basava su un modello stratificato di rischi proporzionali di Cox nella popolazione di efficacia per protocollo, che includeva tutti i partecipanti che erano stati sottoposti a randomizzazione, avevano ricevuto vaccino o placebo, avevano completato almeno una visita o un contatto di sorveglianza 14 giorni dopo l'iniezione e non avevano grandi deviazioni del protocollo che avrebbero influenzato gli esiti di efficacia.

L'attuale analisi di efficacia è stata eseguita come previsto quando sono stati osservati almeno 43 casi di malattia del tratto respiratorio inferiore associata a RSV con almeno due segni o sintomi e almeno 16 casi con almeno tre segni o sintomi. Le analisi di efficacia secondarie primarie e chiave sono state eseguite nella popolazione di analisi di efficacia per protocollo. Le analisi dei sottogruppi sono state eseguite in base alla fascia di età, alla presenza o all'assenza di almeno una condizione coesistente, alla razza, allo stato di fragilità, ai fattori di rischio per l'insufficienza cardiaca congestizia o alla BPCO e alla regione geografica e al livello di reddito della Banca Mondiale. Le analisi di sicurezza includevano tutti i partecipanti che erano stati sottoposti a randomizzazione e avevano ricevuto il vaccino o il placebo (popolazione di analisi della sicurezza). I riassunti delle reazioni avverse sollecitate si basano sulla popolazione di analisi di sicurezza sollecitata, che includeva tutti i partecipanti che hanno contribuito con qualsiasi dato riguardante le reazioni avverse sollecitate.

---

## Risultati



### POPOLAZIONE DI PROVA

Dal 17 novembre 2021 al 31 ottobre 2022, un totale di 35.541 partecipanti sono stati sottoposti a randomizzazione; 17.793 partecipanti sono stati assegnati al gruppo mRNA-1345 e 17.748 sono stati assegnati al gruppo placebo (Fig. S2 e Tabella S5). La popolazione dell'analisi della sicurezza includeva 17.734 partecipanti nel gruppo mRNA-1345 e 17.679 partecipanti nel gruppo placebo e la popolazione di efficacia per protocollo comprendeva rispettivamente 17.572 e 17.516 partecipanti.

---

### Tabella 1.

**Table 1. Demographic and Clinical Characteristics of the Participants at Baseline (Safety Analysis Population).<sup>a</sup>**

Characteristic	mRNA-1245 (N = 17,774)	Placebo (N = 17,697)	Total (N = 35,471)
Age at enrollment			
Mean — yr	68.1 ± 6.2	68.1 ± 6.2	68.1 ± 6.2
Median (range) — yr	67 (65–95)	67 (60–96)	67 (60–96)
Distribution — no. (%)			
0–49 yr	11,281 (63.4)	11,212 (63.5)	22,493 (63.5)
50–79 yr	5,474 (30.9)	5,460 (30.9)	10,934 (30.9)
≥80 yr	979 (5.5)	997 (5.6)	1,976 (5.6)
Female sex — no. (%)	8,658 (48.8)	8,711 (49.3)	17,369 (49.0)
Race or ethnic group — no. (%) <sup>b</sup>			
White	11,240 (63.4)	11,216 (63.4)	22,456 (63.4)
Black	2,203 (12.4)	2,158 (12.2)	4,361 (12.3)
Asian	1,340 (7.5)	1,329 (7.5)	2,669 (7.5)
Other	2,882 (16.1)	2,871 (16.1)	5,753 (16.1)
Unknown or not reported	69 (0.4)	105 (0.6)	174 (0.5)
Frailty status — no. (%) <sup>c</sup>			
Fit	12,512 (70.5)	12,514 (70.5)	25,026 (70.6)
Vulnerable	2,828 (15.9)	2,839 (16.0)	5,667 (16.0)
Fragile	997 (5.6)	1,017 (5.8)	2,014 (5.7)
Missing data	397 (2.2)	409 (2.3)	806 (2.3)
No. of coexisting conditions of interest — no. (%) <sup>d</sup>			
0	12,496 (70.5)	12,551 (70.6)	25,047 (70.7)
≥1	5,278 (29.5)	5,146 (29.0)	10,424 (29.3)
Risk factors for lower respiratory tract disease — no. (%)			
Present	1,218 (6.9)	1,210 (7.0)	2,428 (6.9)
Absent	16,556 (93.1)	16,487 (93.0)	33,043 (93.1)
Congestive heart failure	205 (1.2)	201 (1.1)	406 (1.1)
COPD	960 (5.4)	978 (5.5)	1,938 (5.5)
Congestive heart failure and COPD	53 (0.3)	51 (0.3)	104 (0.3)

<sup>a</sup> Plus-minus values are means ± SD. The safety analysis population included all the participants who had undergone randomization and received any trial injection. Numbers were based on the actual injections received. Data on age and risk factors were obtained from electronic case-report forms. Percentages may not total 100 because of rounding. COPD, chronic obstructive pulmonary disease.

<sup>b</sup> Race and ethnic group were reported by the participant. Other included American Indian or Alaska Native, Native Hawaiian or other Pacific Islander, other, or multiple.

<sup>c</sup> Frailty status was based on the Edmonton Frailty scoring system and measured by means of the Edmonton Frail Scale scores (see Methods). Frailty status was based on the Edmonton Frailty scoring system and measured by means of the Edmonton Frail Scale scores (see Methods). Frailty status was based on the Edmonton Frailty scoring system and measured by means of the Edmonton Frail Scale scores (see Methods).

<sup>d</sup> Coexisting conditions of interest included advanced liver disease, advanced renal disease, asthma, chronic respiratory disease, congestive heart failure, COPD, and diabetes.

Caratteristiche demografiche e cliniche dei partecipanti al basale (popolazione di analisi della sicurezza).

Le caratteristiche demografiche e di altro tipo dei partecipanti al basale sono state bilanciate tra i due gruppi (tabella 1 e tabella S6). L'età media dei partecipanti all'iscrizione era di 68,1 anni, il 49,0% erano donne, il 36,1% non erano bianchi e il 34,5% erano ispanici o latini. Una o più condizioni coesistenti sono state segnalate dal 29,3% dei partecipanti, con l'1,1% che ha riportato una storia di insufficienza cardiaca congestizia e il 5,5% che ha riportato una storia di BPCO. Un totale del 21,9% dei partecipanti è stato valutato come vulnerabile o fragile, come definito secondo il punteggio di Edmonton Frailty (vedi la sezione Metodi supplementari). Le informazioni sulla rappresentatività dei partecipanti allo studio rispetto alla popolazione colpita dall'infezione da RSV sono fornite nella tabella S7.

Le analisi primarie sono state condotte quando si era verificato almeno il 50% dei casi previsti di malattia del tratto respiratorio inferiore associata a RSV. A partire dalla data di cut-off dei dati (30 novembre 2022), il follow-up mediano era di 112 giorni (intervallo da 1 a 379), con 7216 partecipanti (20,4%) che sono stati seguiti per almeno 6 mesi.

## EFFICACIA DEL VACCINO

### Tabella 2.



**Table 3. Vaccine Efficacy against RSV-Associated Lower Respiratory Tract Disease with at Least Two or at Least Three Signs or Symptoms (Per-Protocol Efficacy Population)\***

End Point	mRNA-1345		Placebo		Vaccine Efficacy (CI)†
	no. of participants	no. of events	no. of participants	no. of events	
<b>RSV-associated lower respiratory tract disease with ≥2 signs or symptoms</b>					
Overall	17,572	9	17,516	55	83.7 (66.0 to 92.2)
RSV subtype					
RSV A	17,572	3	17,516	16	91.7 (73.0 to 97.6)
RSV B	17,572	6	17,516	19	68.3 (51.1 to 81.6)
Age group					
60–69 yr	11,168	8	11,118	33	76.0 (60.0 to 88.9)
70–79 yr	5,440	1	5,416	22	95.4 (83.9 to 99.0)
≥80 yr	964	0	982	0	NE (NE to NE)‡
<b>RSV-associated lower respiratory tract disease with ≥3 signs or symptoms</b>					
Overall	17,572	3	17,516	17	82.4 (64.8 to 95.3)
RSV subtype					
RSV A	17,572	1	17,516	10	96.0 (82.0 to 98.7)
RSV B	17,572	2	17,516	7	73.9 (53.0 to 84.3)
Age group					
60–69 yr	11,168	3	11,118	11	72.9 (52.8 to 82.6)
70–79 yr	5,440	0	5,416	6	100 (NE to 100)‡
≥80 yr	964	0	982	0	NE (NE to NE)‡

\* Respiratory syncytial virus (RSV)-associated lower respiratory tract disease with at least two signs or symptoms or at least three signs or symptoms was based on the onset of eligible symptoms within a window of 14 days before or after the date that a positive result for RSV was obtained by reverse transcription-polymerase chain reaction. The time to the first episode of RSV-associated lower respiratory tract disease with at least two or at least three signs or symptoms was calculated as the case date (the statistical analysis point) minus the date of randomization plus 1. Data are from the per-protocol efficacy analysis population, which included all the participants who had undergone randomization, received the vaccine or placebo, completed at least one visit or surveillance contact 14 days after injection, and had no major protocol deviations affecting the efficacy outcomes as determined before database lock and unblinding. NE denotes not estimated.

† Vaccine efficacy was defined as 1 minus the hazard ratio (mRNA-1345 vs placebo) (95% CI). The confidence interval in the analysis of efficacy was based on a stratified Cox proportional hazards model with Efron's method of tie handling and with robust standard errors. Vaccine efficacy was adjusted for distribution factors at discontinuation. In the overall analysis, the adjusted confidence interval was 18.8% for RSV-associated lower respiratory tract disease with at least two signs or symptoms and 96.36% for RSV-associated lower respiratory tract disease with at least three signs or symptoms. In the subgroup analysis, the 95% confidence interval was calculated with the use of the exact method (Fleiss distribution) and with adjustment for per-parameters. Per-parameters were defined as the total years from the randomization date to the date of the earliest of the following events: RSV-associated lower respiratory tract disease with at least two or at least three signs or symptoms, RSV-associated acute respiratory disease, 12 months after injection, early discontinuation, unrelated death, or early RSV-associated acute respiratory disease or the date of death.

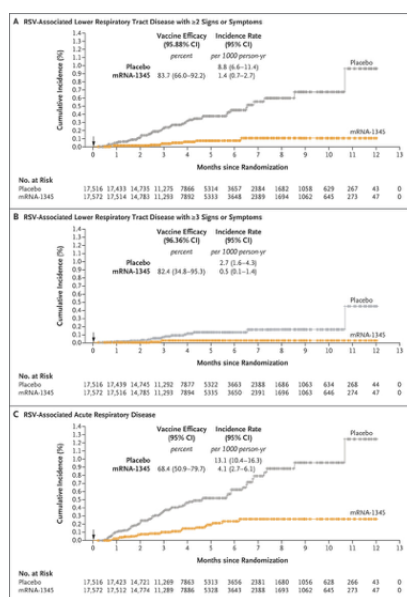
‡ Follow-up for RSV-associated lower respiratory tract disease with at least two signs or symptoms was 6271.06 person-years in the mRNA-1345 group and 6513.35 person-years in the placebo group. The incidence rate (number of events/1000 person-years) was 1.44 events per 1000 person-years in the mRNA-1345 group and 8.83 events per 1000 person-years in the placebo group. The incidence rate was defined as the number of participants with a case divided by the number of participants at risk, with adjustment for person-years (total time at risk) in each trial group.

§ Follow-up for RSV-associated lower respiratory tract disease with at least three symptoms was 6272.38 person-years in the mRNA-1345 group and 6238.81 person-years in the placebo group. The incidence rate was 0.48 events per 1000 person-years in the mRNA-1345 group and 2.72 events per 1000 person-years in the placebo group.

Efficacia del vaccino contro la malattia del tratto respiratorio inferiore associata a RSV con almeno due o almeno tre segni o sintomi (popolazione di efficacia per prototipo).

Il comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza si è riunito il 22 dicembre 2022 e ha stabilito che il criterio di successo prespecificato per l'efficacia (confine inferiore dell'intervallo di confidenza alfa-aggiustato, >20%) è stato soddisfatto per i due punti finali primari di efficacia. Per l'analisi primaria, sono stati confermati 64 casi di malattia del tratto respiratorio inferiore associata a RSV con almeno due segni o sintomi (9 nel gruppo mRNA-1345 e 55 nel gruppo placebo); l'efficacia del vaccino è stata dell'83,7% (95,88% CI, da 66,0 a 92,2; P unilaterale <0,001) (Tabella 2). Sono stati riportati venti casi di malattia del tratto respiratorio inferiore associata a RSV con almeno tre segni o sintomi (3 nel gruppo mRNA-1345 e 17 nel gruppo placebo); l'efficacia del vaccino è stata dell' 82,4% (96,36% CI, da 34,8 a 95,3; unilaterale P=0,008) (Tabella 2).

Figura 1.



Incidenza cumulativa della malattia del tratto respiratorio inferiore associata a RSV e della malattia respiratoria

acuta associata a RSV (popolazione di efficacia per-protocollo).

Per la malattia respiratoria acuta associata a RSV, si sono verificati 26 casi nel gruppo mRNA-1345 e 82 nel gruppo placebo; l'efficacia del vaccino è stata del 68,4% (IC 95%, da 50,9 a 79,7) (Tabella S9). Risultati simili sono stati ottenuti per le analisi che includevano tutti i partecipanti che erano stati sottoposti a randomizzazione (set di randomizzazione; analisi dell'efficacia a partire dal giorno 1) (Tabella S8). L'incidenza cumulativa di malattia del tratto respiratorio inferiore associata a RSV con almeno due e almeno tre segni o sintomi e di malattia respiratoria acuta associata a RSV ha mostrato un aumento costante tra i destinatari del placebo, mentre l'incidenza tra i destinatari del vaccino è rimasta bassa e stabile per tutto il periodo di osservazione (follow-up mediano, 112 giorni; intervallo, da 15 a 379) (**Figura 1**).

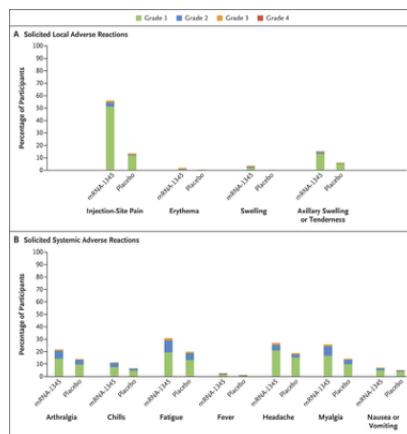
Per quanto riguarda i sottotipi di RSV, l'efficacia del vaccino contro la malattia del tratto respiratorio inferiore associata all'RSV con almeno due e almeno tre segni o sintomi è stata del 91,7% e 90,0%, rispettivamente, per RSV A e 68,5% e 71,5%, rispettivamente, per RSV B (**Tabella 2**). L'efficacia del vaccino è stata del 78,5% contro la malattia respiratoria acuta associata a RSV causata da RSV A e del 51,7% contro la malattia respiratoria acuta associata a RSV causata da RSV B.

Il vaccino mRNA-1345 sembrava essere efficace contro la malattia del tratto respiratorio inferiore associata all'RSV con almeno due e almeno tre segni o sintomi e contro la malattia respiratoria acuta associata all'RSV in sottogruppi definiti in base al sesso, alla fascia di età, alla presenza o all'assenza di almeno una condizione coesistente, alla razza, allo stato di fragilità, ai fattori di rischio per l'insufficienza cardiaca congestizia e la BPCO e la regione geografica e il livello di reddito della Banca Mondiale (**Tabella 2**). Non sono stati riportati casi di malattia del tratto respiratorio inferiore associata a RSV in adulti di età pari o superiore a 80 anni. Tra i partecipanti con malattia del tratto respiratorio inferiore associata a RSV, è stata riportata una minore incidenza di febbre e di respiro tra i destinatari di mRNA-1345 rispetto ai riceventi di placebo (Tabella S10).

## SICUREZZA

---

### Figura 2.



Reazioni avverse locali e sistemiche sollecitate.

La maggior parte delle reazioni avverse richieste sono state da lievi a moderate, con esordio da 1 a 2 giorni dopo l'iniezione e con risoluzione entro 1 o 2 giorni dall'inizio (Tabella S11). Le reazioni avverse locali sollecitate sono state riportate nel 58,7% dei partecipanti nel gruppo mRNA-1345 e nel 16,2% di quelli del gruppo placebo (Figura 2); gli eventi di grado 3 sono stati riportati rispettivamente nel 3,2% e nell'1,7%. La reazione avversa locale sollecitata più comune è stata il dolore al sito di iniezione (nel 56,3% dei partecipanti nel gruppo mRNA-1345 e nel 13,7% di quelli del gruppo placebo). Le reazioni avverse sistemiche sollecitate sono state riportate nel 47,7% dei partecipanti nel gruppo mRNA-1345 e nel 32,9% di quelli del gruppo placebo (Figura 2 e Tabella S12); eventi di grado 3 o superiore sono stati riportati rispettivamente nel 4,0% e 2,9%. Le reazioni avverse sistemiche più comuni sono state affaticamento, mal di testa, mialgia e artralgia. Nel gruppo mRNA-1345, l'incidenza delle reazioni avverse sollecitate è diminuita con l'età ed era più alta tra le donne che tra gli uomini, più alta tra i partecipanti di razza bianca o asiatica rispetto a quelli di razza nera e più alta tra i partecipanti che si sono identificati come non ispanici o latini che tra coloro che si sono identificati come ispanici o latini.

La frequenza degli eventi avversi non richiesti, inclusi eventi avversi gravi, eventi avversi gravi (compresi eventi fatali), eventi avversi di particolare interesse, eventi avversi a cui è stato assistito un medico ed eventi avversi che hanno portato all'interruzione dello studio segnalati fino alla data di cutoff dei dati, è stata bilanciata tra i due gruppi (Tabella S13). Eventi avversi non richiesti entro 28 giorni dall'iniezione sono stati riportati nel 20,4% dei partecipanti nel gruppo mRNA-1345 e nel 18,8% di quelli del gruppo placebo; questi eventi sono stati considerati correlati all'iniezione in studio rispettivamente nel 5,8% e nel 4,5% dei partecipanti. Le differenze numeriche osservate nell'incidenza di eventi avversi non richiesti sono state attribuibili a reazioni avverse sollecitate che persistevano oltre il giorno 7 o ad altri eventi di reattogenicità. Fino alla data limite dei dati, eventi avversi gravi, indipendentemente dalla causalità, sono stati riportati nel 2,8% dei partecipanti di ciascun gruppo; eventi avversi gravi che sono stati valutati dallo sperimentatore come correlati all'iniezione in studio sono stati riportati in 4 partecipanti (<0,1%) in ciascun gruppo.

Gli eventi avversi gravi più comunemente riportati fino a 28 giorni secondo la classe sistemica e organici sono stati eventi nella classe di infezioni e infestazioni (nello 0,1% dei partecipanti nel gruppo mRNA-1345 e <0,1% di quelli del gruppo placebo) (Tabella S14). In una valutazione da parte di un comitato di aggiudicazione cardiaca indipendente, non ci sono stati casi di miocardite acuta e due casi di pericardite acuta, ognuno dei quali si è verificato più di 42 giorni dopo l'iniezione ed è stato ritenuto dallo sperimentatore non correlato all'iniezione di prova (vedere la sezione Metodi supplementari). Fino alla data di cutoff dei dati, non ci sono stati casi di encefalomielite disseminata acuta o sindrome di Guillain-Barré in nessuno dei due gruppi. Nessun altro problema di sicurezza è stato identificato al momento della revisione degli eventi avversi di particolare interesse fino alla data limite dei dati. L'interruzione dello studio a causa di eventi avversi è stata bilanciata tra i due gruppi (nello 0,2% dei partecipanti) fino alla data di cutoff dei dati. Eventi fatali sono stati riportati nello 0,1% dei partecipanti a ciascun gruppo fino alla data limite dei dati; nessuno di questi decessi è stato riportato dallo sperimentatore come correlato all'iniezione nello studio.

---

## Discussione



Lo spettro clinico della malattia da RSV negli anziani varia dalla malattia più lieve delle vie aeree superiori alla grave malattia del tratto respiratorio inferiore associata all'RSV.<sup>1,2</sup> La malattia del tratto respiratorio inferiore associata a RSV, in particolare nelle persone con condizioni mediche di base, può portare all'ospedalizzazione o alla morte.<sup>3,31,32</sup> Per catturare questo spettro clinico, gli endpoint di efficacia in questo studio includevano sia la malattia del tratto respiratorio inferiore associata all'RSV (con almeno due o almeno tre segni o sintomi prespecificati di malattia del tratto respiratorio inferiore; cioè una malattia grave) che la malattia respiratoria acuta associata a RSV (con almeno un segno o sintomo prespecificato; cioè tutte le malattie dell'RSV).

In questo studio internazionale di fase 2-3 che ha coinvolto adulti di età pari o superiore a 60 anni, una singola dose del vaccino mRNA-1345 ha mostrato l'83,7% di efficacia contro la malattia del tratto respiratorio inferiore associata all'RSV con almeno due segni o sintomi, l'82,4% di efficacia contro la malattia del tratto respiratorio inferiore associata all'RSV con almeno tre segni o sintomi e il 68,4% contro la malattia respiratoria acuta associata all'RSV. Sulla base del limite inferiore degli intervalli di confidenza (intervallo di confidenza alfa-aggiustato per i punti finali di efficacia primaria e intervalli di confidenza del 95% per il punto finale di efficacia secondario chiave) superiore al 20%, lo studio ha soddisfatto i criteri di successo prespecificati per gli obiettivi di efficacia primaria e secondaria chiave. È stata osservata una protezione contro entrambi i sottotipi RSV A e B, che possono circolare contemporaneamente o come sottotipo dominante durante una stagione.<sup>33,34</sup>

Il vaccino mRNA-1345 è stato efficace per l'88,4% contro la malattia del tratto respiratorio inferiore associata a RSV con almeno due segni o sintomi tra i partecipanti con almeno una condizione coesistente. Sebbene non siano stati riportati casi tra gli adulti di età pari o superiore a 80 anni nell'analisi attuale, l'efficacia è stata mantenuta con l'aumentare dell'età (76,0% tra gli adulti dai 60 ai 69 anni e il 95,4% tra quelli di età compresa tra i 70 e i 79 anni). Il vaccino ha anche mostrato efficacia nella prevenzione dello spettro clinico della malattia da RSV indipendentemente dalla razza, dal gruppo etnico, dal sesso o dalla regione geografica della Banca Mondiale e dal livello di reddito. Il vaccino può prevenire esiti gravi che contribuiscono a notevoli oneri sociali e sanitari.

C'è stato un aumento dell'incidenza cumulativa dell'infezione da RSV nel gruppo placebo, mentre l'incidenza nel gruppo mRNA-1345 è rimasta bassa e stabile durante il periodo di osservazione. Per la malattia del tratto respiratorio inferiore associata a RSV con almeno due segni o sintomi, questa separazione nell'incidenza cumulativa è stata osservata da 14 giorni dopo l'iniezione, un risultato coerente con una rapida risposta immunitaria, ed è stata sostenuta durante il periodo di osservazione. Un modello simile è stato osservato per la malattia del tratto respiratorio inferiore associata a RSV con almeno tre segni o sintomi e per la malattia respiratoria acuta associata a RSV. Il tempo fino all'inizio della protezione è supportato dai risultati dello studio di fase 1, in cui le risposte anticorpali neutralizzanti di picco sono state osservate 1 mese dopo l'iniezione e persistite fino a 6 mesi.<sup>29</sup> La stima puntuale dell'efficacia contro l'infezione da RSV B era inferiore a quella contro l'infezione da RSV A in tutti i punti finali. Non è chiaro se questo risultato possa essere dovuto alle caratteristiche biologiche della protezione del vaccino RSV. Questa osservazione è stata riportata in studi su altri vaccini RSV.<sup>25,28</sup>

Il profilo di sicurezza del vaccino mRNA-1345 in questo studio era coerente con quello osservato nello studio di fase 129 e in uno studio del booster mRNA-1273 specifico per variante (Moderna) per la protezione contro l'infezione da SARS-CoV-2 negli anziani.<sup>35</sup> L'incidenza e la gravità delle reazioni avverse sollecitate erano più elevate nel gruppo mRNA-1345 rispetto al gruppo placebo. Tuttavia, la maggior parte delle reazioni avverse sono state da lievi a moderate e transitorie.

L'iscrizione di una popolazione diversificata tra le fasce di età e i fattori di rischio, tra cui fragilità e condizioni coesistenti, evidenzia che la protezione che abbiamo osservato è probabile che sia generalizzabile. Le limitazioni di questo studio includono un basso numero di casi in alcuni sottogruppi (partecipanti  $\geq 80$  anni di età, adulti fragili e partecipanti con infezione da RSV B) e l'esclusione di persone con determinate condizioni immunocompromesse. In questo studio in corso, l'accumulo di ulteriori casi di malattia respiratoria acuta associata all'RSV e di malattia del tratto respiratorio inferiore, così come l'analisi dell'immunogenicità, può consentire ulteriori stime dell'efficacia del vaccino nei sottogruppi e può anche fornire dati sui ricoveri dovuti all'infezione da RSV. È in corso un ulteriore follow-up per determinare la durata della protezione offerta dal vaccino e

l'adeguatezza e la tempistica di una dose di richiamo è in fase di valutazione.

Questo studio di efficacia di fase 2-3 ha dimostrato che una singola dose da 50 µg del vaccino mRNA-1345 in adulti di età pari o superiore a 60 anni era efficace contro uno spettro di malattie respiratorie confermate da RSV. Nessun problema di sicurezza era evidente.

Pdf by:  
<https://www.pro-memoria.info>

## Finanziamenti e divulgazioni

Supportato da Moderna.

I [moduli di divulgazione](#) forniti dagli autori sono disponibili con il testo completo di questo articolo su NEJM.org.

Parti di questa ricerca sono state condotte nel Regno Unito. National Institute for Health and Care Research (NIHR) Newcastle Clinical Research Facility. Le opinioni espresse in questo articolo sono quelle degli autori e non necessariamente quelle del NIHR o del Regno Unito. Dipartimento della Salute e dell'Assistenza Sociale.

Una [dichiarazione di condivisione dei dati](#) fornita dagli autori è disponibile con il testo completo di questo articolo su NEJM.org.

Ringraziamo i partecipanti allo studio e le loro famiglie; i membri del comitato di monitoraggio dei dati e della sicurezza; Beverly Francis, Ph.D., per le utili discussioni; e Jared Mackenzie, Ph.D., Joyce Lee, Ph.D., Meenu Minhas, Ph.D., e Louansha Nandlal, Ph.D., di MEDiSTRAVA, per la scrittura medica e l'assistenza editoriale con una versione precedente del manoscritto, finanziata da Moderna e sotto la direzione degli autori, in conformità con le linee guida di Good Practice Publication.

## Affiliazioni dell'autore

Da Moderna, Cambridge, MA (E.W., J.G., R. Dhar, L.W., J.D., P.G., A.K., L.L., S.M., R.M., C.A.P., A.K.S., B.J.K., F.S., W.H., C.R., K.S., S.K.S., C.A.S.S., J.M.M.M., R. Das, G.L.C.) ; Johns Hopkins Bloomberg School of Public Health, Baltimora (A.H.B.) ; Fundación Respirar-Vaccine Research Division (P.A.D.) e Hospital Militar Central Cirujano Mayor Dr. Cosme Argerich (G.P.-M.) — entrambi a Buenos Aires; Centro internazionale per la ricerca sulle malattie diarroiche, Dhaka, Bangladesh (K.Z.) ; Partner del sito clinico, Winter Park, FL (J.M.) ; Translational and Clinical Research Institute, Newcastle University, e il National Institute for Health and Care Research Newcastle Clinical Research Facility, Newcastle upon Tyne Hospitals NHS Foundation Trust — entrambi a Newcastle upon Tyne, Regno Unito (C.J.A.D.) ; Ospedale centrale del Centro nazionale per la salute globale e la medicina, Tokyo (M.U.) ; Rokotetutkimusklinikka, Järvenpää e Finnish Vaccine Research, Tampere — entrambi in Finlandia (M.R.) ; Ricerca sui vaccini – Fondazione per la promozione della salute e della ricerca biomedica della regione di Valencia (FISABIO) Salute pubblica,

Valencia, Spagna (L.P.-B.); e l'Università di Rochester, Rochester, NY (A.R.F., E.E.W.).

Dr. Wilson può essere contattato all'indirizzo [eleonor.wilson@modernatx.com](mailto:eleonor.wilson@modernatx.com) o all'indirizzo Moderna, 200 Technology Sq., Cambridge, MA 02139.

Un elenco degli investigatori del gruppo di studio ConquerRSV è fornito nell'appendice [supplementare](#), disponibile su NEJM.org.

## Materiale supplementare

<a href="#">Riepilogo della ricerca</a>	PDF	629KB
<a href="#">Protocollo</a>	PDF	4821KB
<a href="#">Appendice supplementare</a>	PDF	2083KB
<a href="#">Moduli di divulgazione</a>	PDF	3301KB
<a href="#">Dichiarazione di condivisione dei dati</a>	PDF	72KB

## Riferimenti (35)

Pdf by:  
<https://www.pro-memoria.info>

1. Simoes EA. Infezione da virus respiratorio sinciziale. Lancet 1999;354:847-852.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
2. Walsh EE, Falsey AR. Differenze legate all'età nella risposta immunitaria umorale all'infezione da virus respiratorio sinciziale negli adulti. J Med Virol 2004;73:295-299.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
3. Centri per il controllo e la prevenzione delle malattie. RSV negli anziani e negli adulti con condizioni mediche croniche (<https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/older-adults.html>).  
[Google Scholar](#)
4. Branche AR, Saiman L, Walsh EE, et al. Incidenza dell'infezione da virus respiratorio sinciziale tra gli adulti ospedalizzati, 2017-2020. Clin Infect Dis 2022;74:1004-1011.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

- 
5. Widmer K, Zhu Y, Williams JV, Griffin MR, Edwards KM, Talbot HK. Tassi di ospedalizzazione per virus respiratorio sinciziale, metapneumovirus umano e virus dell'influenza negli anziani. *J Infect Dis* 2012;206:56-62.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
- 
6. McLaughlin JM, Khan F, Begier E, Swerdlow DL, Jodar L, Falsey AR. Tassi di RSV medicamente assistito tra gli adulti statunitensi: una revisione sistematica e una meta-analisi. *Open Forum Infect Dis* 2022;9:ofac300-ofac300.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
- 
7. Thompson WW, Shay DK, Weintraub E, et al. Mortalità associata all'influenza e al virus respiratorio sinciziale negli Stati Uniti. *JAMA* 2003;289:179-186.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
- 
8. Matias G, Taylor R, Haguinet F, Schuck-Paim C, Lustig R, Shinde V. Stime della mortalità attribuibile all'influenza e all'RSV negli Stati Uniti nel periodo 1997-2009 per tipo o sottotipo di influenza, età, causa di morte e stato di rischio. *Influenza Altri virus Respir* 2014;8:507-515.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
- 
9. Hansen CL, Chaves SS, Demont C, Viboud C. Mortalità associata all'influenza e al virus respiratorio sinciziale negli Stati Uniti, 1999-2018. *JAMA Netw Open* 2022;5(2):e220527-e220527.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
- 
10. Coultas JA, Smyth R, Openshaw PJ. Virus respiratorio sinciziale (RSV): un flagello dall'infanzia alla vecchiaia. *Thorax* 2019;74:986-993.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
- 
11. Khan SS, Kalhan R. Malattia polmonare cronica ostruttiva comorbida e insufficienza cardiaca: fattori di rischio condivisi e opportunità per migliorare i risultati. *Ann Am Thorac Soc* 2022;19:897-899.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
- 
12. Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pirçon J-Y. Carico di malattia respiratoria del virus sinciziale negli adulti di età pari o superiore a 60 anni nei paesi ad alto reddito: una revisione sistematica della letteratura e una meta-analisi. *Influenza Altri virus respiratori* 2023;17(1):e13031-e13031.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
-



13. Korsten K, Adriaenssens N, Coenen S, et al. Onere dell'infezione da virus respiratorio sinciziale negli anziani che vivono in comunità in Europa (RESCEU): uno studio prospettico internazionale di coorte. *Eur Respir J* 2021;57:2002688-2002688.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
- 
14. Falsey AR, Hennessey PA, Formica MA, Cox C, Walsh EE. Infezione da virus respiratorio sinciziale negli anziani e negli adulti ad alto rischio. *N Engl J Med* 2005;352:1749-1759.  
[Testo completo gratuito](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
- 
15. Falsey AR, Walsh EE. Infezione da virus respiratorio sinciziale negli adulti anziani. *Drugs Aging* 2005;22:577-587 (<https://link.springer.com/article/10.2165/00002512-200522070-00004#article-info>).  
[Google Scholar](#)
- 
16. Carrico J, Hicks K, Panozzo CA, Gaswalla P. Carico economico del virus respiratorio sinciziale negli adulti negli Stati Uniti. *Valore Salute* 2022;25:Suppl:S65-S65. abstract.  
[Crossref](#) | [Google Scholar](#)
- 
17. Herring WL, Zhang Y, Shinde V, Stoddard J, Talbird SE, Rosen B. Risultati clinici ed economici associati alla vaccinazione contro il virus respiratorio sinciziale negli anziani negli Stati Uniti. *Vaccino* 2022;40:483-493.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
- 
18. Ramo AR, Falsey AR. Infezione da virus respiratorio sinciziale negli anziani: un problema sotto-riconosciuto. *Farmaci che invecchiano* 2015;32:261-269.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
- 
19. McLellan JS, Chen M, Joyce MG, et al. Progettazione basata sulla struttura di un vaccino con glicoproteina di fusione per il virus respiratorio sinciziale. *Scienza* 2013;342:592-598.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
- 
20. McLellan JS, Chen M, Leung S, et al. Struttura del trimero glicoproteico di fusione RSV legato a un anticorpo neutralizzante specifico per la prefusione. *Scienza* 2013;340:1113-1117.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

- 
21. Ngwuta JO, Chen M, Modjarrad K, et al. Gli anticorpi specifici per la prefusione F determinano l'entità dell'attività neutralizzante dell'RSV nei sieri umani. *Sci Transl Med* 2015;7:309ra162-309ra162.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
- 
22. Crank MC, Ruckwardt TJ, Chen M, et al. Una prova di concetto per la progettazione del vaccino basata sulla struttura che mira all'RSV negli esseri umani. *Scienza* 2019;365:505-509.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
- 
23. Graham BS, Gilman MSA, McLellan JS. Progettazione dell'antigene vaccinale basata sulla struttura. *Annu Rev Med* 2019;70:91-104.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
- 
24. Food and Drug Administration. La FDA approva il primo vaccino contro il virus respiratorio sinciziale (RSV). 3 maggio 2023 (<https://www.fda.gov/news-events/press-announcements/fda-approves-first-respiratory-syncytial-virus-rsv-vaccine>).  
[Google Scholar](#)
- 
25. Papi A, Ison MG, Langley JM, et al. Vaccino di prefusione della proteina F del virus respiratorio sinciziale negli anziani. *N Engl J Med* 2023;388:595-608.  
[Testo completo gratuito](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
- 
26. Agenzia europea per i medicinali. Primo vaccino per proteggere gli anziani dall'infezione da virus respiratorio sinciziale (RSV) (<https://www.ema.europa.eu/en/news/first-vaccine-protect-older-adults-respiratory-syncytial-virus-rsv-infection>).  
[Google Scholar](#)
- 
27. Pfizer. Stati Uniti La FDA approva Abrysvo, il vaccino di Pfizer per la prevenzione del virus respiratorio sinciziale (RSV) negli anziani. 31 maggio 2023 (<https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/us-fda-approves-abrysvotm-pfizers-vaccine-prevention>).  
[Google Scholar](#)
- 
28. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, et al. Efficacia e sicurezza di un vaccino bivalente di prefusione F RSV negli anziani. *N Engl J Med* 2023;388:1465-1477.  
[Testo completo gratuito](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

- 
29. Chen GL, Mithani R, Kapoor A, et al. Sicurezza e immunogenicità di mRNA-1345, un vaccino RSV basato su mRNA in coorti di adulti più giovani e anziani: risultati di uno studio clinico randomizzato di fase 1. *Apri Forum Infect Dis* 2022;9:Suppl 2 ([https://academic.oup.com/ofid/article/9/Supplement\\_2/ofac492.312/6902559](https://academic.oup.com/ofid/article/9/Supplement_2/ofac492.312/6902559)).  
[Google Scholar](#)
- 
30. Rolfson DB, Majumdar SR, Tsuyuki RT, Tahir A, Rockwood K. Validità e affidabilità della scala Edmonton Frail. *Invecchiamento* 2006;35:526-529.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
- 
31. Norton Healthcare. L'RSV può essere mortale negli adulti 65+ (<https://nortonhealthcare.com/news/rsv-older-adults/>).  
[Google Scholar](#)
- 
32. Falsey AR, Walsh EE. Infezione da virus respiratorio sinciziale negli adulti. *Clin Microbiol Rev* 2000;13:371-384.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
- 
33. Staaedegaard L, Meijer A, Rodrigues AP, et al. Variazioni temporali nelle epidemie di virus respiratorio sinciziale, per sottotipo di virus, 4 paesi. *Emerg Infect Dis* 2021;27:1537-1540.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
- 
34. Waris M. Modello di epidemie di virus respiratorio sinciziale in Finlandia: cicli di due anni con prevalenza alternata dei gruppi A e B. *J Infect Dis* 1991;163:464-469.  
[Crossref](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)
- 
35. Chalkias S, Harper C, Vrbicky K, et al. Un vaccino di richiamo bivalente contenente omicron contro il Covid-19. *N Engl J Med* 2022;387:1279-1291.  
[Testo completo gratuito](#) | [Web of Science](#) | [Medline](#) | [Google Scholar](#)

Chiudi Riferimenti

Pdf by:  
<https://www.pro-memoria.info>

Citando l'articolo (1)

