

# Abrysvo<sup>®</sup> w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV u niemowląt po zaszczepieniu matki w okresie ciąży

## Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2024

## Autorzy

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

## Wkład pracy

[REDACTED]: opis problemu zdrowotnego, interwencji i komparatorów; przegląd wytycznych klinicznych i rekomendacji wybranych agencji HTA; analiza potencjalnych technologii opcjonalnych i wybór komparatorów; wybór parametrów do oceny efektywności klinicznej technologii medycznych; poszukiwanie i analiza danych epidemiologicznych

[REDACTED]: opis problemu zdrowotnego, uzasadnienie grupy limitowej, warunki refundacji

[REDACTED]: poszukiwanie i analiza danych epidemiologicznych

[REDACTED]: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów

[REDACTED]: kontrola wszystkich etapów

## Konflikt interesów

Opracowanie wykonane na zlecenie i finansowane przez firmę Pfizer Polska. Autorzy nie zgłaszają innego rodzaju konfliktu interesów.

## Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

[kontakt@healthquest.pl](mailto:kontakt@healthquest.pl)

<http://www.healthquest.pl>

## Zamawiający

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B

02-092 Warszawa

tel.: +48 22 335 61 00

fax: +48 22 335 61 11

<https://www.pfizer.com.pl/>

# Spis treści

Spis treści.....	2
Skróty i akronimy .....	4
Streszczenie .....	6
<b>1 Cel analizy .....</b>	<b>10</b>
<b>2 Problem zdrowotny .....</b>	<b>11</b>
2.1 Definicja problemu zdrowotnego .....	11
2.1.1 Etiologia i patogenezą .....	11
2.1.2 Rozpoznanie .....	12
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania .....	13
2.1.3.1 Czynniki ryzyka wystąpienia zakażeń wirusem RS w populacji dzieci do 2 roku życia .....	13
2.1.3.2 Możliwe następstwa zakażenia RSV .....	14
2.1.3.2.1 Zapalenie płuc .....	14
2.1.3.2.2 Ostre zapalenie oskrzeli .....	14
2.1.3.2.3 Ostre zapalenie oskrzelików .....	14
2.1.3.2.4 Astma .....	15
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą .....	15
2.1.4.1 Zapadalność .....	15
2.1.4.1.1 Porównanie z COVID-19 .....	27
2.1.4.2 Śmiertelność .....	30
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne w chorobach wywołanych przez RSV .....	31
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące zapobiegania zakażeniu RSV wśród niemowląt .....	34
2.2 Wybór populacji docelowej .....	41
<b>3 Interwencja - (Abrysvo®).....</b>	<b>42</b>
3.1 Charakterystyka interwencji.....	42
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	43
3.1.2 Działania niepożądane .....	43
3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii .....	44
3.1.4 Kompetencje personelu.....	44
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach .....	45
3.2.1 Szczepienie dzieci przeciw RSV .....	45
3.2.2 Wnioskowane warunki refundacji szczepionki Abrysvo® .....	46
3.2.3 Uzasadnienie grupy limitowej dla szczepionki Abrysvo® .....	46
3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT .....	47
3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych .....	56
3.2.6 Refundowane technologie medyczne .....	57
<b>4 Komparator .....</b>	<b>59</b>

4.1	Uzasadnienie wyboru komparatora .....	59
5	Efekty zdrowotne .....	61
6	Rodzaj i jakość dowodów .....	62
7	Podsumowanie .....	64
	Spis rycin .....	66
	Spis tabel .....	67
	Piśmiennictwo .....	68



## Skróty i akronimy

ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
ACOG	<i>The American College of Obstetricians and Gynecologists</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
ARTI	Ostre zakażenie dróg oddechowych (ang. <i>Acute Respiratory Tract Infection</i> )
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCT	Kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>Clinical Controlled Trial</i> )
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CZN	Cena zbyto netto
DGPI	<i>Deutsche Gesellschaft Pädiatrische Infektiologie</i>
ELF	<i>European Lung Foundation</i>
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i> )
EURD	Wykaz unijnych dat referencyjnych (ang. <i>The European Union reference dates</i> )
FDA	Agencja Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i> )
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i> )
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i> )
JCVI	<i>Joint Committee on Vaccination and Immunisation</i>
JGP	Jednorodne grupy pacjentów
LRTI	Choroba dolnych dróg oddechowych (ang. <i>Lower Respiratory Tract Infection</i> )
MP	Medycyna Praktyczna
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
NACI	<i>National Advisory Committee on Immunization</i>
NCDHHS	<i>The North Carolina Department of Health and Human Services</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NIAC	<i>National Immunisation Advisory Committee</i>
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NPA	<i>National Perinatal Association</i>
PAHO	<i>Pan American Health Organization</i>
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i> )
PL	Program lekowy
PO	Poziom odpłatności
pRCT	Pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>Pragmatic Randomized Controlled Trial</i> )
PSURs	Okresowy raport o bezpieczeństwie (ang. <i>Periodic Safety Update Reports</i> )
PTN	Polskie Towarzystwo Neonatologiczne
PZH	Państwowy Zakład Higieny

<b>RCT</b>	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i> )
<b>RSV/ wirus RS</b>	Syncytialny wirus oddechowy (ang. <i>respiratory syncytial virus</i> )
<b>RSV-NET</b>	<i>The Respiratory Syncytial Virus Hospitalization Surveillance Network</i>
<b>SD</b>	Odchylenie standardowe (ang. <i>Standard Deviation</i> )
<b>SARS-CoV-2</b>	Koronawirus SARS-CoV-2
<b>SHC</b>	<i>Superior Health Council</i>
<b>UCZ</b>	Urzędowa cena zbytu
<b>UNICEF</b>	Fundusz Narodów Zjednoczonych na rzecz Dzieci (ang. <i>United Nations Children's Fund</i> )
<b>WDŚ</b>	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i> )
<b>WLF</b>	Wysokość limitu finansowania

## Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych szczepionki przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV/wirus RS) (biwalentna, rekombinowana) - RSVpreF (Abrysvo®), w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez ten wirus u niemowląt po zaszczepieniu matki w okresie ciąży.

Syncytialny wirus układu oddechowego należy do grupy wirusów wywołujących choroby dróg oddechowych (pneumowirusy) i stanowi jedną z najpowszechniejszych przyczyn zakażenia dolnych dróg oddechowych na całym świecie we wszystkich grupach wiekowych. Jego nazwa pochodzi od specyficznego namnażania się wirusa w komórkach układu oddechowego, w wyniku czego zakażone sąsiednie komórki zlewają się w duże struktury, tzw. syncytia.

Wirus RS może zaatakować każdego. **Najbardziej narażone na ciężki przebieg choroby wywołanej przez RSV są: wcześniaki, niemowlęta do 12 miesiąca życia, dzieci w wieku poniżej 2 lat z przewlekłą chorobą płuc lub wrodzoną chorobą serca, dzieci z osłabionym układem odpornościowym oraz dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, w tym dzieci mające trudności z połykaniem lub usuwaniem wydzieliny śluzowej.** Choroby, które mogą się rozwinąć na skutek zakażenia wirusem RS, są jednymi z najczęstszych przyczyn hospitalizacji wśród dzieci do lat 2.

Do zakażenia wirusem RS dochodzi w wyniku bezpośredniego kontaktu między osobami (droga kropelkowa) lub poprzez kontakt człowieka z zakażoną powierzchnią (droga kontaktowa). Dodatkowo na jego działanie narażone są szczególnie osoby z obniżoną odpornością. Zakażenia wirusem RS mają charakter sezonowy. **W Polsce i w innych krajach o umiarkowanym klimacie, sezon zakażeń zwykle występuje od jesieni do wiosny.**

**Szacuje się, że ponad 90% dzieci do 2 roku życia przechodzi zakażenie wirusem RS.** Typowe objawy zakażenia RSV u większości dzieci starszych i dorosłych obejmują łagodne dolegliwości, które przypominają przeziębienie. Objawy towarzyszące dzieciom przy zakażeniu RSV to najczęściej nieżyt nosa, spadek apetytu, kaszel, kichanie, gorączka oraz świszczący oddech. U niemowląt, dodatkowym objawem świadczącym o zakażeniu może być drażliwość, a także zmniejszona aktywność i trudności w oddychaniu. **Choroba spowodowana przez zakażenie wirusem RS może ulec nasileniu i wywołać zapalenie płuc, oskrzeli lub oskrzelików.** Zapalenie płuc i oskrzelików stanowiło najczęstszą przyczynę hospitalizacji dzieci w 2021 roku w Polsce.

### Epidemiologia zakażeń wirusem RS

W publikacji Borszewska-Kornacka 2022, przedstawiona jest informacja mówiąca, że w 2019 roku globalną liczbę epizodów ostrych zakażeń dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV oszacowano na 33 mln, a liczbę hospitalizacji z powodu ostrego zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołanego przez RSV u dzieci poniżej 5 roku życia na 3,6 mln. Najcięższy przebieg choroby wywołanej przez wirusa RS obserwuje się głównie wśród najmłodszej grupy pacjentów (6,6 mln epizodów zakażeń dolnych dróg oddechowych i 1,4 mln hospitalizacji u niemowląt w wieku 0-6 miesięcy). Chociaż wskaźniki hospitalizacji maleją wraz z wiekiem, szacuje się, że nawet 687 hospitalizacji na 100 000 dzieci w wieku poniżej 2 lat, występuje każdego roku w krajach o wysokim dochodzie. Co więcej, zakażenia RSV nie ograniczają się wyłącznie do najmłodszych pacjentów lub ogólnej populacji pediatrycznej, ale stanowią również istotny problem wśród dorosłych pacjentów, przy czym osoby starsze stanowią jedną z grup ryzyka ciężkiego przebiegu choroby.

Aktywny nadzór nad potwierdzonymi laboratoryjnie przypadkami hospitalizacji wywołanymi przez zakażenie wirusem RS prowadzi amerykańska baza danych RSV-NET. W sezonie epidemicznym 2022/2023 (od października 2022 do września 2023) szczyt hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV przypadł na listopad 2022 roku. Miesięczny odsetek hospitalizacji wśród pacjentów w wieku 0-6 miesięcy wyniósł w tym miesiącu 933,0/100 tys., w wieku 6-12 miesięcy - 369,6/100 tys., a w wieku 1-

4 lata 155,1/100 tys. Odsetek hospitalizacji w następnych miesiącach malał i ich ponowny wzrost zaobserwowano we wrześniu 2023 roku. Obecnie trwa sezon epidemiczny 2023/2024. Do dnia 6 maja 2024 najwięcej przypadków hospitalizacji wywołanych przez zakażenie wirusem RS zaobserwowano w grudniu 2023 roku (wskaźnik hospitalizacji wynosił odpowiednio: 0-6 miesięcy, 273,1/100 tys. 6-12 miesięcy, 83,6/100 tys. 1-4 lata 2024 roku najwięcej przypadków roku). W następnych miesiącach liczba hospitalizacji malała.

W publikacji Mazela 2024 oszacowano wskaźników hospitalizacji związanych z RSV u dzieci w wieku poniżej 5 lat w Polsce. Przeprowadzono retrospektywne obserwacyjne badanie kohortowe, które oparto na danych uzyskanych od Narodowego Funduszu Zdrowia w Polsce dotyczących wszystkich przyjęć do szpitali publicznych dzieci poniżej 5. roku życia, z powodu ostrych zakażeń dróg oddechowych i zakażeń wywołanych przez RSV w okresie od lipca 2015 r. do czerwca 2023 r. Pacjentów podzielono na następujące grupy wiekowe: 0-1 miesiąc, 2-3 miesiące, 4-6 miesięcy, 7-12 miesięcy, 13-24 miesięcy i 25-60 miesięcy. Liczba hospitalizacji związanych z RSV rosła w każdym sezonie epidemicznym, zarówno przed, jak i w końcowej fazie pandemii COVID-19. Pandemia COVID-19 była związana ze zmianą wzorca sezonowości zakażeń RSV. Wskaźniki hospitalizacji na 1 000 mieszkańców były bardzo wysokie w przypadku dzieci w wieku 0-12 miesięcy, osiągając współczynnik 47,3 w sezonie 2022/23. Najwyższy wskaźnik hospitalizacji zaobserwowano dla dzieci w wieku 2-3 miesięcy, 94,9 w sezonie 2022/23.

W Polsce od 25 lutego 2023 roku wprowadzono obowiązkową rejestrację zakażeń wywołanych przez RSV. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny udostępnia dwutygodniowe meldunki dotyczące zachorowań na choroby zakaźne, w tym zakażenia RSV. Dostępne są dane z okresu marzec 2023 roku - kwiecień 2024 roku. Gwałtowny wzrost zarejestrowanych przypadków zaobserwowano od grudnia 2023 roku. **Najwięcej nowych przypadków odnotowano między 15 stycznia 2024 a 31 stycznia 2024 (ogółem: 11 493; wśród dzieci do 2 roku życia: 4 864).** Do dnia 30 kwietnia 2024, łącznie od 1 stycznia 2024 roku odnotowano ogółem 37 342 przypadków zakażenia RSV, z czego 17 444 u dzieci do lat 2.

Portal Statystyki NFZ prowadzi zbiór danych znajdujących się w zasobach Narodowego Funduszu Zdrowia. Odnaleziono 3 klasyfikacje chorób wywołanych wirusem RS wśród dzieci: ICD-10 J12.1 (zapalenie płuc wywołane wirusem RS), ICD-10 J20.5 (ostre zapalenie oskrzeli wywołane przez wirus RS) oraz ICD-10 J21.0 (ostre zapalenie oskrzelików wywołane wirusem RS). Łącznie z ich powodu w 2021 roku hospitalizowanych było 16 273 dzieci, a w 2022 roku 12 337. Dane dotyczące hospitalizacji w 2023 roku nie są na chwilę obecną dostępne.

## Porównanie RSV z COVID-19

W dniu 11 marca 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia (WHO) uznała COVID-19 za pandemię. Aby zapobiec dalszemu rozprzestrzenianiu się wirusa, wiele krajów wprowadziło środki ochrony zdrowia publicznego, takie jak zamknięcie placówek edukacyjnych, obowiązkowa kwarantanna, ograniczenia dotyczące przebywania w domu i środki ochrony osobistej, takie jak maski na twarz. Ze względu na podobne drogi transmisji wydaje się prawdopodobne, że środki te wpłynęły również na rozprzestrzenianie się i dystrybucję innych wirusów. Wirusowe zakażenia dróg oddechowych stanowią główną przyczynę zachorowalności i śmiertelności wśród dzieci na całym świecie. Jednak, co nietypowe dla zakażeń dróg oddechowych, dzieci były mniej dotknięte wirusem SARS-CoV-2 niż dorośli (Dallmeyer 2024).

Głównym celem przeglądu systematycznego Dallmeyer 2024 było oszacowanie częstości występowania wirusów oddechowych podczas pandemii COVID-19. Przeanalizowano epidemiologię wirusów w różnych grupach wiekowych, regionach geograficznych, porach roku oraz u pacjentów z koinfekcją SARS-CoV-2 i bez niej. Przedstawiona w publikacji analiza wykazała, że RSV (24,19%, 95%CI: 20,48; 28,33) był jednym z najbardziej rozpowszechnionych wirusów od początku pandemii w pediatrycznej grupie wiekowej.

W 2022 roku COVID-19 i zakażenia wirusem RS były najczęstszą przyczyną hospitalizacji wśród dzieci w Polsce. W artykule Fedorczyk 2022 zostały omówione różnice pomiędzy zakażeniami SARS-CoV-2



i RSV u niemowląt oraz małych dzieci hospitalizowanych na oddziale pediatrycznym w Instytucie Centrum Zdrowia Matki Polki w Łodzi w sezonie zimowym 2021/2022. Pomimo wielu przypadków zachorowań wywołanych przez oba wirusy, wirus SARS-CoV-2 cechował się znacznie krótszym czasem hospitalizacji i mniejszą koniecznością wprowadzania specjalistycznego leczenia w porównaniu do zakażenia RSV.

## **Aktualne postępowanie medyczne w przypadku zakażenia wirusem RS**

**W Polsce jedyną dostępną i refundowaną terapią, stosowaną w celu zapobiegania ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez wirus RS jest Synagis®. Immunoglobulina Synagis® refundowana jest w ramach programu lekowego B.40. „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24, G12.0, G12.1, E84.0)”, jednak aby niemowlę otrzymało ten preparat, musi należeć do dzieci z grupy ryzyka. Program lekowy B.40 dedykowany jest w następujących populacjach: pacjenci neonatologiczni, pacjenci z rozpoznaną mukowiscydozą do 1 roku życia, pacjenci kardiologiczni do 2 roku życia, pacjenci z rozpoznanym rdzeniowym zanikiem mięśni do 2 roku życia.**

Aktualnie ze względu na brak dostępnych terapii i interwencji potwierdzających skuteczność stosowania w przypadku zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS, podstawą leczenia jest leczenie objawowe. Zaleca się, aby chore dzieci pozostawały w domu, przebywały w chłodnych pomieszczeniach i regularnie były nawadniane. Dodatkowo pomocne może okazać się oczyszczanie nosa ze śluzowej wydzieliny, co ułatwi swobodne oddychanie. W skrajnych sytuacjach niezbędna jest tlenoterapia, plynoterapia i wentylacja mechaniczna.

## **Wytyczne dotyczące uodparniania populacji niemowląt przeciw zakażeniom RSV**

Szczepienia ochronne wśród kobiet w ciąży oraz niemowląt w pierwszych miesiącach życia, szczególnie tych z grup ryzyka, są szeroko rekomendowane przez wytyczne kliniczne.

W dniu 3 sierpnia 2023 roku *Centers for Disease Control and Prevention (CDC)* i *Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP)* zarekomendowały przeciwciało monoklonalne - nirsevimab (Beyfortus® [Sanofi i AstraZeneca]) w celu zapobiegania ciężkiej chorobie RSV, dla niemowląt w wieku <8 miesięcy, które urodziły się w trakcie lub rozpoczynają swój pierwszy sezon RSV oraz dla dzieci w wieku 8-19 miesięcy o zwiększonym ryzyku ciężkiej choroby RSV rozpoczynających swój drugi sezon RSV.

W dniu 22 września 2023 roku ACIP i CDC zarekomendowały szczepionkę RSVpreF dla kobiet w ciąży jako jednorazową dawkę w 32-36 tygodniu ciąży przy podawaniu sezonowym (wrzesień-styczeń w większości kontynentalnych Stanów Zjednoczonych) w celu zapobiegania zakażeniom dolnych dróg oddechowych (LRTI) wywołanym przez RSV u niemowląt. Szczepionka RSVpreF (Abrysvo®) jest jedyną szczepionką przeciwko syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV) zatwierdzoną do stosowania w czasie ciąży.

W Wielkiej Brytanii JCVI 7 czerwca 2023 roku zarekomendowała szczepionkę Abrysvo®, aby była stosowana w uniwersalnym programie ochrony noworodków i niemowląt przed RSV. Z kolei PAHO w 2024 roku zarekomendowało aby kraje, które zdecydują się na wprowadzenie matczynej szczepionki RSVpreF stosowali ją u kobiet w ciąży w 32-36 tygodniu ciąży w celu zapobiegania zakażeniu RSV u niemowląt przy jednoczesnym zminimalizowaniu ryzyka przedwczesnego porodu. W Belgii SHC popiera indywidualne podawanie szczepionki matczynej (RSVpreF) każdej kobiecie, która spodziewa się porodu przed końcem marca 2024 roku.

Niemowlęta oraz dzieci z grupy ryzyka (pacjenci neonatologiczni (którzy nie ukończyli 6 miesiąca życia w momencie rozpoczęcia immunizacji oraz spełniają natępujące kryterium: wiek ciążowy 29-32 tygodnie lub wiek ciążowy ≤ 35 tygodni oraz mała masa urodzeniowa równa lub poniżej 1500 g; którzy nie ukończyli 1 roku życia w oraz narodził się w wieku ciążowym ≤ 28 tygodni; którzy nie ukończyli 2 roku życia oraz mają rozpoznaną dysplazję oskrzelowo-płucną), pacjenci z rozpoznaną mukowiscydozą do 1 roku życia, pacjenci kardiologiczni do 2 roku życia (którzy mają rozpoznanie hemodynamicznie istotnej wady serca z: jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo

leczenia farmakologicznego, lub umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym, lub siniczymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej utrzymującej się <90%), pacjenci z rozpoznaniem rdzeniowym zanikiem mięśni do 2 roku życia) kwalifikują się do programu lekowego B.40. „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24, G12.0, G12.1, E84.0)” i mogą otrzymać przeciwciało monoklonalne **Synagis®**, który podaje się w celu zapobiegania ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez wirus RS.

W celu zapobiegania zakażeniom dolnych dróg oddechowych (LRTI) związanym z RSV u niemowląt zaleca się albo szczepienie matki RSVpreF w czasie ciąży, albo podanie niemowlęciu nirsevimabu. W sezonie 2023-2024 RSV istnieje ograniczona podaż przeciwciała monoklonalnego dla noworodków. Ta ograniczona podaż powinna być kluczowym elementem rozmów i podejmowania decyzji z pacjentami dotyczących szczepień matek. Należy zachęcać do szczepienia matek, szczególnie w obszarach, w których przeciwciało monoklonalne jest ograniczone lub niedostępne.

# 1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych szczepionki Abrysvo® w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV u niemowląt po zaszczepieniu matki w okresie ciąży.

Celem analizy problemu decyzyjnego jest opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcomes, study*) w odniesieniu do zastosowania szczepionki Abrysvo® w docelowej populacji chorych:

- populacja, w której dana interwencja ma być stosowana (P),
- interwencja (I),
- komparatory (C),
- efekty zdrowotne (O)
- rodzaj badań klinicznych (S).

W niniejszej analizie problemu decyzyjnego (APD) uwzględniono następujące aspekty:

- opis problemu zdrowotnego;
- przegląd aktualnych standardów postępowania terapeutycznego (ang. *practice guidelines*) wraz z uwzględnieniem klasy zaleceń oraz poziomu wiarygodności zgodnie z gradacją dowodów naukowych, a także uwzględnieniem pozycji analizowanej technologii i komparatorów w wyżej wymienionych wytycznych klinicznych;
- przegląd rekomendacji wybranych agencji oceny technologii medycznych (ang. *health technology assessment, HTA*);
- prezentacja analizowanego produktu leczniczego;
- wybór opcji terapeutycznych, z którymi należy porównać analizowany produkt w ramach oceny technologii medycznych, a także zestawienie danych farmakologicznych dla alternatywnych opcji terapeutycznych;
- prezentacja efektów zdrowotnych związanych z leczeniem danej jednostki chorobowej i jej przebiegiem, istotnych z perspektywy chorego;
- prezentacja aktualnego statusu finansowania ze środków publicznych analizowanych substancji leczniczych;
- wskazanie propozycji sposobu finansowania analizowanej technologii w ramach środków publicznych;
- schematyczny opis zagadnień kontekstu klinicznego według schematu PICO(S).



## 2 Problem zdrowotny

### 2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Ludzki wirus RS (syncytialny wirus oddechowy, ang. *respiratory syncytial virus*, RSV) stanowi najpowszechniejszą przyczynę zakażeń dolnych dróg oddechowych na całym świecie we wszystkich grupach wiekowych. Syncytialny wirus oddechowy należy do grupy wirusów wywołujących zakażenia dróg oddechowych człowieka (pneumowirusy), a jego nazwa pochodzi od specyficznego namnażania się wirusa w komórkach układu oddechowego. Zakażone sąsiednie komórki zlewają się w duże struktury, tzw. syncytia (MP 2023a, WHO 2023).

Wirus RS jest najczęstszą przyczyną zapalenia oskrzelików i płuc u dzieci poniżej 1 roku życia, które czasami może zakończyć się śmiercią (CDC 2023a).

Zgodnie z obowiązującą w Polsce Międzynarodową Statystyczną Klasyfikacją Chorób i Problemów Zdrowotnych ICD-10 zakażenie wirusem RSV obejmuje:

- J12.1 Zapalenie płuc wywołane przez wirus RS,
- J20.5 Ostre zapalenie oskrzeli wywołane przez wirus RS,
- J21.0 Ostre zapalenie oskrzelików wywołane przez wirus RS (dotyczy dzieci),
- B97.4 Wirusy RSV jako przyczyna chorób sklasyfikowanych w innych rozdziałach (Leksykon 2023).

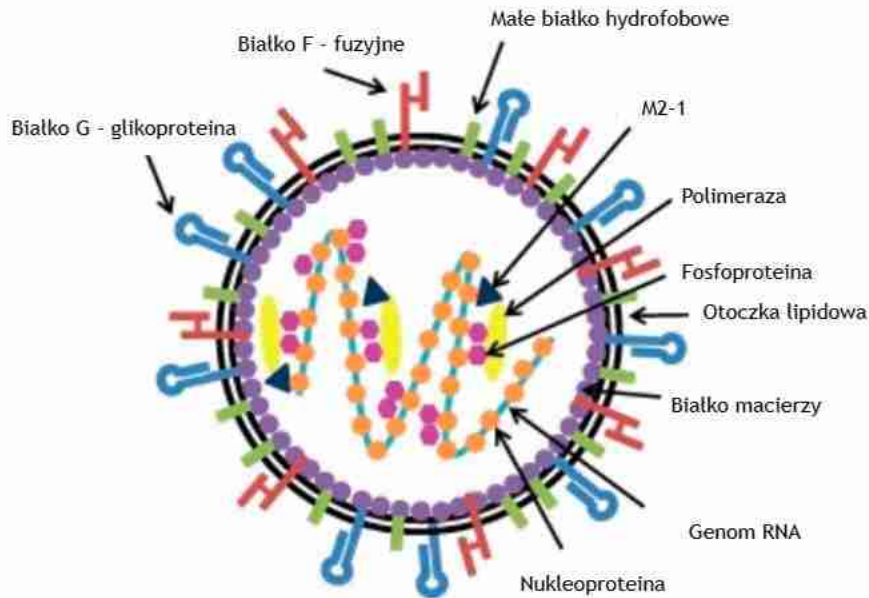
#### 2.1.1 Etiologia i patogenezą

RSV to niesegmentowany, jednoniciowy wirus RNA o długości około 15 200 nt, który należy do rodzaju *Orthopneumovirus* i rodziny *Pneumoviridae*. Wirus ten przyjmuje kształt pleomorficzny, tj. kulisty i ma on średnicę około 150 nm. Jego kwas rybonukleinowy składa się z 10 genów, które kodują 11 białek. Otoczka tworzona jest przez 4 z nich i związane są one z dwuwarstwą lipidową. Białka te to: małe białko hydrofobowe, białko macierzy oraz dwa glikozylowane białka powierzchniowe - fuzyjne i białko G (glikoproteina) (Ryc. 1.). Na zakaźność wirusa RS największy wpływ ma białko G, które powoduje przyczepianie się wirusa do komórek nabłonka oddechowego. Z kolei białko F determinuje łączenie się błon wirusowych z komórkowymi oraz wejście RNA wirusa do komórki (Bianchini 2020, Kiss 2014).

Zakażenia RSV mają charakter sezonowy. W Polsce oraz w innych krajach klimatu umiarkowanego, sezon zakażeń zwykle trwa od jesieni do wiosny. RSV może być przenoszony drogą kropelkową (przez kaszel, bądź kichanie). Jest wysoce zaraźliwe i utrzymuje się poza żywicielem przez prawie 6 godzin. To przedłużone przeżycie ułatwia rozprzestrzenianie się wirusa na podatne osoby, głównie poprzez inokulację otwartych błon śluzowych wyścielających oczy i jamę ustną. Po zarażeniu, wirus RS infekuje nabłonek nosowo-gardłowy górnych dróg oddechowych, replikuje się w komórkach nabłonkowych, a następnie rozprzestrzenia się do dolnych dróg oddechowych przez nabłonek oskrzelików. Dzieje się to w ciągu 1-3 dni po zakażeniu, a szczyt zakaźności występuje 5-7 dni po infekcji. W tym czasie wirus RS wywołuje rozległy stan zapalny, który charakteryzuje się zwiększoną liczbą neutrofilów, wysokim poziomem cytokin zapalnych, nadmiernym wydzielaniem śluzu i obrzękiem dróg oddechowych. W ciężkich przypadkach zwiększone wytwarzanie śluzu może powodować zamknięcie światła

oskrzelików, przyczyniając się do ich niedrożności, uwięzienia powietrza i zapadnięcia się płatów (MP 2023a, Sebina 2020).

Ryc. 1. Struktura syncytialnego wirusa układu oddechowego (Bianchini 2020).



## 2.1.2 Rozpoznanie

Osoby zakażone wirusem RS zwykle wykazują objawy w ciągu 4 do 6 dni po zakażeniu. Objawy obejmują: katar, zmniejszenie apetytu, kaszel, kichanie, gorączkę i świszczący oddech i pojawiają się etapami. Niemowlęta zarażone wirusem RS bardzo często wykazują objawy. Różni się to od dorosłych, którzy czasami mogą zarazić się RSV i nie mieć objawów. W przypadku niemowląt oznakami zakażenia wirusem RS mogą być: drażliwość, zmniejszona aktywność i trudności w oddychaniu. Zwykle w celu rozpoznania i oceny wskazań do hospitalizacji wystarcza wywiad lekarski, a także objawy stwierdzone w badaniu przedmiotowym. W trakcie wizyty mierzone są takie parametry życiowe jak: rytm serca, saturacja krwi tlenem czy liczba oddechów. Czasami wykonywane jest RTG klatki piersiowej oraz pobiera się krew do badania (Borszewska-Kornacka 2022, CDC 2023b, MP 2023a).

Ze względu na podobieństwo objawów klinicznych zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez wirusy, nie jest możliwe zidentyfikowanie czynnika etiologicznego wyłącznie w oparciu o badanie podmiotowe i przedmiotowe pacjenta. Testowanie przy pomocy szybkich testów antygenowych w kierunku grypy/COVID-19/RSV pozwala na dokładniejszą diagnozę oraz trafniejszy dobór leczenia. Wykonanie testu antygenowego w kierunku grypy/COVID-19/RSV wskazane jest przede wszystkim u osób, które prezentują objawy kliniczne górnych dróg oddechowych. Szczególnie ważne jest to w sezonie wzmożonej zapadalności, który przypada na okres od listopada do kwietnia. Do grup zwiększonego ryzyka zachorowania na RSV należą:

- dzieci poniżej 5 r.ż. (szczególnie poniżej 2 r.ż.),
- osoby starsze - powyżej 65. r.ż., ale ryzyko wzrasta już powyżej 50. r.ż.,

- chorzy przewlekłe na choroby układu oddechowego, układu sercowo-naczyniowego, nerek, wątroby, cukrzycę, choroby hematologiczne, neurologiczne, metaboliczne, nowotwory, inne,
- kobiety w ciąży i okresie połogu,
- pacjenci w immunosupresji, w tym również zakażeni HIV,
- dzieci przewlekłe przyjmujące kwas acetylosalicylowy,
- chorzy z BMI powyżej 40,
- pensjonariusze domów pomocy społecznej (Mastalerz-Migas 2023).

Test powinien być wykonany również u każdego pacjenta spoza wyżej wymienionych grup, jeśli objawy są nasilone, a wykonanie testu będzie miało wpływ na dalsze postępowanie (Mastalerz-Migas 2023).

### **2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania**

Objawy towarzyszące zakażeniu wirusem RS są zazwyczaj łagodne i przypominają przeziębienie. Dzieci z przewlekłymi chorobami płuc lub serca, z osłabionym układem odpornościowym lub urodzone przedwcześnie są narażone na zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu RSV. Wirus ten może powodować poważne choroby takie jak: zapalenie oskrzelików (zapalenie małych dróg oddechowych w płucach), zapalenie oskrzeli, czy zapalenie płuc. Poniżej opisano czynniki ryzyka wystąpienia zakażenia wirusem RS w populacji dzieci do 2. roku życia, a także obraz kliniczny najczęstszych chorób wywołanych przez RSV (CDC 2023a).

#### **2.1.3.1 Czynniki ryzyka wystąpienia zakażeń wirusem RS w populacji dzieci do 2 roku życia**

Wirus RS jest wysoce zaraźliwy w każdej grupie wiekowej i niezależnie od płci. Jest on szczególnie niebezpieczny dla dzieci poniżej 2. roku życia, a zakażenia nim może grozić ciężkim przebiegiem choroby. Czynniki ryzyka przyczyniające się do ciężkiego przebiegu choroby wywołanej przez zakażenie RSV w grupie niemowląt to:

- wcześniactwo,
- wiek niemowlęcy (<12. mż.), szczególnie dzieci w pierwszych 6 miesiącach życia,
- przewlekłe choroby płuc,
- wrodzone wady serca istotne hemodynamicznie, czyli najcięższe,
- choroby nerwowo-mięśniowe,
- niedobory odporności,
- wystąpienie bezdechu (może zaistnieć konieczność leczenia wentylacją mechaniczną) (CDC 2023b , MP 2023a).



### 2.1.3.2 Możliwe następstwa zakażenia RSV

W przypadku niemowląt i dzieci do 2. roku życia najczęstszym następstwem zakażenia RSV jest zapalenie oskrzelików. Zakażenie RSV może przerodzić się również w zapalenie płuc lub oskrzeli. Zapalenie oskrzelików spowodowane jest tworzeniem się ostrego stanu zapalnego nabłonka oskrzelików z ich obrzękiem i martwicą, na skutek zakażenia wirusem RS. Ostremu stanowi zapalnemu towarzyszy wzmożona produkcja śluzu i skurcz oskrzeli. Powstają nacieki zapalne w mięszu płuc i okolicy okołooskrzelowej. Złuszczone nabłonki i duża ilość śluzu zmniejszają drożność oskrzeli (HealthyChildren 2023, MP 2023a).

#### 2.1.3.2.1 Zapalenie płuc

Zapalenie płuc to choroba, której towarzyszy gorączka, objawy ze strony układu oddechowego, a także obecność nacieku zapalnego w pęcherzykach płucnych albo w tkance śródmiąższowej płuc. Wśród noworodków zapalenie płuc najczęściej wywołane jest zakażeniem bakteriami pochodzącymi od matki (tzw. zakażenie wertykalne). U dzieci od 3. tygodnia życia do 3. miesiąca życia zapalenie płuc najczęściej jest spowodowane infekcją bakteryjną (np. przez zakażenie *Streptococcus pneumoniae* lub *Bordetella pertussis*), rzadziej zakażeniem wirusowym. Z kolei zakażenie wirusowe jest najczęstszą przyczyną zachorowań na zapalenie płuc u dzieci w wieku od 4. miesiąca życia do 4. roku życia. Częstotliwość zapalenia płuc zależy przede wszystkim od wieku dziecka i regionu świata, w którym mieszka. Najczęściej dotyka dzieci w wieku poniżej 5 lat w krajach rozwijających się. Całkowita liczba przypadków zapalenia płuc na świecie wynosi około 156 milionów rocznie, z czego prawie 151 milionów występuje w krajach trzeciego świata. Chociaż zgony zdarzają się często (około 1 do 2 milionów dzieci poniżej 2 roku życia), to dotyczą one przede wszystkim populacji dzieci w krajach rozwijających się. W krajach rozwiniętych śmiertelność z powodu zapalenia płuc jest niska (<1/1000/rok) (MP 2016a).

#### 2.1.3.2.2 Ostre zapalenie oskrzeli

Ostre zapalenie dolnych dróg oddechowych z kaszlem trwającym poniżej 3 tygodni jest najczęściej rozpoznawane po wykluczeniu zapalenia płuc. Zapalenie oskrzeli powoduje gorączkę, złe samopoczucie, ból mięśni, kaszel z wykrztuszeniem śluzowej lub ropnej wydzieliny oraz czasami świszczący oddech. Często początkowo występują objawy wirusowego zakażenia górnych dróg oddechowych, a po kilku dniach dołączają objawy ze strony dolnych dróg oddechowych. Chociaż istnieje kilka różnych rodzajów zapalenia oskrzeli, najczęściej są one ostre i przewlekłe. Do najczęstszych przyczyn zachorowania na ostre zapalenie oskrzeli zalicza się wirusy oddechowe (rynowirusy, enterowirusy, wirus grypy A i B, wirus paragrypy, RSV, koronawirusy - inne niż SARS-CoV-2 oraz adenowirusy) oraz u mniej niż 10% chorych zakażenia bakteryjne (John Hopkins Medicine 2023, MP 2023b).

#### 2.1.3.2.3 Ostre zapalenie oskrzelików

Ostre zapalenie oskrzelików u niemowląt do 6 miesiąca życia wywołuje przede wszystkim RSV (50-80% zakażeń). Poprzedzone jest ono wirusowym zakażeniem górnych dróg oddechowych (obturacyjne zapalenie nosa, wodnisty katar, podwyższona temperatura ciała). Następuje stopniowe nasilenie się kaszlu, a po 2-4 dniach od zakażenia RSV pojawia się pierwszy epizod duszności wydechowej. Objawy kliniczne, które wskazują na ciężki przebieg zapalenia oskrzelików u dziecka, a także na konieczność hospitalizacji to przede wszystkim epizody bezdechu będące oznakami niedotlenienia oraz pobudzenie. Dodatkowymi czynnikami ryzyka mającymi wpływ na decyzję o hospitalizacji są współistniejące choroby, np.

wady serca, mukowiscydoza, dysplazja oskrzelowo-płucna, a także wcześniactwo (urodzenie się dziecka przed 32 tygodniem ciąży). Objawy ostrego zapalenia oskrzelików utrzymują się średnio przez 12 dni. Po 21 dniach objawy można nadal zaobserwować u 18% osób zakażonych wirusem RS, a u 10% mogą utrzymywać się nawet przez 4 tygodnie (Hryniiewicz 2016).

#### **2.1.3.2.4 Astma**

Astma to stan, który powoduje zapalenie dróg oddechowych. Jest to jedna z najczęściej występujących długotrwałych chorób u dzieci. Astma oskrzelowa może wystąpić w każdym okresie życia, ale pierwsze objawy z wysokim prawdopodobieństwem mogą pojawić się w dzieciństwie. Wśród niemowląt, a szczególnie wśród wcześniaków oraz dzieci z grup ryzyka, wirusowe zakażenia dróg oddechowych mogą doprowadzić do rozwoju astmy lub ostrych ataków astmy. Według danych u 50-60% dzieci hospitalizowanych z powodu RSV, w dalszych etapach życia rozwija się astma. Częste objawy jakie towarzyszą astmie wieku dziecięcego to: duszność, kaszel, sapka, ucisk w klatce piersiowej. Symptomy te ujawniają się najczęściej wcześniej rano lub w nocy. Objawy mogą się nasilać, co może doprowadzić do ciężkiej niedrożności dróg oddechowych, która znana jest jako atak astmy. Jego ostry przebieg może być przyczyną hospitalizacji dzieci niezależnie od wieku. Zgony z powodu astmy są rzadkie, a liczba przypadków w Europie zmalała w ciągu ostatnich kilku lat (MP 2020, ELF 2023).

### **2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą**

#### **2.1.4.1 Zapadalność**

Wirus syncytialny układu oddechowego, jest powszechnym wirusem układu oddechowego, który zwykle powoduje łagodne objawy przypominające przeziębienie. Szacuje się, że ponad 90% dzieci do 2 roku życia przechodzi zakażenie wirusem RS, a wirus ten jest odpowiedzialny za 20% przypadków ostrych zakażeń dróg oddechowych. Niektóre dzieci są narażone na zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu choroby wywołanej zakażeniem RSV, w tym dzieci urodzone przedwcześnie, dzieci z przewlekłymi chorobami płuc lub serca albo osłabionym układem odpornościowym. Od dwóch do trzech na każde 100 niemowląt z zakażeniem RSV może wymagać hospitalizacji. Osoby hospitalizowane mogą wymagać podawania tlenu, płynów dożylnych (jeśli nie jedzą i nie piją) oraz wentylacji mechanicznej. Stan większości z nich, poprawia się dzięki tego rodzaju opiece wspomagającej i są wypisywani ze szpitala w ciągu kilku dni (Borszewska-Kornacka 2022, CDC 2023b).

#### **Europa i świat**

W 2019 globalną liczbę epizodów ostrych zakażeń dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV oszacowano na 33 mln, a liczbę hospitalizacji z powodu ostrego zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV u dzieci poniżej 5 roku życia - na 3,6 mln. Najcięższy przebieg choroby wywołanej przez wirus RS obserwuje się głównie wśród najmłodszej grupy pacjentów (6,6 mln epizodów zakażeń dolnych dróg oddechowych i 1,4 mln hospitalizacji u niemowląt w wieku 0-6 miesięcy). Chociaż wskaźniki hospitalizacji maleją wraz z wiekiem, szacuje się, że nawet 687 hospitalizacji na 100 000 dzieci w wieku poniżej 2 lat, występuje każdego roku w krajach o wysokim dochodzie. Co więcej, zakażenia RSV nie ograniczają się wyłącznie do najmłodszych pacjentów lub ogólnej populacji pediatrycznej, ale stanowią również istotny problem wśród dorosłych pacjentów, przy czym osoby starsze stanowią jedną z grup ryzyka ciężkiego przebiegu choroby (Borszewska-Kornacka 2022, Wrotek 2023).



Sieć nadzoru nad hospitalizacją spowodowaną wirusem syncytialnym układu oddechowego (ang. *The Respiratory Syncytial Virus Hospitalization Surveillance Network*, RSV-NET) to baza danych prowadząca aktywny nadzór nad potwierdzonymi laboratoryjnymi hospitalizacjami wywołanymi przez zakażenie wirusem RS u dzieci w wieku poniżej 18 lat i dorosłych. Sieć zawiera dane z 12 stanów i obejmuje prawie 8,0% populacji USA. Dane dotyczące hospitalizacji RSV-NET mają charakter wstępny i mogą ulec zmianie w miarę udostępniania większej ich ilości. W miarę napływania nowych danych co miesiąc, liczba i wskaźniki poprzednich przypadków są odpowiednio aktualizowane.

Dane RSV-NET przedstawiają skalę problemu związanego z hospitalizacją wywołaną wirusem RS u dzieci do 4 roku życia (z podziałem na wiek: 0-6 miesiąc życia, 6-12 miesiąc życia i 1-4 rok życia) zamieszkujących Stany Zjednoczonych. Na Ryc. 2. i Ryc. 3 przedstawiono miesięczny odsetek hospitalizacji wywołanych przez zakażenie wirusem RS według wymienionych powyżej grup wiekowych w okresie październik 2022 r. - wrzesień 2023 r. i październik 2023 r. - kwiecień 2024 r. Najczęściej hospitalizacji poddawani byli pacjenci w wieku od 0 do 6 miesiąca życia. Od października 2022 roku do około stycznia 2023 roku liczba pacjentów intensywnie wzrastała w każdej grupie wiekowej. Trend wzrostowy utrzymywał się najdłużej w grupie wiekowej 0-6 miesięcy i trwał do kwietnia 2023 roku. Po tym czasie liczba hospitalizowanych pacjentów z powodu zakażenia dróg oddechowych wywołanych wirusem RS zahamowała i utrzymała się na stałym poziomie. Ponowny trend wzrostowy zauważono na przełomie sierpnia/września 2023 r. w grupie wiekowej 0-6 miesięcy i 6-12 miesięcy. Dane z września 2023 r., który według RSV-NET kończył sezon epidemiczny RSV 2022/2023 przedstawiają wskaźnik hospitalizacji pacjentów z grupy wiekowej 0-6 miesięcy, który wynosił 72,7/100 tys., w grupie wiekowej 6-12 miesięcy 37,4/100 tys., a w grupie 1-4 lata 14,4/100 tys. (Tab. 1). W listopadzie 2022 roku wystąpiło najwięcej zachorowań i wskaźnik hospitalizacji wynosił odpowiednio: 933,0/100 tys. w grupie wiekowej 0-6 miesięcy, 369,6/100 tys. 6-12 miesięcy i 155,1/100 tys. w wieku 1-4 lata. Obecnie trwa sezon epidemiczny RSV 2023/2024, dla którego dane z okresu październik 2023 - kwiecień 2024 zostały przedstawione w Tab. 2. Najwięcej przypadków hospitalizacji odnotowano w grudniu 2023 roku (wskaźnik hospitalizacji wynosił odpowiednio: 482,5/100 tys. 0-6 miesięcy, 273,1/100 tys. 6-12 miesięcy, 83,6/100 tys. 1-4 lata) (CDC, Surveillance&Research, RSV-NET).

Tab. 1. Miesięczny odsetek hospitalizacji wywołanych przez zakażenie wirusem RS według grup wiekowych w okresie październik 2022 - wrzesień 2023<sup>a</sup> (CDC, Surveillance&Research, RSV-NET).

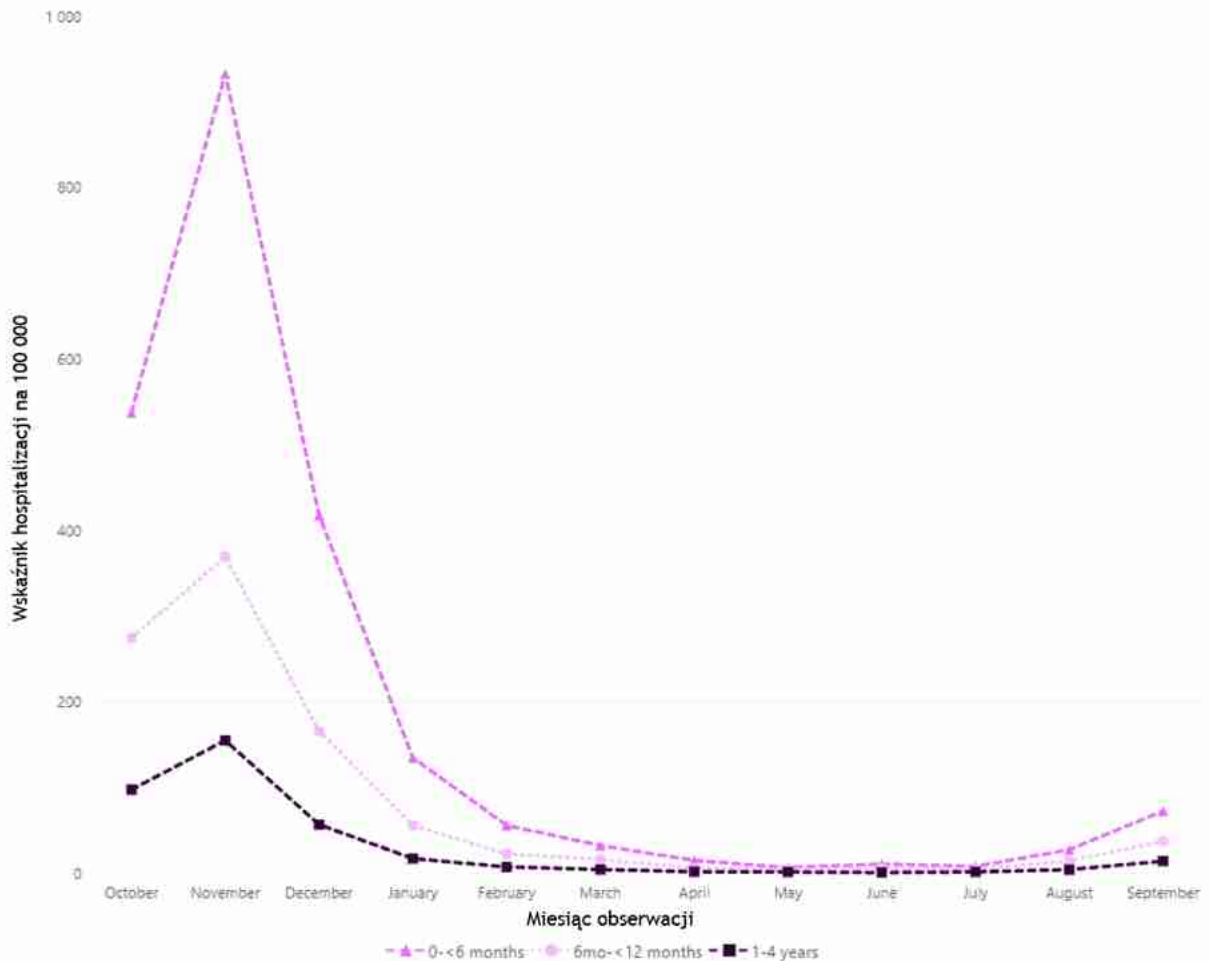
Grupa wiekowa/ wskaźnik hospitalizacji w danym miesiącu/100 tys.	Październik 2022	Listopad 2022	Grudzień 2022	Styczeń 2023	Luty 2023	Marzec 2023	Sierpień 2023	Wrzesień 2023
0-6 miesięcy	537,8	933,0	418,1	135,0	56,1	32,5	27,7	72,7
6-12 miesięcy	274,8	369,6	166,1	56,1	22,8	16,6	14,5	37,4
1-4 lata	97,8	155,1	57,0	17,4	7,5	4,6	4,4	14,4

<sup>a</sup> Dane z okresu kwiecień-czerwiec zostały pominięte, ponieważ w żadnej grupie wiekowej wskaźniki hospitalizacji nie przekraczały 20,0/100 tys.

Tab. 2. Miesięczny odsetek hospitalizacji wywołanych przez zakażenie wirusem RS według grup wiekowych w okresie październik 2023 - kwiecień 2024 (CDC, Surveillance&Research, RSV-NET).

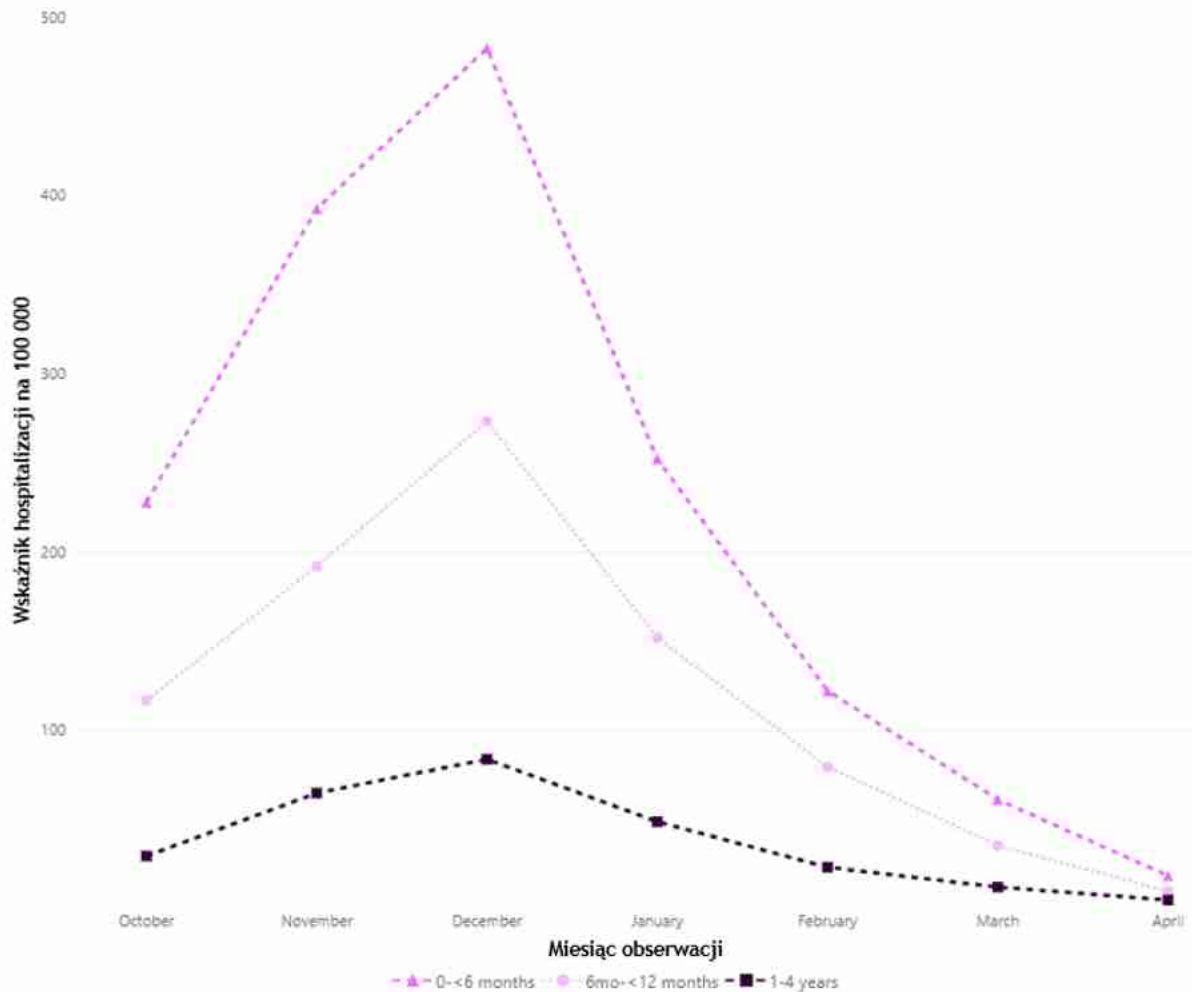
Grupa wiekowa/ wskaźnik hospitali- zacji w danym mie- siącu/100 tys.	Październik 2023	Listopad 2023	Grudzień 2023	Styczeń 2024	Luty 2024	Marzec 2024	Kwiecień 2024
0-6 miesięcy	227,7	392,4	482,5	252,1	122,0	61,0	18,3
6-12 miesięcy	116,6	191,8	273,1	151,8	79,3	35,2	9,5
1-4 lata	29,3	64,6	83,6	48,6	23,0	11,9	4,6

Ryc. 2. Miesięczny odsetek hospitalizacji wywołanych przez zakażenie wirusem RS według grup wiekowych w okresie październik 2022 r. - wrzesień 2023 r. (CDC, Surveillance&Research, RSV-NET).





Ryc. 3. Miesięczny odsetek hospitalizacji wywołanych przez zakażenie wirusem RS według grup wiekowych w okresie październik 2023 r. - kwiecień 2024 r. (CDC, Surveillance&Research, RSV-NET).



## Polska

W Polsce zachorowania wywołane przez zakażenie RSV występują zwykle w okresie od października/listopada do kwietnia/maja, ze szczytem w styczniu/lutym (około 90% diagnozowanych przypadków zakażenia RSV u małych dzieci). W 2022 roku przez choroby dolnych dróg oddechowych łącznie hospitalizowano 87 057 dzieci, z czego 9 885 z nich było poniżej 1 roku życia. Hospitalizacja spowodowana zakażeniem wirusem RS wystąpiła u 12 337 dzieci do 18 roku życia (kody ICD-10: J20.5, J21.0, J12.1) (Tab. 3.). Na dzień 6 maja 2024 nie ma danych dotyczących hospitalizacji dzieci w 2023 roku (Statystyki NFZ 2024).

Przypadków zakażeń RSV może być znacznie więcej, ponieważ RSV kwalifikowano wcześniej jako zakażenie grypopodobne. W Polsce od 25 lutego 2023 roku wprowadzono obowiązkową rejestrację zachorowań wywołanych przez RSV (MP 2023a). Portal Statystyki Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) prezentuje zbiór danych znajdujących się w zasobach Narodowego Funduszu Zdrowia w następujących kwestiach:

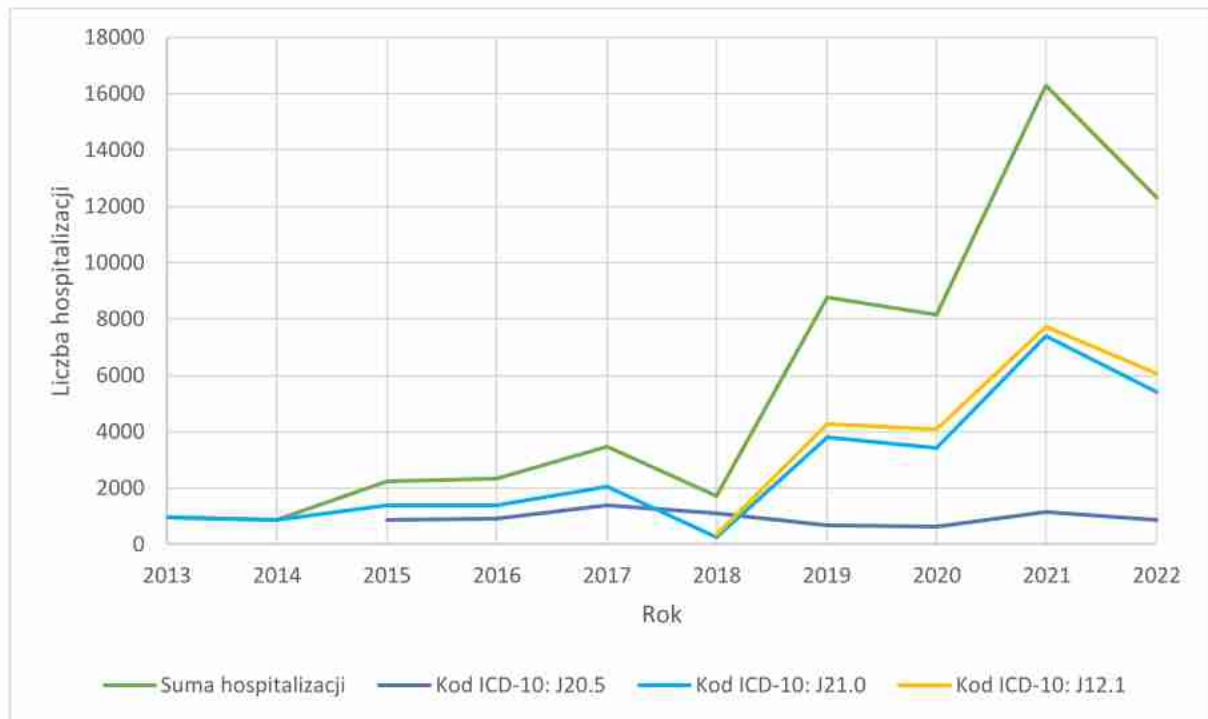
- statystyki świadczeń opieki zdrowotnej w wymiarze ogólnym, rozliczeniowym, medycznym oraz przekrojowym,

- statystyki refundacji aptecznej obejmujące ilości opakowań i wartości leków refundowanych przez NFZ,
- statystyki leków w programach lekowych obejmujące liczbę pacjentów i wartość refundacji,
- statystyki leków w chemioterapii obejmujące liczbę pacjentów i wartość refundacji (wg kwoty rozliczonej) leków stosowanych w katalogu chemioterapii w podziale na: substancje czynne, płeć i grupy wiekowe pacjentów (Statystyki NFZ 2024).

Tab. 3. Hospitalizacja dzieci do 18 roku życia w Polsce wywołana przez zakażenie RSV w latach 2013-2022 (Statystyki NFZ 2024).

Nazwa JGP	Kod ICD-10	Nazwa	Rok									
			2022	2021	2020	2019	2018	2017	2016	2015	2014	2013
P04 Choroby dolnych dróg oddechowych	J20.5	Ostre zapalenie oskrzeli wywołane przez wirus RS	851	1 154	643	709	1 091	1 408	922	872	-	-
P30 Infekcje wirusowe określone	J21.0	Ostre zapalenie oskrzelików wywołane wirusem RS	5 430	7 396	3 448	3 783	274	2 067	1 394	1 387	853	951
P30 Infekcje wirusowe określone	J12.1	Zapalenie płuc wywołane wirusem RS	6 056	7 723	4 075	4 261	375	-	-	-	-	-
SUMA HOSPITALIZACJI			12 337	16 273	8 166	8 753	1 740	3 475	2 316	2 259	853	951

Ryc. 4. Liczba hospitalizacji dzieci do 18 roku życia w Polsce wywołanych przez zakażenie RSV w latach 2013-2022 (kody ICD-10: J12.1, J20.5 i J21.0) (Statystyki NFZ 2024).



Początkowo przypadki zakażenia RSV wśród dzieci zapisywano jako ostre zapalenie oskrzeli-ków wywołane wirusem RS (kod ICD-10: J21.0). Od 2015 roku zaczęto zapisywać niektóre przypadki zachorowań jako ostre zapalenie oskrzeli wywołane przez wirus RS (kod ICD-10: J20.5), a od 2018 roku wprowadzono pojęcie hospitalizacji wynikającej z zapalenia płuc wywołanego wirusem RS (kod ICD-10: J12.1) (Statystyki NFZ 2024).

W latach 2021-2022 nastąpił wzrost liczby hospitalizacji dzieci wywołanych przez zakażenie wirusem RS. W 2021 roku RSV było jedynym powodem hospitalizacji w obrębie infekcji wirusowych określonych (grupa JGP: P30). Mediana czasu pobytu w szpitalu dzieci poniżej 1 roku życia wynosiła 5/6 dni (Tab. 4.) (Statystyki NFZ 2024).

Tab. 4. Dane medyczne dotyczące hospitalizacji dzieci wywołanych przez zakażenie wirusem RS (Statystyki NFZ 2024).

Nazwa JGP	Kod ICD-10	Nazwa	Rok	Liczba hospitalizacji	Udział [%]	Mediana czasu pobytu (dni)
P04 Choroby dolnych dróg oddechowych	J20.5	Ostre zapalenie oskrzeli wywołane przez wirus RS	2022	851	1,95	5
			2021	1 154	3,61	5
			2020	643	3,09	6
			2019	709	1,75	6
			2018	1 091	1,81	5
			2017	1 408	1,88	6
			2016	922	1,22	6
			2015	872	1,10	6
P30 Infekcje wirusowe określone	J21.0	Ostre zapalenie oskrzeli-ków wywołane wirusem RS	2022	5 430	16,41	5
			2021	7 396	48,52	5
			2020	3 448	29,18	6
			2019	3 783	34,13	6



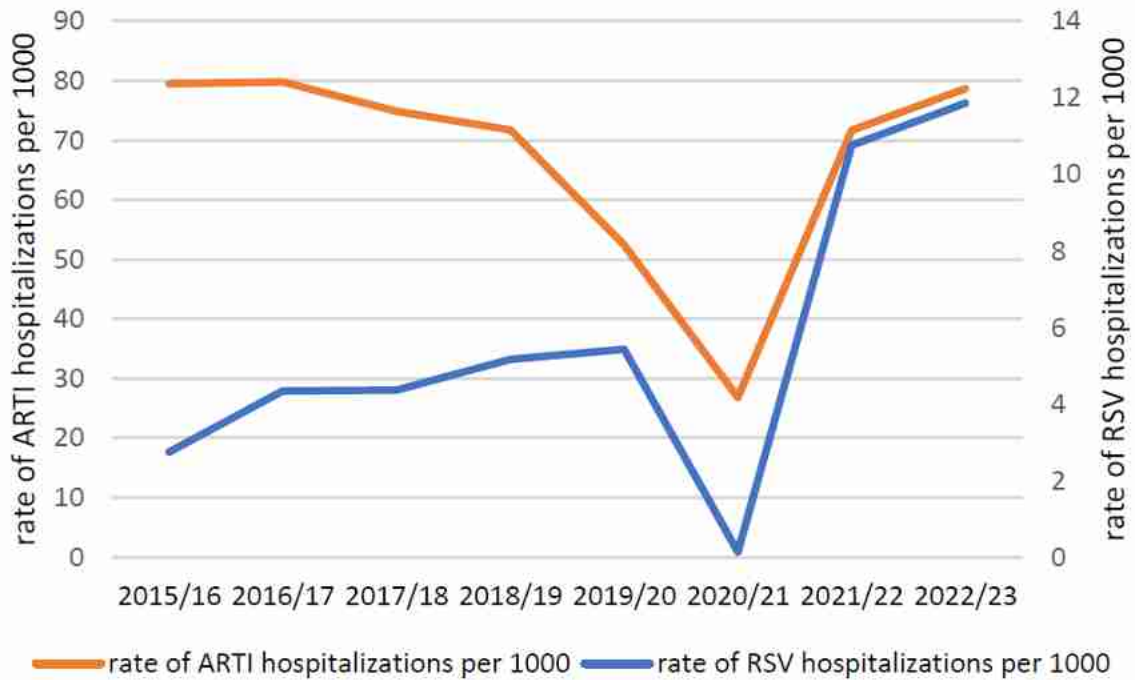
Nazwa JGP	Kod ICD-10	Nazwa	Rok	Liczba hospitalizacji	Udział [%]	Mediana czasu pobytu (dni)
			2018*	274	35,17	5
			2017	2 067	2,76	6
			2016	1 394	1,85	6
			2015	1 387	1,75	6
			2014	853	1,10	6
			2013	951	1,10	7
			*dla roku 2018 dane są z okresu 01.07-31.12.2018			
P30 Infekcje wirusowe określone	J12.1	Zapalenie płuc wywołane wirusem RS	2022	6 056	18,30	6
			2021	7 723	50,68	6
			2020	4 075	34,48	7
			2019	4 261	38,44	7
			2018*	375	48,14	7
			*dla roku 2018 dane są z okresu 01.07-31.12.2018			

W publikacji Mazela 2024 przedstawiono dane z NFZ w Polsce i opisano obciążenie chorobowe związane z ciężkim zakażeniem wirusem RS wśród dzieci do 5 lat w okresie od lipca 2015 r. do czerwca 2023 r. (osiem sezonów RSV). Przeprowadzono retrospektywne obserwacyjne badanie kohortowe, które oparto na anonimowych danych uzyskanych z NFZ, dotyczących wszystkich zakodowanych przyjęć do szpitali publicznych dzieci w wieku poniżej 5 lat z powodu ostrego zakażenia dróg oddechowych (ARTI) i zakażeń RSV. Dane NFZ obejmują niemal całą polską populację, ponieważ prawie wszyscy pacjenci w Polsce są hospitalizowani w szpitalach publicznych. Na podstawie pozyskanych danych zauważono wzrost liczby hospitalizacji z powodu zakażeń wirusem RS w każdym kolejnym sezonie zakażeń RSV. W sezonie 2015/16 odnotowano 5 202 przypadków hospitalizacji dzieci do lat 5, a w sezonie przedpandemicznym 2019/20 liczba ta wzrosła do 10 418. W sezonie 2020/21 zaobserwowano bardzo niską liczbę przypadków (N=259), podczas gdy w dwóch kolejnych sezonach liczba hospitalizacji była około dwukrotnie wyższa niż przed pandemią, osiągając ok. 20 000. Tendencja wzrostowa obserwowana przed pandemią COVID-19 została ponownie odnotowana między sezonami 2021/22 (10,8/1 000) i 2022/23 (11,9/1 000). W każdym sezonie od 2015/16 do 2020/21 odnotowano mniej niż pięć hospitalizacji zakończonych zgonem, przy czym w ostatnich dwóch sezonach odnotowano odpowiednio siedem i pięć zgonów.

W ciągu pięciu sezonów poprzedzających pandemię COVID-19 zaobserwowano ten sam wzorzec sezonowości, ze szczytem hospitalizacji w lutym i znaczną liczbą przypadków odnotowanych między grudniem a kwietniem. Po sezonie 2020/21, w którym prawie nie odnotowano przypadków, nastąpiła zmiana sezonowości, ponieważ sezon 2021/22 rozpoczął się latem 2021 r., osiągnął szczyt w październiku i zakończył się zimą 2022 r. Czas sezonu 2022/23 był późniejszy niż w poprzednim roku, a szczyt hospitalizacji zaobserwowano w grudniu.

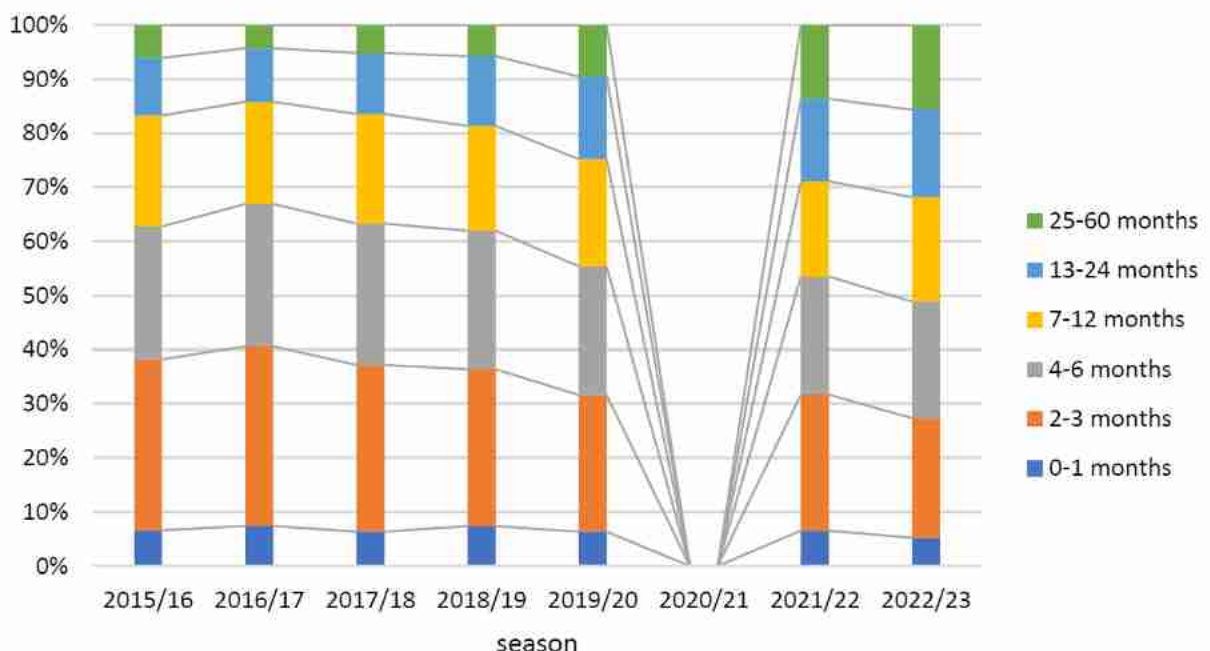
Obliczony przez autorów publikacji Mazela 2024 wskaźnik hospitalizacji związanych z RSV na 1 000 osób wzrastał w każdym sezonie z wyjątkiem 2020/21, wahając się od 2,7 w 2015/16 do 11,9 w 2022/23. Z kolei wskaźnik hospitalizacji związanych z ostrym zakażeniem dróg oddechowych pozostał na podobnym poziomie w pierwszym i ostatnim sezonie zachorowań (79,5 na 1 000 w sezonie 2015/16 i 78,7 na 1 000 w sezonie 2022/23) (Ryc. 5).

Ryc. 5. Wskaźniki hospitalizacji związanych z RSV i ARTI w 8 kolejnych sezonach u dzieci w wieku <5 lat (Mazela 2024).



Najczęstszą hospitalizowaną grupą wiekową z powodu RSV były niemowlęta w wieku 2-3 miesiące (30% przed i 24% po pandemii), a następnie niemowlęta w wieku 4-6 miesięcy (25% przed i 22% po pandemii). Udział dzieci w wieku powyżej 1 roku, a zwłaszcza tych w wieku powyżej 2 lat, wzrósł w okresie trwania badania, podczas gdy udział niemowląt w wieku 2-3 i 4-6 miesięcy zmniejszył się. Dzieci w wieku poniżej 1 roku stanowiły 81% wszystkich hospitalizacji z powodu RSV przed pandemią COVID-19 i 70% hospitalizacji po pandemii (Ryc. 6).

Ryc. 6. Wpływ poszczególnych grup wiekowych na całkowitą liczbę hospitalizacji wywołanych przez RSV w różnych sezonach epidemicznych (Mazela 2024).





Roczne wskaźniki hospitalizacji na 1 000 wzrosły we wszystkich grupach wiekowych. Były one najwyższe dla dzieci w wieku 0-12 miesięcy: od 12,0 w sezonie 2015/16 do 47,3 w sezonie 2022/23 i znacznie niższe dla starszych dzieci (Tab. 5). W grupie dzieci w wieku poniżej 1 roku najwyższe wskaźniki hospitalizacji zaobserwowano dla dzieci w wieku 2-3 miesięcy: od 26,4 w sezonie 2015/16 do 94,9 w sezonie 2022/23 (Tab. 6). Odnotowano ponad 5-krotny wzrost wskaźników przyjęć przed i po pandemii COVID-19 u dzieci w wieku 25-60 miesięcy; ponad 3-krotny u dzieci w wieku 12-24 miesięcy; i ponad 2-krotny u niemowląt w wieku poniżej 1 roku ( $p < 0,001$ ).

Tab. 5. Wskaźnik hospitalizacji wywołanych przez RSV na 1 000 dla wszystkich grup wiekowych i ogółem w różnych sezonach epidemicznych (Mazela 2024).

Sezon epidemiczny		Grupa wiekowa (miesiące)				p-wartość
		0-12	13-24	25-60	0-60	
Okres sprzed pandemii COVID-19	2015/16	12,0	1,5	0,3	2,7	
	2016/17	18,7	2,2	0,3	4,3	
	2017/18	17,5	2,4	0,4	4,4	
	2018/19	21,2	3,2	0,5	5,2	
	2019/20	21,4	4,1	0,9	5,4	
	Średnia (SD)	18,1 (3,8)	2,7 (1,0)	0,5 (0,2)	4,4 (1,1)	<0,001
Okres po pandemii COVID-19	2021/22	43,3	8,7	2,3	10,8	
	2022/23	47,3	10,0	2,9	11,9	
	Średnia (SD)	45,3 (2,8)	9,4 (0,9)	2,6 (0,4)	11,3 (0,8)	<0,001
Stosunek po/przed pandemią COVID-19		2,5	3,5	5,6	2,6	
p-value			<0,001			

SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

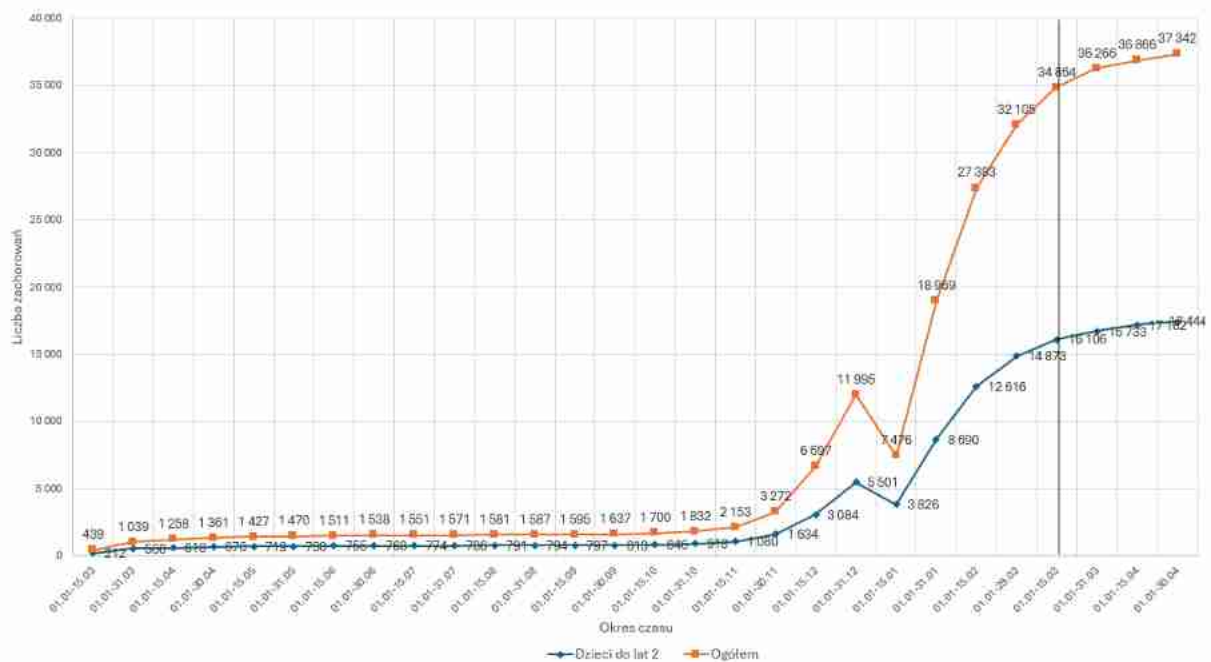
Tab. 6. Wskaźnik hospitalizacji wywołanych przez RSV na 1 000 dzieci w grupach wiekowych poniżej 1 roku życia w poszczególnych sezonach epidemicznych (Mazela 2024).

Sezon epidemiczny		Grupa wiekowa (miesiące)				p-wartość
		0-1	2-3	4-6	7-12	
Okres sprzed pandemii COVID-19	2015/16	11,0	26,4	13,7	5,7	
	2016/17	18,3	41,0	21,7	7,8	
	2017/18	15,8	38,8	21,9	8,5	
	2018/19	23,3	45,7	26,9	10,1	
	2019/20	21,5	42,6	26,8	11,1	
	Średnia (SD)	18,0 (4,9)	38,9 (7,4)	22,2 (5,4)	8,7 (2,1)	<0,001
Okres po pandemii COVID-19	2021/22	49,1	94,6	54,6	22,1	
	2022/23	44,9	94,9	61,6	27,6	
	Średnia (SD)	47,0 (3,0)	94,8 (0,2)	58,1 (4,9)	24,9 (3,9)	0,001
Stosunek po/przed pandemią COVID-19		2,6	2,4	2,6	2,9	
p-value			<0,001			

SD - odchylenie standardowe (ang. standard deviation)

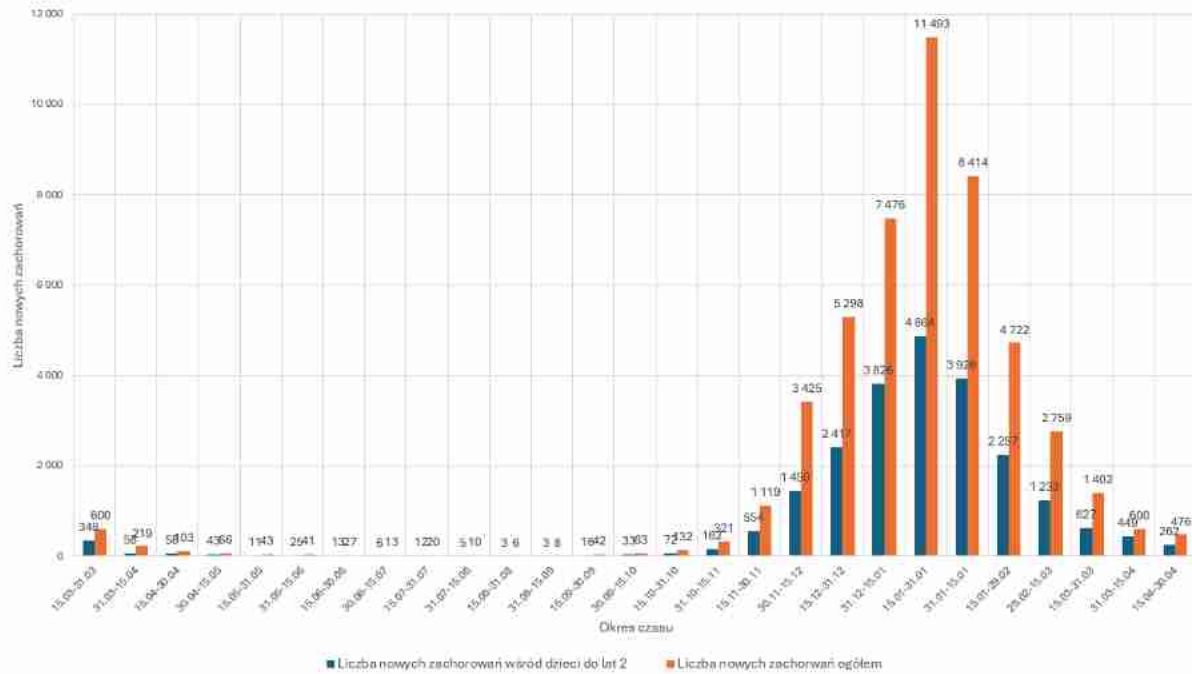
Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny (PZH) raportuje dwutygodniowe meldunki o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach oraz zatruciach w Polsce. W dwutygodniowych meldunkach można znaleźć informacje o zakażeniach wirusem RS od marca 2023 roku do pierwszej połowy kwietnia 2024 roku. Na Ryc. 7. przedstawiono liczbę raportowanych zachorowań na RSV. Zakażenia wirusem RS są raportowane w meldunkach z podziałem na liczbę zakażeń ogólną oraz liczbę zakażeń wśród dzieci do lat 2. Na Ryc. 8. przedstawiono liczbę nowo zarejestrowanych przypadków zachorowań wywołanych wirusem RS. Na obu wykresach widać dużą dysproporcję zaobserwowanych zakażeń w pierwszych trzech miesiącach (439 przypadków vs. 1 039 przypadków). Jest to spowodowane tym, że wyniki z pierwszego raportu dotyczą danych z okresu od stycznia do marca - od czasu kiedy raportowanie zakażeń RSV stało się obowiązkowe. Każdy kolejny raport przedstawia dane o zakażeniach z dwóch kolejnych tygodni (MP 2023A, PZH 2024).

Ryc. 7. Liczba zachorowań na RSV ogółem oraz wśród dzieci w Polsce od 01.01.2023 do 30.04.2024 (PZH 2024).





Ryc. 8. Liczba nowych zachorowań na RSV ogółem oraz wśród dzieci do lat 2 w Polsce w 2 tygodniowych odstępach czasu (od 15.03.2023 do 30.04.2024) (PZH 2024).



Informacje zgromadzone na podstawie danych z Centrali NFZ, zawarte na portalu eZdrowie.gov przedstawiają zestawienie zawierające informacje o liczbie hospitalizacji z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym zakażenia RSV (kody ICD-10: J12.1, J12.9, J20.5, J20.9, J21.0, J21.9) u dzieci do 18 roku życia, w okresie od stycznia 2018 roku do marca 2022 roku. Zestawienie danych z tego okresu przedstawiono w Tab. 7. Tabela nie uwzględnia świadczeń związanych z leczeniem i zapobieganiem COVID-19 sprawozdawanych w okresie marzec 2020-luty 2021. Największą liczbę hospitalizacji odnotowano w 2021 roku: 31 124 hospitalizacji dzieci do 18 roku życia z rozpoznaniem głównym zakażenia RSV i 39 611 hospitalizacji dzieci do 18 roku życia z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym zakażenia RSV (eZdrowie 2023).

Tab. 7. Zestawienie dotyczące hospitalizacji z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym zakażenia RSV (eZdrowie 2023).

Rok	Liczba hospitalizacji pacjentów poniżej 18. r.ż. z rozpoznaniem głównym zakażenia RSV (J12.1, J12.9, J20.5, J20.9, J21.0, J21.9 wg ICD-10)	Liczba hospitalizacji pacjentów poniżej 18. r.ż. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym zakażenia RSV (J12.1, J12.9, J20.5, J20.9, J21.0, J21.9 wg ICD-10)
2018	28 203	38 840
2019	27 397	37 475
2020	17 797	23 024
2021	31 124	39 611
2022, I-III	2 900	4 122

W Polsce w ostatnich latach, podobnie jak w wielu innych krajach europejskich, można zaobserwować zwiększoną zachorowalność i liczbę hospitalizacji wywołanych przez zakażenie RSV. Przypuszcza się, że może to być związane z poprawą podejścia diagnostycznego. Niektórzy autorzy twierdzą, że w rzeczywistości wskaźnik hospitalizacji pozostaje stabilny, ale

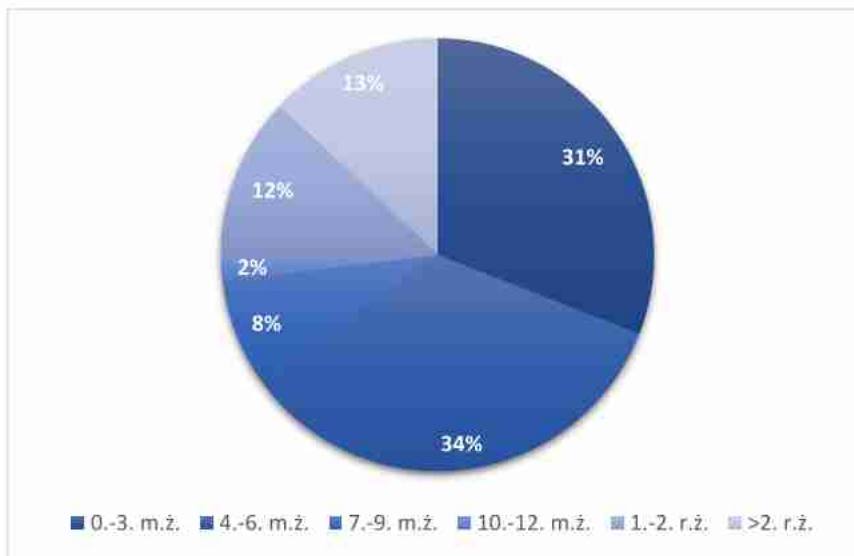
prawdziwa skala epidemiologii RSV jest obecnie odkrywana. Warto dodać, że ze względu na wprowadzenie środków ochrony zdrowia publicznego związanych z pandemią SARS-CoV-2, w tym dystansu społecznego lub noszenia masek, zaobserwowano tymczasowy spadek liczby przypadków RSV, ale po tym nastąpił gwałtowny wzrost zarówno zachorowalności na RSV, jak i hospitalizacji (Kobiątka 2023).

Wśród hospitalizowanych dzieci w Klinice Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojewódzkiego Instytutu Medycznego w Warszawie przeprowadzono analizę zakażeń. Pierwsze zachorowania pojawiły się w już lipcu 2021 r. i liczba chorych stopniowo się zwiększała, aż do osiągnięcia szczytu w październiku 2021 r. (Ryc. 9). Wśród hospitalizowanych pacjentów największą część stanowiły dzieci poniżej 6 miesięcy życia (Ryc. 10.). Wiek dziecka, przebieg kliniczny choroby i współwystępowanie powikłań, miało wpływ na długość hospitalizacji. Jej średni czas wynosił 5,5 dnia z tendencją do skracania u starszych dzieci (Ryc. 11.) (Pogonowska 2022).

Ryc. 9. Rozkład zakażeń RSV w poszczególnych miesiącach w 2021 roku (Pogonowska 2022).

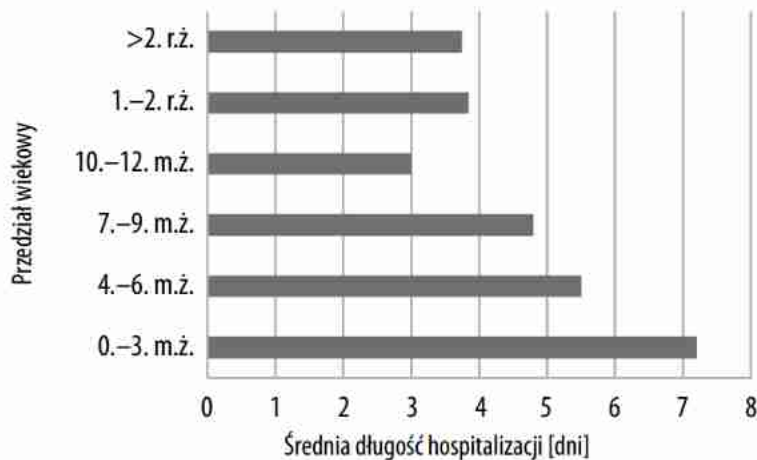


Ryc. 10. Rozkład zakażeń RSV w miesiącach lipiec-październik 2021 roku w zależności od wieku dziecka (Pogonowska 2022).





Ryc. 11. Średnia długość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w zależności od wieku dziecka w 2021 roku (Pogonowska 2022).



#### 2.1.4.1.1 Porównanie z COVID-19

W dniu 11 marca 2020 roku Światowa Organizacja Zdrowia (ang. *World Health Organization*, WHO) uznała COVID-19 za pandemię. Aby zapobiec dalszemu rozprzestrzenianiu się wirusa, wiele krajów wprowadziło środki ochrony zdrowia publicznego, takie jak zamknięcie placówek edukacyjnych, obowiązkowa kwarantanna, ograniczenia dotyczące przebywania w domu i środki ochrony osobistej, takie jak maski na twarz. Ze względu na podobne drogi transmisji wydaje się prawdopodobne, że środki te wpłynęły również na rozprzestrzenianie się i dystrybucję innych wirusów. Wirusowe zakażenia dróg oddechowych stanowią główną przyczynę zachorowalności i śmiertelności wśród dzieci na całym świecie. Jednak, co nietypowe dla zakażeń dróg oddechowych, dzieci były mniej dotknięte wirusem SARS-CoV-2 niż dorośli (Dallmeyer 2024).

Głównym celem przeglądu systematycznego Dallmeyer 2024 było oszacowanie częstości występowania wirusów oddechowych podczas pandemii SARS-CoV-2. Przeanalizowano epidemiologię wirusów w różnych grupach wiekowych, regionach geograficznych oraz porach roku. Przedstawiona w publikacji analiza wykazała, że enterowirusy/rinowirusy (26,06%, 95%CI: 21,59; 31,09) i RSV (24,19%, 95%CI: 20,48; 28,33) były najbardziej rozpowszechnionymi wirusami od początku pandemii w pediatrycznej grupie wiekowej. Enterowirusy/rinowirusy częściej występowały w pierwszej połowie pandemii (30,03%, 95% CI: 20,56-41,58%), a RSV w drugiej (56,15%, 95% CI: 37,42-73,27%). Patrząc na grupy wiekowe, dzieci w wieku od 0 do 1 roku życia były najbardziej dotknięte wirusami układu oddechowego. W tej grupie wiekowej najbardziej rozpowszechnionym patogenem był enterowirus/rinowirus (35,83%, 95%CI: 23,39; 50,52), a tuż za nim plasowało się RSV (35,22%, 95%CI: 27,12; 44,26). Gdy niemowlęta podzielono na grupy wiekowe od 0 do 3 miesięcy i od 4 miesięcy do 1 roku życia, zauważono, że częstość występowania RSV była wyższa w populacji od 4 miesięcy do 1 roku życia (0-3 miesiące: 11,41%, 95%CI: 4,81; 26,69 vs. 4 miesiące - 1 rok: 22,18%, 95%CI: 13,86; 33,55). W regionie obu Ameryk najczęściej wykrywanym patogenem był enterowirus/rinowirus (33,88%, 95%CI: 21,36; 49,15), a następnie RSV (21,00%, 95%CI: 13,78; 30,67). W regionie Azji Południowo-Wschodniej najwyższą częstość występowania miał RSV (38,38%, 95%CI: 34,85; 42,04). W regionie europejskim RSV (33,55%, 95%CI: 26,95; 40,85) był najczęściej wykrywanym wirusem. W przypadku częstości występowania danego wirusa w zależności od pory roku, RSV najczęściej odnotowywano jesienią. Częstość występowania RSV w tej porze roku wynosiła 54,89% (95%CI: 31,70; 76,13).

Według danych epidemiologicznych NFZ, w 2022 roku z powodu zachorowań na COVID-19, łącznie hospitalizowano 13 451 dzieci (JGP: P30; ICD-10: U07.1 - COVID-19, wirus zidentyfikowany). Dla porównania, w tym samym roku z powodu zakażeniem RSV hospitalizowano 12 337 dzieci.

W artykule Fedorczak 2022 zostały omówione różnice pomiędzy zakażeniami wirusem SARS-CoV-2 i RSV u niemowląt oraz małych dzieci hospitalizowanych na oddziale pediatrycznym w Łodzi w sezonie zimowym 2021/2022. Według Międzynarodowego Funduszu Narodów Zjednoczonych na rzecz Dzieci (ang. *United Nations Children's Fund, UNICEF*) do września 2022 roku, u 3,9% dzieci w wieku 0-4 lat zgłoszono przypadek wystąpienia COVID-19 i u 0,1% z nich odnotowano zgon. Objawy zakażenia wirusem SARS-CoV-2 wśród dzieci są łagodniejsze, mają one lepsze rokowania i niższe wskaźniki śmiertelności niż dorośli. Niemniej jednak, przebieg COVID-19 u dzieci jest zróżnicowany, a niektórzy pacjenci mogą prezentować ciężką postać choroby i wymagać przyjęcia do szpitala oraz specjalistycznego leczenia.

W badaniu wzięło łącznie udział 95 dzieci. Zakażenie COVID-19 odnotowano u 52 osób, a RSV u 43. Przedział wiekowy uczestników badania wynosił 0-36 miesięcy życia. Mediana wieku pacjentów zakażonych wirusem RS wynosiła 4 miesiące, a pacjentów z COVID-19 - 8,5 miesiąca. W trakcie przyjęcia dziecka do szpitala najczęściej zgłaszanym objawem choroby w grupie COVID-19 była gorączka (76,9% vs. 37,2% w grupie RSV), a w grupie RSV kaszel (93,2% vs. 38,5% w grupie COVID-19), duszność (76,7% vs. 19,2% w grupie COVID-19) i nieżyt nosa (72,1% vs. 21,2% w grupie COVID-19). Ponadto u pacjentów z potwierdzonym zakażeniem RSV częściej obserwowano istotne zmiany osłuchowe (93,0% vs. 21,2% w grupie COVID-19). Wymienione cechy kliniczne wraz z innymi odnotowanymi objawami zostały przedstawione w Tab. 8.

Tab. 8. Wyjściowe cechy kliniczne pacjentów z RSV i COVID-19 w chwili przyjęcia do szpitala (Fedorczak 2022).

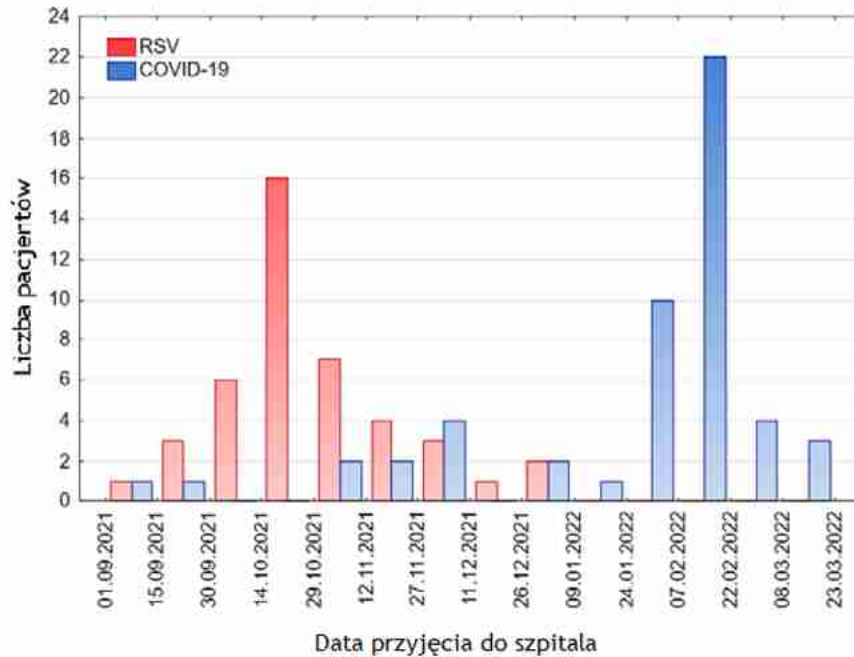
Cechy kliniczne	COVID-19, n (%)	Zakażenie RSV, n (%)	p-wartość
Kaszel	20 (38,5)	40 (93,2)	<0,001
Nieżyt nosa	11 (21,2)	31 (72,1)	<0,001
Gorączka	40 (76,9)	16 (37,2)	0,003
Duszność	10 (19,2)	33 (76,7)	<0,001
Oslabienie	15 (28,9)	13 (30,2)	0,882
Brak apetytu	23 (44,2)	18 (41,9)	0,816
Wymioty lub biegunka	12 (23,1)	5 (11,6)	0,552
Drgawki	7 (13,5)	0 (0,0)	0,035
Zmiany osłuchowe	11 (21,2)	40 (93,0)	<0,001
Świszczący oddech	2 (3,9)	29 (67,4)	<0,001
Trzeszczenie	2 (3,9)	28 (65,1)	<0,001
Furczenie	10 (19,2)	18 (41,9)	0,122
Świst krtaniowy	5 (9,6)	0 (0,0)	<0,001

W badaniu przedstawionym w publikacji Fedorczak 2022, w analizowanym okresie (od 01.09.2021 roku do 31.03.2022 roku) pacjenci ze zdiagnozowanym zakażeniem wirusem RS byli przyjmowani do szpitala w okresie od 01.09.2021 roku do 26.12.2021 roku. Pacjenci ze



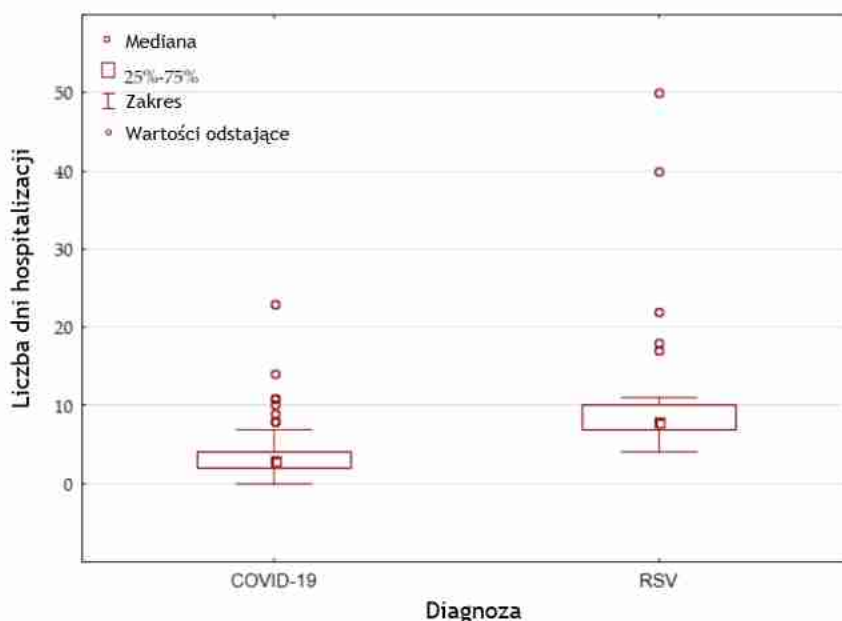
zdiagnozowanym zakażeniem SARS-CoV-2 byli przyjmowani do szpitala głównie w okresie od 12.11.2021 roku do 23.03.2022 roku. Dokładne dane przedstawiono na Ryc. 12.

Ryc. 12. Tygodniowe przyjęcia do szpitala w związku z zakażeniem COVID-19 i RSV w sezonie zimowym 2021/2022 (Fedorczyk 2022).



Badacze zauważyli znaczącą różnicę w liczbach dni hospitalizacji wśród pacjentów z potwierdzonym zakażeniem RSV w porównaniu do pacjentów z zakażeniem COVID-19. Pacjenci z zakażeniem RSV wymagali istotnie dłuższego pobytu w szpitalu (8 dni) w porównaniu do pacjentów ze zdiagnozowanym zakażeniem wirusem SARS-CoV-2 (3 dni) (Ryc. 13.).

Ryc. 13. Porównanie długości hospitalizacji pomiędzy pacjentami z potwierdzonym zakażeniem RSV i pacjentami z COVID-19 (Fedorczyk 2022).



Leczenie pacjentów z potwierdzonym zakażeniem COVID-19 lub RSV różniło się. Jeśli pacjent z zakażeniem COVID-19 wymagał interwencji medycznej, podawano mu inhalacje przy użyciu soli fizjologicznych i/lub leki przeciwgorączkowe (63,5% vs. 2,3% w grupie RSV). U pacjentów zakażonych wirusem RS znacznie częściej stosowano leki rozszerzające oskrzela (88,4% vs. 5,8% w grupie COVID-19) i bierną tlenoterapię (48,8% vs. 7,7% w grupie COVID-19). Antybiotyki w trakcie pobytu w szpitalu podawano częściej pacjentom zakażonych wirusem RS. Zestawienie stosowanych metod leczenia przedstawiono w Tab. 9.

Tab. 9. Metody leczenia stosowane u pacjentów zakażonych wirusem SARS-CoV-2 lub RSV.

Metoda leczenia	Zakażenie SARS-CoV-2, n (%)	Zakażenie RSV, n (%)	p-wartość
Leczenie rozszerzające oskrzela	3 (5,8)	38 (88,4)	<0,001
Wziewna terapia steroidowa przy przyjęciu	8 (15,4)	14 (32,6)	0,083
Wziewna terapia steroidowa ogółem	12 (23,2)	26 (60,5)	<0,001
Ogólnoustrojowa terapia sterydowa	6 (11,5)	11 (25,6)	0,065
Tlenoterapia bierna	4 (7,7)	21 (48,8)	<0,001
Wysokoprzepływową tlenoterapią kaniulą nosową	1 (1,9)	4 (9,3)	0,254
Antybiotykoterapia przy przyjęciu	1 (1,9)	6 (14,0)	0,065
Antybiotykoterapia ogółem	6 (11,5)	19 (44,2)	0,001
Opieka wspomagająca	33 (63,5)	1 (2,3)	<0,001

Przeprowadzone badanie pokazało, że wirusy układu oddechowego mogą nie wykazywać typowych sezonowych wzorców krążenia, a zaplecze szpitalne powinno być przygotowane przez cały rok. Pomimo tego iż obie choroby mogą mieć podobne cechy, to zakażenie wirusem RS u niemowląt i małych dzieci miało cięższy przebieg w porównaniu do zakażenia wirusem SARS-CoV-2 w tych samych grupach wiekowych. Co więcej, zakażenie RSV wiązało się z dłuższym okresem hospitalizacji i wymagało bardziej skomplikowanego leczenia.

#### 2.1.4.2 Śmiertelność

Globalne szacunki wiążą RSV z około 100 000 zgonów pediatrycznych u dzieci do 5 roku życia, w tym 26 000 zgonów wewnątrzszpitalnych. Szacuje się, że 2,0% wszystkich zgonów u dzieci w wieku 0-6 miesięcy i 3,6% u dzieci w wieku od 28 dni do 6 miesięcy jest wywołane przez RSV (Wrotek 2023). Wskaźnik śmiertelności można uznać za stosunkowo niski w krajach o wysokim dochodzie. Przykładowo w Polsce śmiertelność wynosi 0,08% wszystkich pacjentów u których wykryto RSV (Kobiółka 2023). Według artykułu You Li 2022 przypuszczać można, że ponad 95,0% epizodów ostrego zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV i ponad 97,0% zgonów wywołanych przez RSV we wszystkich przedziałach wiekowych, miało miejsce w krajach o niskich i średnich dochodach.



## 2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne w chorobach wywołanych przez RSV

Od czasu odkrycia w 1956 r. syncytialnego wirusa oddechowego został on uznany za wiodącą globalną przyczynę zachorowalności i śmiertelności wśród niemowląt. Najbardziej narażone na ciężki przebieg choroby wywołanej przez RSV są: wcześniaki, niemowlęta do 12 miesiąca życia, dzieci w wieku poniżej 2 lat z przewlekłą chorobą płuc lub wrodzoną chorobą serca, dzieci z osłabionym układem odpornościowym oraz dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, w tym dzieci mające trudności z połykaniem lub usuwaniem wydzieliny śluzowej. Niemniej jednak większość dzieci zaraża się wirusem RS przed ukończeniem 2 roku życia. RSV może powodować poważne choroby, takie jak zapalenie oskrzelików czy zapalenie płuc. RSV jest jedną z najczęstszych przyczyn ostrych zakażeń dróg oddechowych u dzieci i główną przyczyną hospitalizacji w okresie niemowlęcym. Dwa do trzech na każde 100 niemowląt z zakażeniem RSV może wymagać hospitalizacji (CDC 2023a).

W Tab. 10. przedstawiono rekomendowane postępowanie medyczne w chorobach wywołanych przez RSV, w tym ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie oskrzelików, czy zapalenie płuc. Na chwilę obecną nie istnieją sposoby na przyczynowe leczenie zakażenia RSV, w związku z czym stosuje się leczenie objawowe. Jeśli niemowlę wykazuje łagodny przebieg zakażenia RSV powinno pozostawać w chłodnym pomieszczeniu i być regularnie nawadniane. W celu ułatwienia oddychania można niemowlęciu oczyścić nos ze śluzowej wydzieliny. Nie zaleca się stosowania sterydów ani antybiotyków.

Tab. 10. Rekomendowane postępowanie medyczne w chorobach wywołanych przez RSV.

Organizacja/publikacja, rok	Rekomendowane interwencje
Centers for Disease Control and Prevention (CDC 2023c)	<ol style="list-style-type: none"><li>1. Leki przeciwwirusowe nie są rutynowo zalecane do zwalczania zakażenia.</li><li>2. Większość zakażeń RSV ustępuje samoistnie w ciągu tygodnia lub dwóch.</li><li>3. Aby złagodzić objawy:<ol style="list-style-type: none"><li>a. gorączkę i ból zwalczać za pomocą dostępnych bez recepty leków przeciwgorączkowych i przeciwbólowych, takich jak acetaminofen lub ibuprofen (nigdy nie podawać aspiryny dzieciom),</li><li>b. pić wystarczającą ilość płynów. Ważne jest, aby osoby zakażone wirusem RS piły wystarczającą ilość płynów, aby zapobiec odwodnieniu (utracie płynów ustrojowych),</li><li>c. przed podaniem dziecku leków na przeziębienie dostępnych bez recepty należy skonsultować się z lekarzem. Niektóre leki zawierają składniki, które nie są wskazane dla dzieci.</li></ol></li></ol>
healthychildren.org American Academy of Pediatrics (HealthyChildren 2023)	<p>Nie ma specyficznego leczenia RSV, a leki, takie jak sterydy i antybiotyki, nie pomagają w przypadku RSV. Aby pomóc dziecku należy zastosować:</p> <ol style="list-style-type: none"><li>1. sól fizjologiczną do nosa z delikatnym odsysaniem, aby ułatwić oddychanie i karmienie,</li><li>2. nawilżacz z chłodną mgiełką, aby pomóc rozbić śluz i ułatwić oddychanie,</li><li>3. płyny i częste karmienie:<ol style="list-style-type: none"><li>a. niemowlęta z przeziębieniem mogą przyjmować pokarm wolniej lub nie mieć ochoty na jedzenie, ponieważ mają trudności z oddychaniem,</li><li>b. należy spróbować odetkać dziecku nos przed próbą karmienia piersią lub butelką,</li></ol></li></ol>



Organizacja/publikacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> <li>c. uzupełnianie wody lub mleka modyfikowanego nie jest konieczne w przypadku dzieci karmionych piersią,</li> <li>d. jeśli dziecko trudno jest karmić piersią, można odciągnąć mleko do kubka lub butelki,</li> </ul> <p>4. acetaminofen lub ibuprofen (jeśli dziecko jest starsze niż 6 miesięcy) w celu złagodzenia niskiej gorączki. Unikać aspiryny oraz leków na kaszel i przeziębienie.</p>
<p>Medycyna praktyczna (MP 2016a, MP 2016b)</p>	<p><b>Leczenie zapalenia oskrzelików:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Nie ma leczenia przyczynowego - przeciwwirusowego.</li> <li>2. Stosuje się leczenie objawowe, a w przypadku spadków saturacji tlenoterapię przez maseczkę lub wazy tlenowe. W niektórych przypadkach stosuje się leki rozszerzające oskrzela, ale wskazania do takiego leczenia zależą od konkretnego przypadku.</li> <li>3. Nie zaleca się stosowania leków przeciwzapalnych, takich jak glikokortykosteroidy wziewne lub systemowe.</li> <li>4. Antybiotykoterapię stosuje się u niemowląt z powikłaniami bakteryjnymi, takimi jak: zapalenie ucha środkowego.</li> </ul> <p><b>Leczenie zapalenia płuc:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. Pojawienie się duszności, kaszlu oraz gorączki wymaga zawsze konsultacji lekarskiej.</li> <li>2. Konieczne jest podawanie przez opiekunów dziecka leków przeciwgorączkowych.</li> <li>3. Ważne jest zadbanie o prawidłowe nawodnienie. W pierwszych dniach leczenia nie należy zmuszać dziecka do jedzenia.</li> <li>4. Istotne jest: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. prawidłowe wietrzenie pomieszczeń w których przebywa chory,</li> <li>b. utrzymywanie niezbyt wysokiej temperatury otoczenia (19-20° C).</li> </ul> </li> <li>5. W warunkach ambulatoryjnych stosuje się leczenie empiryczne, to znaczy zgodne z przewidywaną etiologią - zależną od wieku dziecka.</li> <li>6. Ponadto lekarz powinien: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. zakazać palenia tytoniu w otoczeniu dziecka,</li> <li>b. zalecić reżim łóżkowy,</li> <li>c. zadbać o odpowiednie nawodnienie dziecka.</li> </ul> </li> </ul> <p><b>Leczenie w warunkach szpitalnych</b> prowadzi się u dzieci z cięższym przebiegiem zapalenia płuc:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>1. zwykle w takich przypadkach stosuje się tlenoterapię, aby zapewnić wysycenie krwi tętniczej tlenem (saturację) &gt;92%,</li> <li>2. ważna jest właściwa ocena stanu nawodnienia i odżywiania,</li> <li>3. pojawienie się powikłań, np. w razie wystąpienia wysięku parapneumonicznego konieczne jest nakłucie opłucnej lub zastosowanie zamkniętego drenażu opłucnej,</li> <li>4. antybiotyk podaje się i dobiera indywidualnie, ponieważ część zapaleń płuc jest wywoływana przez wirusy,</li> <li>5. dzieci w grupie wiekowej od 4 miesięcy do 4 lat w dobrym stanie ogólnym początkowo powinny otrzymywać leki łagodzące objawy oraz być oceniane w ciągu kolejnych 48 godzin,</li> <li>6. podejrzenie infekcji bakteryjnej lub pierwotnej etiologii bakteryjnej wymaga zastosowania antybiotyku zgodnie z przewidywaną przyczyną zapalenia płuc: <ul style="list-style-type: none"> <li>a. u dzieci najczęściej stosuje się antybiotyki B-laktamowe (np. amoksycylina) lub makrolidowe (np. klarytromycyna),</li> <li>b. w ciężkich przypadkach można stosować łącznie antybiotyki z obu wyżej wymienionych grup,</li> <li>c. w żadnej grupie wiekowej (poza okresem noworodkowym) nie ma uzasadnienia dla leczenia pozaszpitalnego zapalenia płuc antybiotykami aminoglikozydowymi.</li> </ul> </li> </ul>

Organizacja/publikacja, rok	Rekomendowane interwencje
Medycyna praktyczna (MP 2023a)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. W początkowej fazie i łagodnym przebiegu zakażenia RSV dziecko powinno pozostać w domu. Zaleca się:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. przebywanie w chłodnym pomieszczeniu (temperatura 18-20° C),</li> <li>b. oczyszczanie nosa ze śluzowej wydzieliny co poprawia oddychanie,</li> <li>c. regularne nawadnianie pacjenta.</li> </ol> </li> <li>2. Należy dokładnie obserwować dziecko. Jeśli pojawi się wysiłek oddechowy (wciąganie przestrzeni międzyżebrowych oraz dołków nad- i podobojczykowych, ruch skrzydełek nosa podczas oddychania, praca dodatkowych mięśni oddechowych, znacznie przyspieszony oddech), nieregularny oddech, trudności w karmieniu, niezbędna jest kontrola lekarska.</li> <li>3. W przypadku nasilenia objawów zapalenia oskrzelików lub zapalenia płuc konieczna jest hospitalizacja. Stosuje się wówczas leczenie objawowe w tym:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. tlenoterapię,</li> <li>b. przy trudnościach z jedzeniem karmienie prowadzi się przez zgłębnik żołądkowy (sonda),</li> <li>c. pomocne są inhalacje z 3% roztworu NaCl.</li> </ol> </li> <li>4. W przypadku potwierdzenia współistniejącego zakażenia bakteryjnego wprowadza się leczenie antybiotykiem.</li> <li>5. Ważne jest odpowiednie nawodnienie.</li> <li>6. Nie zaleca się inhalacji z glikokortykosteroidów ani podawania ich dożylnie.</li> <li>7. Czasami stosuje się leki rozkurczające oskrzela.</li> <li>8. W przypadku niewydolności oddechowej niezbędne jest założenie rurki intubacyjnej i wentylacja mechaniczna.</li> </ol>
Pogonowska 2022	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków rekomenduje leczenie objawowe.</li> <li>2. Udowodnioną skuteczność mają:               <ol style="list-style-type: none"> <li>a. tlenoterapia,</li> <li>b. plynoterapia,</li> <li>c. wentylacja mechaniczna.</li> </ol> </li> <li>3. Przebieg kliniczny zapalenia oskrzelików przypomina zaostrzenie astmy, stąd często pozarejestryjnie stosuje się leki bronchodylatory oraz glikokortykosteroidy wziewne i dożylnie.</li> <li>4. Antybiotyki nie są rutynowo zalecane w przypadku zapalenia oskrzelików, chyba że istnieje obawa o powikłania, takie jak wtórne bakteryjne zapalenie płuc lub niewydolność oddechowa, niemniej jednak są często używane.</li> </ol>
Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego (Hryniewicz 2016)	<p><b>Ostre zapalenie oskrzeli u dzieci i dorosłych oraz oskrzelików u niemowląt:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. ostre zapalenie oskrzelików rozpoznajemy na podstawie objawów klinicznych świadczących o zwężeniu drobnych dróg oddechowych w postaci duszności wydechowej, świstów, rzężeń oraz niedotlenienia, pojawiających się po raz pierwszy w życiu w przebiegu zakażenia układu oddechowego u dzieci do 2 roku życia,</li> <li>2. przy podejmowaniu decyzji o hospitalizacji dzieci chorych na ostre zapalenie oskrzelików należy brać pod uwagę przede wszystkim liczbę oddechów na minutę, wciąganie międzyżebry, stopień wysycenia hemoglobiny tlenem oraz czynniki ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia, do których należą głównie przewlekłe schorzenia układu oddechowego i krążenia, niedobory odporności oraz trudności w nawodnieniu,</li> <li>3. wykonywanie badania w kierunku wirusa RS można rozważać w celu wdrażania izolacji lub kohortacji pacjentów w warunkach szpitalnych,</li> <li>4. u małych dzieci z kaszlem produktywnym utrzymującym się powyżej 4 tyg. bez tendencji malejących rozpoznajemy przewlekające się bakte-</li> </ol>



Organizacja/publikacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>ryjne zapalenie oskrzeli i wtedy uzasadnione może być podanie antybiotyku (amoksylicyna z kwasem klawulanowym lub makrolid) przez 10 - 14 dni,</p> <ol style="list-style-type: none"><li>5. nie zaleca się stosowania glikokortykosteroidów dożylnie, doustnie lub wziewnie u dzieci chorych na ostre zapalenie oskrzelików</li><li>6. tlenoterapię zaleca się u chorych z ostrym zapaleniem oskrzelików, u których poziom wysycenia hemoglobiny tlenem zmniejszył się do poniżej 90%,</li><li>7. nie zaleca się rutynowego stosowania leków rozszerzających oskrzela w ostrym zapaleniu oskrzelików,</li><li>8. aktualnie nebulizacja hipertonicznego 3% roztworu chlorku sodu nie jest rekomendowana do rutynowego stosowania u dzieci leczonych ambulatoryjnie, choć część prac wskazuje, że można ją stosować u dzieci z epizodem <i>bronchiolitis</i> o umiarkowanie ciężkim przebiegu klinicznym. Nebulizacja taka jest z kolei zalecana w szpitalnym leczeniu zapalenia oskrzelików,</li><li>9. nie zaleca się stosowania fizykoterapii u dzieci chorych na ostre zapalenie oskrzelików,</li><li>10. pacjent hospitalizowany z powodu zakażenia RSV powinien zostać umieszczony w osobnym pomieszczeniu lub być kohortowany z innymi pacjentami zakażonymi tym wirusem,</li><li>11. niemowlęta i dzieci poniżej 2 roku życia hospitalizowane z powodu zakażenia dolnych dróg oddechowych powinny zostać poddane izolacji kontaktowej w okresie wstępowania objawów choroby.</li></ol>

## 2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące zapobiegania zakażeniu RSV wśród niemowląt

W Tab. 11 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach. Odnalezione rekomendowane interwencje dotyczą szczepień kobiet w ciąży w celu przekazania przeciwciał niemowlęciu, chroniących je przed zakażeniem wirusem RS oraz podania przeciwciała monoklonalnego dziecku w celu ochrony ich przed chorobami dolnych dróg oddechowych (ang. *lower respiratory tract infection*, LRTI) wywołanych przez RSV.

Polskie Towarzystwo Neonatologiczne w „Standardach opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce - zalecenia PTN” z 2017 roku zaleca stosowanie przeciwciała monoklonalnego palivizumabu, jako metoda zapobiegania zakażeniom RSV wśród niemowląt. Wytyczne te zostały opublikowane przed rejestracją szczepionki Abryso®. *Advisory Committee on Immunization Practices* (ACIP) zarekomendował przeciwciało monoklonalne nirsevimab (Beyfortus®) w celu zapobiegania ciężkiej chorobie wywołanej przez RSV, dla niemowląt w wieku <8 miesięcy oraz dla dzieci w wieku 8-19 miesięcy o zwiększonym ryzyku ciężkiej choroby RSV. ACIP zarekomendował także szczepionkę RSVpreF (Abryso®) dla kobiet w ciąży między 32-36 tygodniem ciąży w celu zapobiegania LRTI wywołanym przez RSV u niemowląt (ACIP 2023). *The American College of Obstetricians and Gynecologists* (ACOG) zaleca podanie pojedynczej dawki szczepionki Abryso® ciężarnym między 32 a 36 tygodniem ciąży, stosując sezonowe podawanie, w celu zapobiegania zakażeniom dolnych dróg oddechowych RSV u niemowląt. Dodatkowo ACOG sugeruje, aby zachęcać kobiety w ciąży do szczepienia przeciwko RSV (ACOG 2023). Dyrekcja ds. Kontroli Chorób w Argentynie uważa za właściwe promowanie włączenia szczepionki przeciwko wirusowi RSV do krajowego kalendarza szczepień w celu stosowania u osób w ciąży. Interwencja ta przyczyni się do zmniejszenia śmiertelności no-

worodków w Argentynie poprzez kontrolowanie zakażeń RSV u dzieci w wieku poniżej 6 miesiąca (Argentina Presidencia 2023). Austriacka agencja *Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz* rekomenduje stosowanie przeciwciała monoklonalnego: paliwizumab lub nirsevimab, ale informuje także, że od 2023 roku dostępna jest szczepionka matczyna RSVpreF. Na życzenie kobiety w ciąży mogą zostać zaszczepione raz szczepionką Abrysvo® zgodnie z pozwoleniem, najlepiej między wrześniem a marcem (Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz 2023). Amerykańska agencja *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) informuje, że na chwilę obecną jedyną szczepionką przeciwko syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV), zatwierdzoną do stosowania w czasie ciąży w celu ochrony niemowląt przed zakażeniem dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV jest szczepionka Abrysvo®. Jeśli matka nie wyraża zgody na zaszczepienie, CDC rekomenduje stosowanie przeciwciała monoklonalnego Beyfortus®, które podaje się niemowlęciu (CDC 2023d). Towarzystwo pediatrów z Niemiec (niem. *Deutsche Gesellschaft Pädiatrische Infektiologie*, DGPI) rekomenduje zastosowanie paliwizumabu u dzieci z grup ryzyka lub alternatywnie dla niego nirsevimabu (DGPI 2023). Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) zarekomendowała przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej dla Abrysvo® oraz Beyfortus® (EMA 2023a, 2023b). W Wielkiej Brytanii *Joint Committee on Vaccination and Immunisation* (JCVI) rekomenduje, aby przeciwciała monoklonalne Beyfortus® i szczepionka Abrysvo® były stosowane w uniwersalnym programie ochrony noworodków i niemowląt przed RSV (JCVI 2023). Krajowy Komitet Doradczy ds. Szczepień (ang. *National Advisory Committee on Immunization*, NACI) dokonuje aktualnie przeglądu stosowania Abrysvo®. Rekomendacje z tej organizacji pojawią się wkrótce (NACI 2024). Irlandzka organizacja *National Immunisation Advisory Committee* (NIAC) zaleca bierną immunizację wszystkich niemowląt przeciwko RSV podczas ich pierwszego sezonu RSV. Dwie formy biernej immunizacji niemowląt przeciwko RSV zostały niedawno zatwierdzone w UE; długo działające przeciwciała monoklonalne (nirsevimab), które może być podawane bezpośrednio niemowlęciu, oraz szczepionka matczyna RSVpreF (Abrysvo®, Pfizer), która może zapewnić ochronę niemowlęcia poprzez przezłożyskowy transfer przeciwciał (NIAC 2023). *National Perinatal Association* (NPA) w 2018 roku wydało rekomendację, w której opowiada się za stosowaniem paliwizumabu u niemowląt z grupy ryzyka (NPA 2017). Z kolei w wytycznych *North Carolina Department of Health and Human Services* (NCDHHS) dotyczących syncytialnego wirusa oddechowego na lata 2023-2024, zarekomendowano stosowanie szczepionki Abrysvo® u kobiet w 32-36 tygodniu ciąży, aby zapobiec zakażeniom dolnych dróg oddechowych wywołanych RSV u niemowląt oraz użycie Beyfortus® u wszystkich niemowląt w wieku poniżej 8 miesięcy, które urodziły się w trakcie lub rozpoczynają swój pierwszy sezon RSV oraz u niemowląt i dzieci w wieku od 8 do 19 miesięcy, które są narażone na zwiększone ryzyko ciężkiej choroby RSV i rozpoczynają swój drugi sezon RSV (NCDHHS 2023-2024). *Pan American Health Organization* (PAHO) informuje, że obecnie matczyna szczepionka RSVpreF (Abrysvo®) do zapobiegania zakażeniu wirusem RSV u niemowląt, jest jedyną szczepionką na rynku zatwierdzoną przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) i Europejską Agencję Leków (EMA) do stosowania u kobiet w ciąży (PAHO 2024). W Belgii *Superior Health Council* (SHC) popiera indywidualne podawanie szczepionki matczynnej (RSVpreF) każdej kobiecie, która spodziewa się porodu przed końcem marca 2024 roku (SCH 2023).



Ponadto w celu zapobiegnięcia zachorowaniom i szerzeniu się sezonowej grypy oraz innych chorób grypopodobnych (w tym chorób wywołanych przez RSV) w ramach codziennych środków zapobiegawczych mogących pomóc w ograniczeniu rozprzestrzeniania się chorób wirusowych zaleca się:

- regularne mycie rąk,
- unikanie bliskiego kontaktu z osobami chorymi,
- zakrywanie ust i nosa podczas kaszlu i kichania (CDC 2023b).

Tab. 11. Zalecenia dotyczące profilaktycznych szczepień przeciwko RSV u kobiet w ciąży i niemowląt.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2023 (USA)	W dniu 3 sierpnia 2023 <i>Centers for Disease Control and Prevention</i> (CDC) i <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i> (ACIP) zarekomendowały nirsevimab (Beyfortus® [Sanofi i AstraZeneca]) w celu zapobiegania ciężkiej chorobie RSV, dla niemowląt w wieku <8 miesięcy, które urodziły się w trakcie lub rozpoczynają swój pierwszy sezon RSV oraz dla dzieci w wieku 8-19 miesięcy o zwiększonym ryzyku ciężkiej choroby RSV rozpoczynających swój drugi sezon RSV. W dniu 22 września 2023 r. ACIP i CDC zarekomendowały szczepionkę RSVpreF dla kobiet w ciąży jako jednorazową dawkę w 32-36 tygodniu ciąży przy podawaniu sezonowym (wrzesień-styczeń w większości kontynentalnych Stanów Zjednoczonych) w celu zapobiegania zakażeniom dolnych dróg oddechowych (LRTI) wywołanym przez RSV u niemowląt. W celu zapobiegania zakażeniom dolnych dróg oddechowych (LRTI) związanym z RSV u niemowląt zaleca się albo szczepienie matki RSVpreF w czasie ciąży, albo podanie niemowlęciu nirsevimabu, ale w przypadku większości niemowląt nie jest to konieczne.
Advisory Committee on Immunization Practices i American College of Obstetricians and Gynecologists (ACIP/ACOG) 2023 (USA)	W dniu 22 września 2023 r. ACIP i CDC zaleciły matczyne szczepienie Pfizer (Abrysvo®) RSVpreF u osób w ciąży jako jednorazową dawkę w 32 (0) tygodniu ciąży - 36 (6) tygodniu ciąży przy zastosowaniu sezonowego podawania (co oznacza wrzesień-styczeń w większości kontynentalnych Stanów Zjednoczonych) w celu zapobiegania LRTI związanemu z RSV u niemowląt w wieku <6 miesięcy.
American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG) 2023 (USA)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Amerykańskie Kolegium Położników i Ginekologów (<i>American College of Obstetricians and Gynecologists</i>, ACOG) zaleca podanie pojedynczej dawki szczepionki przeciwko RSV firmy Pfizer (Abrysvo®) ciężarnym między 32. a 36. tygodniem ciąży, stosując sezonowe podawanie, w celu zapobiegania zakażeniom dolnych dróg oddechowych RSV u niemowląt. W większości Stanów Zjednoczonych sezon RSV trwa od września do stycznia.</li> <li>2. Lekarze powinni doradzać pacjentom na temat szczepionki przeciwko RSV dla matek i przeciwciała monoklonalnego, nirsevimabu, jako bezpiecznych i skutecznych sposobów zapobiegania ciężkiemu LRTI wywołanemu przez RSV u niemowląt. Preferencje pacjenta powinny być brane pod uwagę przy podejmowaniu decyzji, czy podać matczyną szczepionkę przeciwko RSV, czy też nie podawać matczynej szczepionki przeciwko RSV i polegać na podaniu nirsevimabu niemowlęciu po urodzeniu.</li> <li>3. W sezonie 2023-2024 RSV istnieje ograniczona podaż przeciwciała monoklonalnego dla noworodków. Ta ograniczona podaż powinna być kluczowym elementem rozmów i podejmowania decyzji z pacjentami dotyczących szczepień matek. Należy zachęcać do szczepienia matek, szczególnie w obszarach, w których przeciwciała monoklonalne jest ograniczone lub niedostępne.</li> <li>4. Szczepionka RSV dla matki może być podawana w tym samym czasie, co inne szczepionki rutynowo zalecane w czasie ciąży.</li> <li>5. Lekarze powinni udokumentować przyjęcie lub odmowę przyjęcia szczepionki przeciwko RSV przez matkę w karcie medycznej pacjentki.</li> <li>6. Jediną szczepionką przeciwko RSV zatwierdzoną do stosowania w czasie ciąży jest bivalentna szczepionka RSVpreF firmy Pfizer, Abrysvo®.</li> </ol>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	7. Szczepionka przeciwko RSV firmy GSK, Arexvy, nie jest zatwierdzona do stosowania w ciąży.
Argentina Presidencia 2023	<p>Dyrekcja ds. Kontroli Chorób uważa za właściwe promowanie włączenia szczepionki przeciwko wirusowi RSV do krajowego kalendarza szczepień w celu stosowania u osób w ciąży. Interwencja ta przyczyni się do zmniejszenia śmiertelności noworodków w Argentynie poprzez kontrolowanie zakażeń RSV u dzieci w wieku poniżej 6 miesiąca. Szczepionka przeciwko wirusowi RS dla osób w 32-36 tygodniu ciąży, została zatwierdzona przez ANMAT (hiszp. <i>Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica</i>).</p> <p>Szczepionka przeciwko wirusowi synchronicznemu układu oddechowego jest włączona do Krajowego kalendarza szczepień, jest bezpłatna i obowiązkowa, w celu stosowania u osób w ciąży. Zarządzenie to obowiązuje od 01.01.2024 roku.</p>
Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz 2023 (Austria)	<p>Obecnie nie ma zatwierdzonej szczepionki RSV do czynnej immunizacji dzieci. Istnieją jednak przeciwciała monoklonalne do biernej immunizacji (nie dostępne bezpłatnie):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Synagis® (paliwizumab): zatwierdzony do zapobiegania wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wymagającej hospitalizacji u wcześniaków (35 tydzień ciąży lub wcześniej) w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu RSV, dzieci w wieku poniżej 2 lat, które były leczone z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w ciągu ostatnich 6 miesięcy lub mają hemodynamicznie istotną wrodzoną wadę serca.</li> <li>- Beyfortus® (nirsevimab): zatwierdzony do zapobiegania chorobie RSV dolnych dróg oddechowych u noworodków, niemowląt i małych dzieci podczas pierwszego sezonu RSV. Wprowadzenie na rynek w Austrii spodziewane jest w 2024 r. (stan na lipiec 2023 r.). Zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, zalecany jako pojedyncza aplikacja i.m. w 1. roku życia między wrześniem a marcem, aby dzieci były chronione w pierwszym sezonie RSV.</li> </ul> <p>Od jesieni 2023 r. dostępna będzie również szczepionka Abrysvo®, która jest również zatwierdzona do biernej ochrony noworodków poprzez szczepienie kobiet w ciąży (od 24 do 36 tygodnia ciąży), aby przeciwciała ochronne mogły zostać przekazane dziecku. Na życzenie kobiety w ciąży mogą zostać zaszczepione raz szczepionką Abrysvo® zgodnie z pozwoleniem, najlepiej między wrześniem a marcem.</p>
Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2023 (USA)	<p>Szczepionka RSVpreF (Abrysvo®) jest jedyną szczepionką przeciwko syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV) zatwierdzoną do stosowania w czasie ciąży w celu ochrony niemowląt przed zakażeniem dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV. Szczepionka powinna być podawana w 32-36 tygodniu ciąży (tj. od 32 tygodnia 0 dni do 36 tygodnia 6 dni). W większości kontynentalnych Stanów Zjednoczonych szczepionka powinna być podawana od września do stycznia.</p> <p>Aby zapobiec zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanego przez RSV u niemowląt, CDC rekomenduje:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• podanie <u>kobiecie ciężarnej</u> szczepionki RSVpreF (Abrysvo®),</li> <li>lub</li> <li>• podanie <u>niemowlęciu</u> przeciwciała monoklonalnego RSV, nirsevimabu (Beyfortus®).</li> </ul> <p>Większość niemowląt nie będzie potrzebować ochrony z obu produktów.</p>
Deutsche Gesellschaft Pädiatrische Infektiologie (DGPI) 2023 (Niemcy)	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dzieci w wieku dwóch lat i starsze na początku sezonu RSV nie powinny być objęte profilaktyką przeciwciałami monoklonalnymi.</li> <li>2. Wcześniaki w wieku ≤ 24 miesięcy na początku sezonu RSV, które były leczone tlenem lub wentylowane z powodu umiarkowanej lub ciężkiej dysplazji oskrzelowo-płucnej/przewlekłej choroby płuc w ciągu ostatnich sześciu miesięcy przed rozpoczęciem sezonu RSV, mają wysokie ryzyko wystąpienia ciężkiej choroby RSV (np. wymagającej hospitalizacji). Dzieci te powinny otrzymywać profilaktycznie paliwizumab (silne zalecenie).</li> <li>3. Wcześniaki z wiekiem ciążowym ≤ 28+6 tygodni ciąży w wieku ≤ 6 miesięcy na początku sezonu RSV mają średnie ryzyko wystąpienia ciężkiej choroby RSV (np. z hospitalizacją). Dzieci te mogą otrzymać profilaktykę paliwizumabem.</li> </ol>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>4. Wcześnieiki z wiekiem ciążowym od 29+0 do 34+6 tygodni ciąży w wieku <math>\leq 6</math> miesięcy na początku sezonu RSV mają zwiększone ryzyko ciężkiej choroby RSV (np. z hospitalizacją). W takich przypadkach <b>można zastosować profilaktykę zatwierdzonymi przeciwciałami monoklonalnymi (paliwizumab/nirsevimab)</b>.</p> <p>5. Skuteczność profilaktyki RSV za pomocą paliwizumabu u dzieci w wieku poniżej 24 miesięcy z ciężką przewlekłą chorobą płuc wymagającą leczenia nie została potwierdzona w badaniach i dlatego nie może być zalecana.</p> <p>6. Do chwili obecnej nie ma wystarczających danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności nirsevimabu u pacjentów z upośledzonym kliresem oskrzelowym, wrodzonymi wadami dróg oddechowych, przepuklinami przeponowymi lub śródmiąższowymi chorobami płuc. Stosowanie nirsevimabu można rozważyć u niemowląt z tymi chorobami w celu zapobiegania istotnym klinicznie zakażeniom.</p> <p>7. Dzieci z istotną hemodynamicznie chorobą serca, zwłaszcza z wadami serca wymagającymi operacji lub wymagającymi interwencji, z istotnym przeciekiem lewo-prawym i zalewaniem płuc, z tętnicznym nadciśnieniem płucnym, z zatorowością żył płucnych lub sinicą, jak również z ciężką niewydolnością serca leczoną farmakologicznie mają wysokie (wiek &lt; 6 miesięcy) lub średnie ryzyko (wiek 6-12 miesięcy) ciężkiego przebiegu choroby RSV. W grupie wiekowej 13-24 miesięcy, ryzyko jest kontrowersyjne.</p> <p><b>Paliwizumab:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• powyżsi pacjenci powinni otrzymywać profilaktykę paliwizumabem w wieku &lt;6 miesięcy na początku (lub w trakcie) sezonu RSV (silne zalecenie),</li> <li>• wyżej wymienieni pacjenci powinni otrzymywać profilaktykę paliwizumabem na początku (lub w trakcie) sezonu RSV w wieku 6-12 miesięcy (zalecenie),</li> <li>• wyżej wymienieni pacjenci mogą otrzymać profilaktykę paliwizumabem na początku (lub w trakcie) sezonu RSV w wieku 13-24 miesięcy,</li> <li>• można rozważyć profilaktykę paliwizumabem (zalecenie otwarte).</li> </ul> <p><b>Nirsevimab:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu, profilaktyka nirsevimabem powinna być traktowana jako alternatywa dla paliwizumabu (zalecenie otwarte).</li> </ul> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Profilaktykę RSV za pomocą paliwizumabu można prowadzić u dzieci w wieku poniżej 24 miesięcy z wrodzonymi lub nabytymi postaciami ciężkiego niedoboru odporności w ramach indywidualnej oceny korzyści ryzyka.</li> <li>2. Profilaktyka RSV za pomocą nirsevimabu nie została jeszcze zbadana u dzieci z wrodzonymi lub nabytymi postaciami ciężkiego niedoboru odporności. Można ją rozważyć u dzieci zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu w ramach indywidualnej oceny korzyści i ryzyka.</li> <li>3. <b>Pierwszą dawkę paliwizumabu lub nirsevimabu należy podać na początku sezonu RSV, zwykle od połowy października (zalecenie).</b></li> <li>4. Cztery kolejne dawki paliwizumabu powinny być podawane w odstępach 4-tygodniowych (zalecenie).</li> <li>5. Należy przestrzegać 4-tygodniowych odstępów, zwłaszcza na początku profilaktyki (silne zalecenie).</li> <li>6. Profilaktyka paliwizumabem/nirsevimabem może być podawana w tym samym czasie co szczepienia czynne.</li> </ol>
<p>European Medicines Agency (EMA) 2023 (Europa)</p>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1. <b>EMA zarekomendowała dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej Beyfortus® (nirsevimab) w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u noworodków i niemowląt w pierwszym sezonie RSV (gdy w społeczeństwie istnieje ryzyko zakażenia RSV).</b></li> <li>2. <b>EMA zarekomendowała przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej dla Abrysvo®, szczepionki chroniącej przed chorobami wywoływanymi przez syncytialny wirus oddechowy (RSV).</b></li> </ol>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p><b>Abrysvo jest pierwszą szczepionką przeciwko RSV przeznaczoną do biernej immunizacji niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po podaniu szczepionki matce w czasie ciąży. Szczepionka ta jest również wskazana do czynnego uodparniania osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych.</b></p>
<p>Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) 2023 (Wielka Brytania)</p>	<p>JCVI rekomenduje, aby przeciwciała monoklonalne Beyfortus® i szczepionka Abrysvo® były stosowane w uniwersalnym programie ochrony noworodków i niemowląt przed RSV. JCVI nie ma preferencji co do żadnego z produktów i tego, czy w celu ochrony noworodków i niemowląt należy wybrać szczepienie matki czy program szczepień biernych. W związku z tym, pod warunkiem uzyskania licencji na szczepionkę dla matek, obie opcje powinny być brane pod uwagę w programie powszechnym.</p> <p>JCVI rekomenduje preferowanie całorocznej oferty dla programu szczepień biernych lub szczepień matczyńskich, aby zapewnić wysoki poziom wykorzystania i ze względu na skuteczność operacyjną, ponieważ byłoby to mniej skomplikowane i wymagałoby mniej zasobów w realizacji w porównaniu z prowadzeniem kampanii sezonowych.</p>
<p>National Advisory Committee on Immunization (NACI) 2024 (Kanada)</p>	<p>Abrysvo®, szczepionka przeciwko RSV, została dopuszczona do stosowania w Kanadzie w następujących celach:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• czynnego uodparniania kobiet w ciąży od 32 do 36 tygodnia ciąży w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych (LRTI) i ciężkiej LRTI wywołanej przez RSV u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia,</li> <li>• zapobieganie LRTI wywołanej przez RSV u osób w wieku 60 lat i starszych poprzez czynną immunizację.</li> </ul> <p>NACI dokonuje przeglądu stosowania Abrysvo®. Rekomendacje pojawią się wkrótce.</p> <p>Nirsevimab (Beyfortus®) został dopuszczony do stosowania w Kanadzie. <i>Public Health Agency of Canada</i> zwróciło się do Kanadyjskiej Agencji ds. Leków i Technologii w Ochronie Zdrowia (ang. <i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health, CADTH</i>) o przeprowadzenie wstępnej oceny technologii medycznych, a porada CADTH dotycząca szybkiego wdrożenia jest już dostępna. Zalecenia NACI dotyczące profilaktyki RSV u niemowląt są w przygotowaniu, w tym dalsza analiza nirsevimabu w odniesieniu do interwencji porównawczych.</p>
<p>National Immunisation Advisory Committee (NIAC) 2023 (Irlandia)</p>	<p>NIAC zaleca bierną immunizację wszystkich niemowląt przeciwko RSV podczas ich pierwszego sezonu RSV. Dwie formy biernej immunizacji niemowląt przeciwko RSV zostały niedawno zatwierdzone w UE; długo działające przeciwciała monoklonalne (nirsevimab), które może być podawane bezpośrednio niemowlęciu, oraz <b>szczepionka matczyzna RSVpreF (Abrysvo®, Pfizer)</b>, która może zapewnić ochronę niemowlęcia poprzez przezłożyskowy transfer przeciwciał. Oba produkty mają akceptowalne profile bezpieczeństwa i skuteczności. Konieczna jest dalsza analiza efektywności kosztowej i względów programowych w celu określenia najbardziej odpowiedniej strategii biernej immunizacji RSV dla irlandzkich niemowląt.</p> <p>Gdy tylko będzie dostępny, nirsevimab powinien zastąpić paliwizumab u tych niemowląt i dzieci wysokiego ryzyka, które obecnie kwalifikują się do otrzymania paliwizumabu.</p>
<p>National Perinatal Association (NPA) 2018* (USA) *wytyczne na rok 2018 opublikowane w 2017 roku</p>	<p>Profilaktyka zapobiegająca RSV jest dostępna w postaci domięśniowego preparatu przeciwciała monoklonalnego (<b>paliwizumab</b>). Kandydaci do profilaktyki RSV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niemowlęta z dysplazją oskrzelowo-płucną lub przewlekłą chorobą płuc,</li> <li>• niemowlęta urodzone w 32 tygodniu ciąży lub szybciej,</li> <li>• niemowlęta urodzone w późnym okresie ciąży przedwcześnie (34 0/7 - 36 6/7 tydzień ciąży),</li> <li>• niemowlęta ze złożoną wrodzoną wadą serca włączając w to dzieci z: artezją płucną, zespołem niedorozwoju prawego lub lewego serca, tetralogią Fallota, wspólnym pniem tętniczym, przełożeniem wielkich pni tętniczych, ubytkiem przegrody międzykomorowej, przerwanym łukiem aorty, kardiomiopatiami, arytmiami mogącymi powodować zabu-</li> </ul>



Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>zenia hemodynamiczne, przetrwałym przewodem tętniczym z wykazaną niewydolnością serca i niemowlęta, które są potencjalnymi kandydatami do przeszczepu serca.</p>
<p>NC Medicaid Division of Health benefits (NCDHHS) 2023-2024 (USA)</p>	<p><b>Abrysvo®</b> dla wskazań matczynek: ACIP spotkał się 22 września 2023 r. i zarekomendował <b>szczepionkę RSV dla matek dla kobiet w ciąży w 32-36 tygodniu ciąży</b>, stosując sezonowe podawanie, aby zapobiec zakażeniom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV u niemowląt.</p> <p><b>Beyfortus®</b>: Nirsevimab jest dostępny w ramach programu <i>Vaccines for Children</i>. ACIP zarekomendował stosowanie nirsevimabu u <b>wszystkich niemowląt w wieku poniżej 8 miesięcy, które urodziły się w trakcie lub rozpoczynają swój pierwszy sezon RSV oraz u niemowląt i dzieci w wieku od 8 do 19 miesięcy, które są narażone na zwiększone ryzyko ciężkiej choroby RSV i rozpoczynają swój drugi sezon RSV.</b></p>
<p>Pan American Health Organization (PAHO) 2024 (USA)</p>	<p>Obecnie matczyzna szczepionka RSVPreF (Abrysvo®) do zapobiegania zakażeniu wirusem RS u niemowląt produkowana przez firmę Pfizer, jest jedyną szczepionką na rynku zatwierdzoną przez Amerykańską Agencję ds. Żywności i Leków (FDA) i Europejską Agencję Leków (EMA) do stosowania u kobiet w ciąży.</p> <p>Jeśli jakkolwiek kraj lub terytorium Ameryki Łacińskiej lub Karaibów zdecyduje się na wprowadzenie matczynej szczepionki RSVPreF, PAHO zaleca jej stosowanie u kobiet w ciąży w 32-36 tygodniu ciąży w celu zapobiegania zakażeniu RSV u niemowląt przy jednoczesnym zminimalizowaniu ryzyka przedwczesnego porodu.</p>
<p>Polskie Towarzystwo Neonatologiczne (PTN) 2017 (Polska)</p>	<p>Polskie Towarzystwo Neonatologiczne opublikowało tę rekomendację w 2017 roku przed rejestracją szczepionki Abrysvo®.</p> <p>Jedyną możliwością zapobiegania zakażeniom tym wirusem jest immunoprofilaktyka prowadzona w oparciu o paliwizumab, którego skuteczność oceniono w wielu badaniach.</p> <p>Profilaktyka jest prowadzona w sezonie zwiększonego ryzyka zachorowań - w Polsce od października do kwietnia. Preparat jest podawany domięśniowo w dawce 15 mg/kg masy ciała raz na miesiąc; dla zabezpieczenia przed zachorowaniem zalecanych jest 5 dawek leku w miesięcznych odstępach. Skuteczność takiej strategii wykazano w randomizowanych, wielośrodkowych badaniach klinicznych.</p> <p>Immunizację przeprowadza się jednorazowo i należy rozpocząć ją przed ukończeniem przez dziecko 1 roku życia. Profilaktyka polega na podaniu minimum 3 i maksymalnie 5 dawek paliwizumabu w sezonie zakażeń, tj. od 1 października do 30 kwietnia. Jeśli immunizacja rozpocznie się w styczniu, niemowlę otrzyma 4 dawki, w lutym - 3 dawki, ale przy rozpoczęciu immunizacji w marcu albo kwietniu nie ma możliwości podania 3 dawek w trwającym sezonie zakażeń. Istnieje wtedy opcja, aby profilaktykę w ramach programu lekowego przeprowadzić w następnym sezonie zakażeń (od października), z kolei w marcu podać dawkę leku sfinansowaną poza programem lekowym, np. z procedury JGP lub funduszy prywatnych. W przypadku noworodków leczonych w 26 ośrodkach perinatalnych akredytowanych do stosowania paliwizumabu w Programie lekowym „Zapobieganie RSV” można rozpocząć stosowanie immunizacji już w czasie hospitalizacji, natomiast noworodki leczone w innych ośrodkach są takiej możliwości pozbawione.</p> <p>Istnieje konieczność stopniowego poszerzania populacji kwalifikowanej do sezonowej profilaktyki zachorowań na RSV, przede wszystkim o dzieci urodzone między 29. a 32. tygodniem ciąży, jak również dzieci z hemodynamicznymi istotnymi wadami serca.</p>
<p>Superior Health Council (SHC) 2023 (Belgia)</p>	<p>W okresie zimowym 2023-2024 w Belgii dostępny będzie tylko paliwizumab, a także szczepionka dla matek (Abrysvo®), która powinna być dostępna od stycznia 2024 roku. W związku z tym <b>SHC popiera indywidualne podawanie szczepionki matczynej każdej kobiecie</b>, która spodziewa się porodu przed końcem marca 2024 roku. Zalecamy również dalsze stosowanie paliwizumabu u niemowląt z wysokim ryzykiem zakażenia RSV w sezonie RSV, zgodnie z wcześniejszymi zaleceniami i zgodnie z obowiązującymi kryteriami refundacji</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Oczekuje się, że w sezonie 2024-2025 obie nowe interwencje profilaktyczne (nirsevimab i szczepionka dla matek) będą dostępne na rynku belgijskim. Można wówczas zaproponować kilka strategii profilaktyki, wykorzystujących obie interwencje w połączeniu lub jedną z nich, każdą w ramach programu całorocznego lub sezonowego z lub bez nadrabiania zaległości na początku sezonu.

## 2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową w ramach niniejszego raportu HTA stanowią niemowlęta, urodzone przez kobiety, które w trakcie ciąży zostały zaszczepione przeciwko syncytialnemu wirusowi oddechowemu.

Opisana populacja docelowa stanowi zawężoną populację względem wskazania rejestracyjnego, dla której szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSVpreF, Abryso®) uzyskała pozwolenie na dopuszczenie do obrotu. Szczepionka Abryso® jest wskazana do:

- biernej ochrony przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez syncytialny wirus oddechowy (RSV, ang. respiratory syncytial virus) u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matki w okresie ciąży,
- czynnego uodparniania osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywoływanym przez RSV (ChPL Abryso®).

Na chwilę obecną populacja docelowa jest ograniczona do niemowląt do 6 miesiąca życia ze względu na to, że należą one do grupy pacjentów, która najciężej znosi zakażenia wywołane przez RSV i najczęściej wymaga hospitalizacji. Interwencja medyczna jest najczęściej spowodowana ostrym zapaleniem oskrzeli wywołanym przez wirus RS (kod ICD-10: J20.5), zapaleniem płuc (kod ICD-10: J12.1), czy ostrym zapaleniem oskrzelików (kod ICD-10: J21.0).

Analiza dotycząca liczby potencjalnych pacjentów znajduje się w analizie wpływu na budżet.



## 3 Interwencja - (Abrysvo®)

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu szczepionki Abrysvo® stosowanej w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez syncytialny wirus oddechowy u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matki w okresie ciąży została wydana 23 sierpnia 2023 roku.

W dniu 21 sierpnia 2023 roku Agencja Żywności i Leków (ang. *Food and Drug Administration*, FDA) zatwierdziło lek Abrysvo® do stosowania u kobiet w ciąży w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych i jej ostrej odmianie wywołanej przez RSV u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia.

### 3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące szczepionki przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Abrysvo®). W Tab. 12. podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 12. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu bierna ochrona przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV u niemowląt po zaszczepieniu matki w okresie ciąży (ChPL Abrysvo®).

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN</b>	Abrysvo®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, jedna dawka (0,5 ml) zawiera: <ul style="list-style-type: none"><li>• antygen F wirusa RSV podgrupy A, stabilizowany w konformacji przedfuzyjnej (60 mikrogramów),</li><li>• antygen F wirusa RSV podgrupy B, stabilizowany w konformacji przedfuzyjnej (60 mikrogramów).</li></ul> Proszek jest biały. Rozpuszczalnik jest przejrzystym, bezbarwnym płynem.
<b>Kod ATC i nazwa grupy</b>	J07BX05 - szczepionki, inne szczepionki przeciwwirusowe
<b>Substancja czynna</b>	Szczepionka Abrysvo® zawiera dwa rekombinowane antygeny F wirusa RSV stabilizowane w konformacji przedfuzyjnej, reprezentujące podgrupy RSV-A i RSV-B.
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	Bierna ochrona przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez syncytialny wirus oddechowy u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matki w okresie ciąży
<b>Dawkowanie</b>	<u>Kobiety w ciąży</u> Należy podać jedną dawkę 0,5 ml między 24 a 36 tygodniem ciąży.
<b>Droga podania</b>	Domięśniowo
<b>Mechanizm działania</b>	Szczepionka Abrysvo® zawiera dwa rekombinowane antygeny F wirusa RSV stabilizowane w konformacji przedfuzyjnej, reprezentujące podgrupy RSV-A i RSV-B. Białko F w konformacji przedfuzyjnej jest głównym celem przeciwciał neutralizujących, które blokują zakażenie RSV. Po podaniu domięśniowym antygeny F w konformacji przedfuzyjnej wywołują odpowiedź immunologiczną, która chroni przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV. U niemowląt urodzonych przez matki zaszczepione szczepionką Abrysvo® między 24 a 36 tygodniem ciąży, ochrona przed zakażeniem dolnych dróg oddechowych o etiologii RSV wynika z przezłożyskowego transportu przeciwciał neutralizujących RSV.

### 3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 13. przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego (ChPL Abrysvo®, EMA 2023, FDA 2023).

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	EMA: 23.08.2023 (Abrysvo® stosowany jako bierna ochrona przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po szczepieniu matki w czasie ciąży; Abrysvo® przeciw RSV u osób w wieku 60 lat i starszych) FDA: 21.08.2023 (Abrysvo® do stosowania u kobiet w ciąży w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych i ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia); 31.05.2023 (Abrysvo® do stosowania w profilaktyce chorób dolnych dróg oddechowych wywołanych RSV u osób w wieku 60 lat i starszych)
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• bierna ochrona przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez syncytialny wirus oddechowy u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matki w okresie ciąży,</li> <li>• czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez RSV.</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	Brak
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z okresowymi raportami o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>periodic safety update reports</i> , PSURs). Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków. Produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany.
<b>Podmiot odpowiedzialny</b>	Pfizer Europe MA EEIG

### 3.1.2 Działania niepożądane

#### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

#### Kobiety w ciąży

U kobiet w okresie od 24 do 36 tygodnia ciąży najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były ból w miejscu wstrzyknięcia (41%), ból głowy (31%) i ból mięśni (27%). Większość reakcji miejscowych i ogólnoustrojowych u uczestniczek, które będą matkami miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i ustępowała w ciągu 2-3 dni od ich wystąpienia.

#### Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania pojedynczej dawki szczepionki Abrysvo® u kobiet w okresie od 24 do 36 tygodnia ciąży (n = 3 682) oceniano w badaniu klinicznym III fazy.

Działania niepożądane przedstawiono według następujących kategorii częstości występowania:

- bardzo często ( $\geq 1/10$ ),
- często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ),
- niezbyt często ( $\geq 1/1\ 000$  do  $< 1/100$ ),



- rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1\ 000$ ),
- bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ),
- częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Zgłoszone działania niepożądane zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów, zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tab. 14. Działania niepożądane po podaniu szczepionki Abrysvo®.

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane u kobiet ciężarnych w wieku $\leq 49$ lat
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Ból głowy	Bardzo często
<i>Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej</i>	
Ból mięśni	Bardzo często
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Ból w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia	Często
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	Często

#### Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych.

### 3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii

Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane.

### 3.1.4 Kompetencje personelu

Nie określono szczególnych kompetencji personelu. Lekarz lub pielęgniarka wstrzykuje zalecaną dawkę (0,5 ml) szczepionki w okolicę mięśnia naramiennego.

## 3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.03.2024r. obecnie szczepionka Abrysvo® nie jest refundowana ze środków publicznych w Polsce.

### 3.2.1 Szczepienie dzieci przeciw RSV

Abrysvo® jest pierwszą szczepionką przeciw RSV, która została zarekomendowana przez Europejską Agencję Leków, w celu uodparniania niemowląt po zaszczepieniu matki w okresie w ciąży. Obecnie w Polsce dostępna jest immunoglobulina Synagis®, wskazana w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywoływanej przez RSV i wymagającej hospitalizacji u dzieci z grupy ryzyka. Preparat Synagis® zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z 18 marca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, refundowana jest w ramach programu lekowego B.40. „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24, G12.0, G12.1, E84.0)”. Program lekowy dedykowany jest dla pacjentów w następujących populacjach: pacjenci neonatologiczni, pacjenci z rozpoznaną mukowiscydozą do 1 roku życia, pacjenci kardiologiczni do 2 roku życia, pacjenci z rozpoznanym rdzeniowym zanikiem mięśni do 2 roku życia. Aby zakwalifikować się do leczenia paliwizumabem trzeba spełnić następujące kryteria:

1. Pacjenci neonatologiczni:
  - a. brak ukończenia szóstego miesiąca życia w momencie rozpoczęcia immunizacji, oraz spełnienie kryterium:
    - i. wiek ciążowy 29 - 32 tygodni,  
lub
    - ii. wiek ciążowy  $\leq$  35 tygodni oraz mała masa urodzeniowa równa lub poniżej 1500 g,
  - b. brak ukończenia pierwszego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji oraz narodziny w wieku ciążowym  $\leq$  28 tygodni,
  - c. brak ukończenia drugiego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji oraz rozpoznanie dysplazji oskrzelowo-płucnej.
2. Pacjenci z rozpoznaną mukowiscydozą:
  - a. brak ukończenia pierwszego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji.
3. Pacjenci kardiologiczni:
  - a. brak ukończenia drugiego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji oraz rozpoznanie hemodynamicznie istotnej wady serca z:
    - i. jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego,  
lub
    - ii. umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym,  
lub



- iii. sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej utrzymującej się <90%.
4. Pacjenci z rozpoznaniem rdzeniowym zanikiem mięśni:
- a. brak ukończenia drugiego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji.

### 3.2.2 Wnioskowane warunki refundacji szczepionki Abrysvo®

Wnioskodawca ubiega się o refundację szczepionki przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (biwalentna, rekombinowana), (RSVpreF, Abrysvo®) w ramach kategorii dostępności refundacyjnej lek, środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego stosowany w ramach refundacji aptecznej zgodnie z ustawą refundacyjną, [REDAKTOR] w ramach własnej grupy limitowej.

Dane dotyczące wnioskowanego sposobu finansowania szczepionki Abrysvo® przedstawiono w Tab. 15.

Tab. 15. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOR]
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Wskazanie refundacyjne jest zawężone w porównaniu ze wskazaniem rejestracyjnym. Szczepionka Abrysvo® jest wskazana w celu biernej ochrony przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV u niemowląt po zaszczepieniu matki w okresie ciąży.
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek, dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	[REDAKTOR]
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument podziału ryzyka	[REDAKTOR]

### 3.2.3 Uzasadnienie grupy limitowej dla szczepionki Abrysvo®

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania szczepionki przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (biwalentna, rekombinowana), (RSVpreF, Abrysvo®) ze środków publicznych u kobiet w ciąży w celu biernej ochrony ich niemowląt przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV, w ramach refundacji aptecznej.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku, obecnie w aptekach dostępnych jest na receptę łącznie 5 refundowanych szczepionek. Są to szczepionki przeciw: pneumokokom, wirusowi brodawczaka ludzkiego, półpaścowi oraz grypie. Każda ze szczepionek przeciwko danej chorobie należy do osobnej grupy limitowej. Szczepionki podlegające refundacji aptecznej zestawiono poniżej w Tab. 16.

Szczepionka Abrysvo® jest produktem leczniczym spełniającym wymagania określone w art. 15 ustawy z dnia 17 sierpnia 2023 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego

przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które warunkują możliwość uzyskania refundacji jej ceny ze środków publicznych (Ustawa refundacyjna 2023).

Zgodnie z art. 6. Ustawy Refundacyjnej z 2023 roku, minister właściwy do spraw zdrowia, wydając decyzję o objęciu refundacją, dokonuje kwalifikacji do następujących płatności:

1. bezpłatnie,
2. za odpłatnością ryczałtową,
3. za odpłatnością w wysokości 30% albo 50% ich limitu finansowania - do wysokości limitu finansowania i za dopłatą w wysokości różnicy między ceną detaliczną a wysokością limitu finansowania.

W związku z powyższym wnioskodawca wnioskuję o refundację produktu leczniczego, szczepionki Abrysvo® (bivalentna, rekombinowana) w ramach kategorii odpłatności [REDAKTOWANE] w ramach osobnej grupy limitowej.

Tab. 16. Grupy limitowe szczepionek obecnie objętych refundacją apteczną.

Substancja czynna	Grupa limitowa
Czterowalentna szczepionka przeciw grypie (rozszczepiony wirion), inaktywowana	247.0, Szczepionki przeciw grypie
Vaccinum influenzae inactivatum ex corticis antigeniis praeparatum (szczepionka przeciw grypie (antypowierzchniowy), inaktywowana)	247.0, Szczepionki przeciw grypie
Szczepionka przeciw pneumokokom sacharydowa, skoniugowana, adsorbowana (13-walentna)	255.0, Szczepionki przeciw pneumokokom
Szczepionka przeciw wirusowi brodawczaka ludzkiego [typy 16 i 18] (rekombinowana, z adiuwantem, adsorbowana)	254.0, Szczepionki przeciwko wirusowi brodawczaka ludzkiego (HPV)
Szczepionka przeciw półpaścowi (rekombinowana, z adiuwantem)	269.0 Szczepionka przeciw półpaścowi

### 3.2.4 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

W zakresie profilaktyki zakażeń przeciwko RSV Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniała wyłącznie paliwizumab (Synagis®).

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych, w Polsce a także wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące profilaktyki zakażeń wywołanych przez RSV przedstawiono w Tab. 17.

Szczepionka Abrysvo® nie była do tej pory oceniana przez AOTMiT.

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniła 6-krotnie paliwizumab (Synagis®) w ramach profilaktyki chorób dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS. Paliwizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym otrzymywanym metodą rekombinacji DNA z komórek szpiczaka mysiego (ChPL Synagis®). Pozytywne stanowiska Rady Przejrzystości i/lub rekomendacje Prezesa Agencji uzyskały 4 wnioski. Wszystkie oceniane wskazania dotyczyły populacji dzieci.

Stanowisko Rady Przejrzystości w najnowszym wniosku z dnia 5 grudnia 2022 roku uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis® w ramach programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24)”,

a Prezes Agencji AOTMiT rekomenduje warunkowe objęcie refundacją tego produktu leczniczego.



Tab. 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące profilaktyki zakażeń RSV.

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
1.	<p>Stanowisko RP nr 119/2022 z dnia 5 grudnia 2022 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 122/2022 z dnia 5 grudnia 2022 r.</p>	<p>W ramach programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24)”.</p> <p>W rekomendacji Prezesa: w ramach programu lekowego B.40 „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P27.1)”.</p>	<p><b>Stanowisko:</b></p> <p><b>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Synagis (paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, fiol. 0,5 ml, GTIN: 05000456067720,</li> <li>• Synagis (paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, fiol. 1 ml, GTIN: 0500045606771, w ramach programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.</li> </ul> <p><b>Rada Przejrzystości uznaje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za pozorny.</b> Uważa za konieczne ustanowienie takiego mechanizmu, który zabezpieczy maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego (np. capping, price-volume agreement).</p> <p><b>Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego, jako warunki jego realizacji:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• biorąc pod uwagę brak oszacowań ze strony wnioskodawcy nie jest zasadne, by program lekowy przewidywał możliwość immunizacji w dwóch następujących po sobie sezonach,</li> <li>• w związku z rozszerzeniem populacji chorych na dysplazję oskrzelowo-płucną o pacjentów, którzy ukończyli pierwszy rok życia, a nie ukończyli drugiego roku, warunkiem włączenia do programu winna być konieczność leczenia z tego powodu w okresie poprzednich 6 miesięcy,</li> </ul>	<p><b>Rekomendacja:</b></p> <p><b>Prezes Agencji warunkowo rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis (paliwizumabum) w ramach programu lekowego B.40. „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P 07.2, P 27.1)”.</b></p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Wyniki dla wnioskowanej populacji pacjentów poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD) wykazały statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu w subpopulacji pacjentów z BPD dla punktu końcowego w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV (7,9% vs 12,8%, OR = 0,58 (0,36; 0,95). Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego badania Feltes 2003 dotyczącego populacji pacjentów poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (CHD) wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu (5,3% vs 9,7%, OR = 0,52 (0,34; 0,80). Statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano także w analizie podgrup omawianego parametru wśród pacjentów z CHD innym niż postać sinicza (5,0% vs 11,8%, OR = 0,46 (0,21, 0,73)), oraz w grupie dzieci ≤ 6 m.ż. (6,9% vs 12,2%, OR = 0,46 (0,27; 0,78)). Ponadto statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu raportowano w przypadku częstości przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu RSV: 0,8% vs 2,5%, OR = 0,31 (0,11; 0,86) czy częstości hospitalizacji bez względu na przyczynę: 54,9% vs 62,3%, OR = 0,74 (0,59; 0,92). Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu również w populacji pacjentów.</p>

			<ul style="list-style-type: none"> <li>• należy doprecyzować rozumienie hemodynamicznie istotnej wady wrodzonej serca.</li> </ul> <p><b>Uzasadnienie:</b> Stosowanie paliwizumabu jest jedynym sposobem profilaktyki zakażeń RSV, przy jednoczesnym braku leczenia przyczynowego. Wytyczne PTN z 2017 roku zalecają stosowanie paliwizumabu u pacjentów z wszystkich trzech grup wysokiego ryzyka. Podkreślają też konieczność stopniowego rozszerzania populacji kwalifikowanej w Polsce do sezonowej profilaktyki zachorowań na RSV, m.in. o dzieci z hemodynamicznie istotnymi wadami serca. Międzynarodowe zalecenia MGE 2017 oraz amerykańskie NPA 2018 wskazują, by profilaktykę za pomocą paliwizumabu stosować m.in. u dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca. W ślad za rekomendacjami refundacyjnymi z innych państw należy podkreślić, że korzyści ze stosowania paliwizumabu są umiarkowane, a koszt terapii w stosunku do obserwowanych efektów klinicznych jest bardzo wysoki. W takich państwach jak Francja i Holandia produkt nie jest refundowany u dzieci urodzonych w wieku ciążowym 33-35 tygodni.</p>	
2.	<p>Stanowisko RP nr 79/2018 z dnia 6 sierpnia 2018 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 77/2018 z dnia 9 sierpnia 2018 r.</p>	<p>W ramach program lekowego: "Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej irusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24).</p>	<p><b>Stanowisko:</b> <b>Rada przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Synagis (paliwizumab), 100 m, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka 1 ml, (100 mg/ml), kod EAN: 8054083006109,</li> <li>• Synagis (paliwizumab), 50 m, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka 0,5 ml, (100 mg/ml), kod EAN: 8054083006093, w ramach program lekowego: "Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24)", w ramach istniejącej grupy limitowej I wydawanie</li> </ul>	<p><b>Rekomendacja:</b> <b>Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis, paliwizumab, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml; Synagis, paliwizumab, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 0,5 ml w ramach program lekowego: "Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24)" pod warunkiem zastosowania mechanizmów poprawiających efektywność kosztową ocenianej technologii z uwagi na ograniczenia analizy klinicznej oraz uwzględniających niepewność związaną z oszacowaniami populacji docelowej.</b></p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p>



			<p>go bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowanego korzystniejszego dla płatnika publicznego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), np. w postaci obniżenia ceny leku. Rada nie zgłasza uwag do projektu program lekowego.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Dzieci z wrodzoną wadą serca należą do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia ciężkiej choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej infekcją RSV, a stosowanie paliwizumabu jest jedynym sposobem profilaktyki. Analiza kliniczna wskazuje na umiarkowane korzyści ze stosowania paliwizumabu w profilaktyce infekcji RSV, jak również względne bezpieczeństwo wnioskowanej technologii.</p>	<p><b>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej.</b> Wyniki analizy skuteczności wskazują, że paliwizumab w porównaniu do placebo znacznie statystycznie zmniejsza: ryzyko hospitalizacji wywołanej zakażeniem RSV, ryzyko przedłużonej (<math>\geq 14</math> dni) hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV oraz ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę. Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, że istotnie statystycznie rzadziej w grupie paliwizumabu w stosunku do grupy placebo raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w podgrupie pacjentów z niesiniczą istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. Spośród szczegółowych zdarzeń niepożądanych, profilaktyka paliwizumabem w porównaniu z placebo wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia infekcji ogółem oraz mniejszym ryzykiem wystąpienia infekcji wirusem RS. Odnalezione rekomendacje kliniczne wskazują paliwizumab jako jedyną dostępną formę profilaktyki zakażeń wirusem RS.</p>
3.	<p>Stanowisko RP nr 130/2017 oraz 131/2017 z dnia 13 listopada 2017 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 72/2017 z dnia 14 listopada 2017 r.</p>	<p>W ramach program lekowego "Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1).</p>	<p><b>Stanowisko:</b> <b>Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne rozszerzenie populacji w refundacji produktu leczniczego Synagis (paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiolka 0,5 ml (100 mg/ml), kod EAN: 8054083006093, w ramach wnioskowanego program lekowego "Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1).</b></p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Odnalezione rekomendacje kliniczne wskazują, że preparat Synagis (paliwizumab) jest jedyną dostępną formą profilaktyki zakażeń wirusem RS, jednocześnie dowody naukowe w postaci badań randomizowanych wysokiej (Impact-RSV) oraz niższej (Tavsu 2014) jakości wraz z badaniami obserwacyjnymi wskazują na wyższą skuteczność paliwizumabu and brakiem profilaktyki. Charakterystyka Produktu Leczniczego zawiera zalecenia w zakresie spe-</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> <b>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis (paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiolka 1 ml (100 mg/ml), Synagis (paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, fiolka 0,5 ml (100 mg/ml), w ramach program lekowego "Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1).</b></p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej ze względu na brak efektywności kosztowej. Ocena ekonomiczna wykazała, że zastosowanie paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV jest technologii nieefektywną kosztowo niezależnie od zastosowania instrument podziału ryzyka. Warto także wskazać, że przedstawiony model ekonomiczny zawiera niejasności co do populacji docelowej względem zaproponowanego program lekowego. Ponadto zastrzeżenie budzi fakt przyjęcia dożywnotniego horyzontu czasowego w modelu oraz założenie o możliwości zakażenia wirusem RSV tylko w jednym sezonie zakażeń, co może powodować przeszacowania wyników</p>



			<p>cyjnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania. We wniosku obecne kryteria włączenia do terapii w ramach programu lekowego zostają rozszerzone o dostępność programu dla populacji dzieci poniżej 6 miesiąca życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS oraz spełniające kryterium wieku ciążowego 29032 tyg. Skuteczność we właściwej populacji docelowej (tj. dzieci w wieku ciążowym od 28. tyg. 1 dzień do 32 tyg.) nie została jednoznacznie potwierdzona. Analiza w podgrupach ze względu na wiek ciążowy, wskazuje, że w części podgrup mieszczących się w populacji, o którą program lekowy miałby być rozszerzony, różnice pomiędzy paliwizumabem a placebo nie osiągnęły istotności statystycznej. Ocena ekonomiczna wykazuje, że stosowanie paliwizumabu w praktyce zakażeń RSV jest technologią nieefektywną kosztowo (wartości ICUR znajdują się powyżej progu wskazanego w ustawie).</p>	<p>zdrowotnych. Kluczowym aspektem rozpatrywanego wniosku jest kwestia rozszerzenia obecnie obowiązującego programu lekowego o populację dzieci urodzonych w wieku ciążowym zawierającym się w przedziale od 28 tygodni 1 dzień do 32 tygodni. Należy podkreślić, że rozszerzenie populacji docelowej może stanowić znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego. Zgodnie z założeniem w analizie wpływu na budżet populacja, w której obecnie finansowany jest Synagis wynosi ok. 1300 pacjentów. Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji może spowodować wzrost populacji nawet do ok. 4800 osób.</p>
4.	<p>Stanowisko RP nr 3/2017 oraz 4/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 2/2017 z dnia 10 stycznia 2017 r.</p>	<p>We wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca</p>	<p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis (palivizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 0,5 ml, kod EAN: 8054083006093, w ramach programu lekowego, we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z ciężką hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Paliwizumab jest humanizowanym, monoklonalnym przeciwciałem klasy IgG1k (zbudowanym z sekwencji ludzkich i mysich przeciwciał), które poprzez związanie się z antygeno-</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis, (palivizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 0,5 ml, w ramach programu lekowego "Zapobieganie ciężkiej chorobie dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24).</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej ze względu na brak efektywności kosztowej. Ocena ekonomiczna wskazała, że zastosowanie paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RS jest technologią nieefektywną kosztowo. W modelu przyjęto założenie, o jednokrotnym zakażeniu w trakcie sezonu co może prowadzić do przeszacowania efektów zdrowotnych. Dodatkowo w ramach analizy nie uwzględniono kosztów wynikających z utraty niewykorzystanego produktu leczniczego (tzw. wastage), co może wpływać na przeszacowanie</p>



			<p>wym miejscem A białka fuzyjnego syncytialnego wirusa oddechowego (RSV) powoduje blokadę połączenia się wirusa z komórką organizmu, zapobiegając zakażeniu. Ze względu na brak skutecznych metod leczenia zakażeń RSV jedynym sposobem uzyskania kontroli nad infekcją RSV (w tym zapobieganie powikłaniom) jest profilaktyka. Tutaj jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń RSV jest paliwizumab.</p>	<p>efektów zdrowotnych. Należy także podkreślić, że Rekomendacji nr 43/2015 dotyczącej oceny paliwizumabu (Synagis) w takim samym wskazaniu Prezes Agencji wskazał na konieczność zapewnienia efektywności kosztowej wnioskowanej technologii medycznej, co w obecnym wniosku nie zostało uwzględnione, pomimo oparcia wniosku dot. skuteczności i bezpieczeństwa na tych samych dowodach naukowych.</p>
5.	<p>Opinia RP nr 68/2015 oraz 69/2015 z dnia 25 maja 2015 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 43/2015 z dnia 25 maja 2015 r.</p>	<p>We wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.</p>	<p><b>Stanowisko:</b>  <b>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis (palivizumabum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. + 1 amp., EAN:5909990815616, we wskazaniu zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10, Q20-Q24), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</b></p> <p><b>Uzasadnienie:</b>  Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność, jak również, bezpieczeństwo stosowania paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS. Brak jest innych skutecznych metod zapobiegających zakażeniom RSV. Sezonowe (od października do kwietnia) podawanie w comiesięcznych odstępach (do 5x) przyczynia się do istotnej redukcji zarówno zakażeń, jak i ciężkich powikłań, zmniejszając wybitnie okresy hospitalizacji. Wszyscy eksperci zalecają stosowanie profilaktyki przeciwciałami monoklonalnymi anty RSV u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. Paliwizumab jest refundowany w większości krajów unii Europejskiej - w tym w 8-</p>	<p><b>Rekomendacja:</b>  <b>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis, palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50mg, 1 fiol.+1 amp., EAN: 5909990815616, Synagis , palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiol+1 amp., EAN: 5909990815715, we wskazaniu zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-1- Q20-Q24) na wskazanych we wniosku warunkach.</b></p> <p><b>Prezes rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis, palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50mg, 1 fiol.+1 amp., EAN: 5909990815616, Synagis , palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiol+1 amp., EAN: 5909990815715, we wskazaniu zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-1- Q20-Q24) pod warunkiem obniżenia ceny (bezpośrednio lub z wykorzystaniem instrumentu dzielenia ryzyka) lub wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zapewni obniżenie ceny paliwizumabu lub kosztów terapii paliwizumabem</b></p> <p><b>Uzasadnienie:</b>  Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis, pod warunkiem obniżenia ceny, co zwiększy szansę na</p>

			miu krajach o podobnym do Polski PKB per capita.	zapewnienie opłacalności wnioskowanej technologii medycznej. We wskazanych dowodach naukowych wykazano wyższą skuteczność paliwizumabu nad brakiem profilaktyki w zapobieganiu zakażeniom wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca. W badaniach klinicznych wykazano, że paliwizumab może wpłynąć na zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu zakażeń RSV we wnioskowanej populacji. Zastrzeżenie budzi jednak profil bezpieczeństwa wskazanego preparatu, gdyż nie można wykluczyć, że jego stosowanie przyczynia się do zwiększenia liczby infekcji spowodowanej innymi czynnikami patogenymi. Obecnie brak jest alternatywnej metody profilaktyki możliwej do zastosowania p/wirusowi RS w podanym wskazaniu. Ocena ekonomiczna wskazała, że zastosowanie paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV jest technologią droższą od obecnie stosowanej ale jednocześnie skuteczniejszą. Technologia ta może być opłacalna przy obniżeniu ceny i zastosowaniu 100 letniego horyzontu czasowego, który może być trudny do osiągnięcia w rzeczywistych warunkach, ze względu na fakt, że modelowanie nie uwzględnia możliwości wystąpienia innych niż astma schorzeń, które mogą wpłynąć na skrócenie oczekiwanej długości życia, a wynikających chociażby z profilu bezpieczeństwa paliwizumabu.
6.	<p>Stanowisko RP nr 80/2012 oraz 81/2012 z dnia 17 września 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 70/2012 oraz 71/2012 z dnia 17 września 2012 r.</p>	We wskazaniu profilaktyka zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt wysokiego ryzyka.	<p><b>Stanowisko:</b> Rada Przejrzystości wnioskuje o zachowanie programu w dotychczasowym kształcie.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Główny argumentem opinii Rady było stwierdzenie, że dotychczasowy program zabezpiecza najbardziej zagrożoną grupę dzieci.</p>	<p><b>Rekomendacja:</b> Prezes Agencji nie rekomenduje poszerzenia kryteriów związanych z wiekiem kwalifikującym do profilaktycznego leczenia produktem leczniczym Synagis® (paliwizumab) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. 50 mg proszku + 1 amp. 0,6 ml rozp. (100mg/ml), EAN 5909990815616 w ramach programu lekowego "Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną)".</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia jest ocena zasadności poszerzenia populacji pacjentów objętych bezpłatną profilaktyczną terapią produktem leczniczym Synagis® (paliwizumab) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. 50 mg proszku + 1 amp. 0,6 ml rozp. (100mg/ml), EAN 5909990815616 w r mach już</p>



				<p>istniejącego programu lekowego “Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną)”. W ocenie Prezesa Agencji nie ma podstaw do rozszerzenia grupy dzieci objętych leczeniem w ramach wnioskowanego programu. Obecnie funkcjonujący program zabezpiecza najbardziej zagrożoną populację niemowląt. Przedstawione przez wnioskodawcę dane kliniczne nie dostarczają jednoznacznych argumentów, iż proponowane niewielkie poszerzenie populacji dzieci o wnioskowany wiek urodzeniowy i metrykalny przyniesie wymierną korzyść kliniczną, mając na względzie, że objęcie finansowaniem wzmiankowanej populacji wiązałoby się ze wzrostem rocznych inkrementalnych wydatków z budżetu płatnika publicznego. Na uwagę zasługuje także fakt, iż dostępne pozytywne rekomendacje praktyki klinicznej, warunkowo dopuszczają stosowanie ocenianej technologii u dzieci z wysokim ryzykiem infekcji RSV. Także rekomendacje finansowe zwracają uwagę na trudno mierzalny efekt terapeutyczny versus koszty całkowite stosowania ocenianego leku.</p>
--	--	--	--	---

### 3.2.5 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla szczepionki Abrysvo® w zapobieganiu zakażeniu RSV u niemowląt od urodzenia, po uprzednim zaszczepieniu matki w okresie ciąży. W dniu 6 maja 2024 roku przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania - <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja - <http://www.scottishmedicines.org.uk>
- Walia - <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia - <http://www.ncpe.ie/>
- Francja - <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia - <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy - <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia - <http://www.health.gov.au> oraz <http://www.pbs.gov.au>
- Nowa Zelandia - <http://www.pharmac.health.nz>
- Kanada - <http://www.cadth.ca>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/>
- Norwegia - <https://www.helsebiblioteket.no/helsebiblioteket>.

W wyniku przeglądu nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania szczepionki Abrysvo® w profilaktyce chorób dolnych dróg oddechowych wywołanych RSV. Przyczyną powyższego może być fakt, że wskazanie dotyczące biernej ochrony przed chorobami dolnych dróg oddechowych, wywoływanymi przez RSV, u niemowląt po zaszczepieniu matki w okresie ciąży, zostało zarejestrowane przez EMA stosunkowo niedawno, tj. 23.08.2023 roku.

Francuska organizacja HAS 27 marca 2024 roku opublikowała roboczą wersję zaleceń dotyczących stosowania szczepionki Abrysvo® u kobiet w ciąży w celu biernej ochrony ich niemowląt przed zakażeniem wirusem RS. HAS uważa, że szczepionka Abrysvo® może być stosowana jako część strategii szczepień kobiet w ciąży. W Tab. 18. zebrano szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych danych.

Tab. 18. Rekomendacje refundacyjne dla szczepionki Abrysvo®.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2024	Zalecenia dotyczące szczepień przeciwko zakażeniom RSV u kobiet w ciąży.	Celem rekomendacji jest ocena znaczenia włączenia zatwierdzonej szczepionki do strategii chronienia nienarodzonych dzieci, szczególnie w pierwszych miesiącach jego życia, w okresie zimowym. 27.03.2024 została opublikowana robocza wersja zaleceń dotyczących szczepień przeciwko zakażeniom RSV u kobiet w ciąży.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>Po przeprowadzeniu oceny HAS zaleca szczepienie kobiet w ciąży przeciwko RSV w celu zmniejszenia obciążenia zakażeniami RSV u niemowląt. Uważa, że szczepionka Abrysvo® może być stosowana jako część tej strategii szczepień. Jednak w oczekiwaniu na dodatkowe dane dotyczące nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii oraz w celu ograniczenia konsekwencji potencjalnego zwiększonego ryzyka przedwczesnych porodów (nieistotnego w przypadku tej szczepionki, ale doprowadziło to do zatrzymania rozwoju konkurencyjnej szczepionki), a także biorąc pod uwagę brak danych dotyczących skuteczności szczepionki u wcześniaków, HAS zaleca, jako środek ostrożności, podawanie szczepionki wyłącznie między 32. a 36. tygodniem braku miesiączki. Ponadto, przy obecnym stanie wiedzy, HAS określa, że szczepienie matki i immunizacja przeciwciałami monoklonalnymi to dwie alternatywne strategie i nie zaleca systematycznego podawania tych dwóch leków. HAS zaleca, aby obie strategie zapobiegania zakażeniu RSV zostały przedstawione i wyjaśnione przyszłym rodzicom w czasie ciąży, tak aby mogli oni podjąć świadomą decyzję o ochronie swojego dziecka.</p> <p>Biorąc pod uwagę sezonowy charakter RSV i dane dotyczące skuteczności przeciwko ciężkim postaciom, które wykazują optymalną ochronę w ciągu pierwszych trzech miesięcy po porodzie, HAS zaleca szczepienie kobiet w ciąży w wieku od 32 do 36 tygodni od fazy przed epidemią do końca okresu epidemii (tj. od września do stycznia we Francji kontynentalnej). HAS precyzuje, że szczepionka Abrysvo® może być podawana w tym samym czasie co szczepionka przeciwko grypie lub Covid-19 i wskazuje, że zgodnie z pozwoleniem na dopuszczenie do obrotu zaleca się co najmniej dwutygodniowy odstęp między podaniem szczepionki Abrysvo® a podaniem szczepionki przeciwko błonicy, tężcowi, krztuścowi i polio (dTcaP). Ze względu na brak danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności dodatkowej dawki szczepionki w kontekście kolejnej ciąży, HAS nie komentuje zasadności ponownego szczepienia w kolejnych ciążach u kobiet ciężarnych, które zostały już zaszczepione w poprzedniej ciąży. HAS podkreśla znaczenie ustanowienia wzmocnionego nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii (badania bezpieczeństwa po dopuszczeniu do obrotu), w szczególności w celu udokumentowania potencjalnego ryzyka przedwczesnego porodu. Opinia ta może zostać poddana przeglądowi w świetle pełnych wyników obecnych badań, przyszłych badań, danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii i rzeczywistych danych z innych krajów.</p>

### 3.2.6 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowanym ze środków publicznych w profilaktyce leczenia wirusa RS jest lek stosowany w ramach programu lekowego B.40 „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24, G12.0, G12.1, E84.0)”: paliwizumab (Synagis®).



Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej (Tab. 19).

Tab. 19. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu.

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod GTIN	CZN, PLN	UCZ, PLN	CHB, PLN	WLF, PLN	PO	WDŚ, PLN
Paliwizumab								
Synagis, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	0,5 ml	05000456067720	1 468,25	1 585,71	1 680,86	1 680,86	bezpłatny	0
Synagis, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	1 ml	05000456067713	2 936,50	3 171,42	3 361,71	3 361,71	bezpłatny	0

UCZ - urzędowa cena zbytu; CZN - cena zbytu netto; CHB - cena hurtowa brutto; WLF - wysokość limitu finansowania; PO - poziom odpłatności; WDŚ - wysokość dopłaty świadczeniobiorcy

## 4 Komparator

Zgodnie z rozporządzeniem Ministra Zdrowia porównanie technologii wnioskowanej należy przeprowadzić z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku technologii opcjonalnej - z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu (Rozporządzenie MZ 2021).

Zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA): „Komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności musi być istniejąca (aktualna) praktyka medyczna, czyli sposób postępowania, który w praktyce medycznej prawdopodobnie zostanie zastąpiony przez ocenianą technologię” (AOTMiT 2016).

### 4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

Ze względu na brak skutecznych metod leczenia przyczynowego zakażeń RSV, jedyną opcją jest leczenie objawowe oraz profilaktyka w postaci szczepień lub podania immunoglobulin.

Rozważanym wskazaniem refundacyjnym szczepionki Abryso® jest bierna ochrona niemowląt przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez RSV poprzez wcześniejsze zaszczepienie matki w okresie ciąży. Niemowlęta oraz dzieci do 2 roku życia są szczególnie narażone na ciężkie zakażenia dolnych dróg oddechowych. Do najbardziej narażonych należą:

- wcześniaki,
- niemowlęta do 12 miesiąca życia, a szczególnie te do 6 miesiąca życia,
- dzieci z osłabionym układem odpornościowym,
- dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, w tym te, które mają trudności z połykaniem lub usuwaniem wydzieliny śluzu (CDC 2023c).

Obecnie w Polsce jedyną refundowaną formą profilaktyki przeciwko zakażeniom wirusem RS jest immunoglobulina paliwizumab (Synagis®), która stosowana jest w ramach programu lekowego B.40 i obejmuje wyłącznie populację dzieci z grupy ryzyka.

Zagraniczne wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie szczepienia u matek w ciąży w celu ochrony ich niemowląt przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV (EMA, ACOG, ACIP, CDC, NCDHHS, NACI).

Zgodnie z danymi z Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL) szczepionka Abryso® (RSVpreF) była bardziej skuteczna w porównaniu do placebo w zakresie zmniejszania ryzyka wystąpienia potwierdzonego medycznie, ciężkiego zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołanego przez RSV u niemowląt w pierwszych 6 miesiącach życia w wyniku czynnego uodpornienia matek w okresie ciąży. W badaniu RCT III fazy szczepionkę RSVpreF podano 3 695 kobietom z niepowikłaną ciążą pojedynczą, a 3 697 otrzymało placebo. Wyniki badania wykazały skuteczność szczepionki Abryso®. Zastosowanie szczepionki pozwoliło na zmniejszenie o 81,8% wystąpień ciężkiego zakażenia dolnych dróg oddechowych u dzieci w okresie pierwszych 90 dni po urodzeniu, o 73,9% w ciągu 120 dni po urodzeniu, o 70,9% w ciągu 150 dni po urodzeniu i o 69,4% w ciągu 180 dni po urodzeniu.



Jako komparator można potencjalnie rozważyć immunoglobulinę Synagis® (paliwizumab), która obecnie wpisana jest na wykaz leków refundowanych jako lek stosowany w ramach programu lekowego B.40 „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24, G12.0, G12.1, E84.0)” oraz przeciwciało monoklonalne Beyfortus® (nirsevimab). Paliwizumab stosowany jest u dzieci z grup ryzyka (wymienione w rozdziale 3.2.1), w związku z czym, pozostałe dzieci, które się do niej nie zaliczają, nie kwalifikują się do profilaktyki przy jego zastosowaniu. Ważny jest również moment podejmowania decyzji klinicznej. Nie można przewidzieć, czy niemowlę po urodzeniu będzie kwalifikować się do leczenia paliwizumabem (czy będzie należało do grupy ryzyka). W związku z tym bardziej zasadne wydaje się zaszczepienie kobiety w ciąży i przekazanie przez nią przeciwciał dziecku. Jest to jedyne postępowanie, które gwarantuje, że dziecko otrzyma ochronę anty-RSV. Po urodzeniu, w momencie gdy np. stwierdzone jest, że dziecko nie należy do grupy ryzyka, a więc nie kwalifikuje się do profilaktyki paliwizumabem, nie jest możliwe podanie noworodkowi szczepionki Abryso®. Dodatkowo szczepienie Abryso® może przynieść korzyści także zaszczepionej matce. Kobieta po jej zastosowaniu zyskuje odporność, dzięki czemu w przyszłości ryzyko wystąpienia u niej chorób dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV zmniejsza się. Z kolei Beyfortus® został zarejestrowany do jednorazowego podania we wskazaniu obejmującym szeroką populację noworodków i niemowląt w pierwszym dla nich sezonie zakażeń RSV, jednak nie jest on w Polsce refundowany. Nie można również zagwarantować, że niemowlę w pierwszych dniach życia nie zachoruje na chorobę dolnych dróg oddechowych wywołaną przez zakażenie wirusem RS zanim zostanie mu podane przeciwciało monoklonalne lub czy po jego podaniu wykształci do czasu zarażenia odpowiedź immunologiczną.

W związku z powyższym zastosowanie Synagis® oraz Beyfortus® jako potencjalnego komparatora dla szczepionki Abryso® (biwalentnej, rekombinowanej) w celu ochrony niemowląt przed zakażeniami wywołanymi przez RSV wydaje się być nieuzasadnione. Mając na uwadze wytyczne kliniczne oraz aktualną praktykę kliniczną w Polsce, uznano, że komparatorem będzie brak szczepienia/placebo.

## 5 Efekty zdrowotne

W wyborze efektów zdrowotnych uwzględnionych w ramach analizy klinicznej kierowano się wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, zgodnie z którymi ocenie powinny być poddane efekty zdrowotne, które stanowią istotne klinicznie punkty końcowe, odgrywające istotną rolę w danej jednostce chorobowej w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa zastosowanego leczenia (AOTMiT 2016).

Istotne klinicznie punkty końcowe mające szczególne znaczenia dla pacjenta (ang. *clinically important endpoint*, *clinically relevant endpoint*, *patient important outcome*, *patient-oriented endpoint*) to parametry lub wyniki, których zmiana pod wpływem zastosowanego leczenia sprawia, że analizowane leczenie będzie pożądane przez docelową grupę chorych. Istotnym jest również fakt, iż punkty końcowe zawarte w analizie klinicznej powinny: dotyczyć ocenianej jednostki chorobowej oraz jej przebiegu, odzwierciedlać medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego i jednocześnie umożliwiać wykrycie potencjalnych różnic między porównywanymi interwencjami, a także mieć zasadnicze znaczenie dla podejmowania racjonalnej decyzji co do wyboru lub finansowania alternatywnych opcji (punkty krytyczne danego problemu zdrowotnego).

Mając na uwadze powyższe wytyczne oraz dostępność danych klinicznych ocena skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzona zostanie w oparciu o następujące punkty końcowe:

- w ramach oceny skuteczności:
  - zapobieganie potwierdzonemu medycznie ciężkiemu zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV występujące w ciągu 90, 120, 150 lub 180 dni po urodzeniu,
  - zapobieganie potwierdzonemu medycznie zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV występujące w ciągu 90, 120, 150 lub 180 dni po urodzeniu,
- w ramach oceny bezpieczeństwa:
  - zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach.

Przedstawione powyżej efekty kliniczne (zarówno w zakresie skuteczności klinicznej, jak i profilu bezpieczeństwa) są w sposób jednoznaczny związane z ocenianą jednostką chorobową i jej przebiegiem oraz odzwierciedlają medycznie istotne aspekty problemu zdrowotnego, jak również pozwolą na ocenę efektywności klinicznej porównywanych schematów leczenia.



## 6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwia uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 20) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Z kolei do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

We wstępnym wyszukiwaniu zidentyfikowano:

- 1 przegląd systematyczny, którego celem była analiza dostępnych dowodów dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa, pozwalających na odpowiedzenie na pytanie, czy szczepionka RSVpreF (Abrysvo®) powinna być rekomendowana do stosowania u kobiet w ciąży w okresie od 32 do 36 tygodnia ciąży, w celu zapobiegania zakażeniom dolnych dróg oddechowych u niemowląt, wywołanych przez wirus RS (CDC 2023),
- 1 randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne III fazy - MATISSE, w którym oceniano szczepienie biwalentną, rekombinowaną szczepionką przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu - RSVpreF (Abrysvo®) w porównaniu z grupą kontrolną otrzymującą placebo (Kampmann 2023).

Tab. 20. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
Przeгляд systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT.
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy.
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>randomised controlled trial</i> , RCT), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>pragmatic randomized controlled trial</i> , pRCT)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją.
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>clinical controlled trial</i> , CCT).
	IID	Badanie jednoramienne
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIA	Przeгляд systematyczny badań obserwacyjnych.
	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesową grupą kontrolną.
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne).
Badanie opisowe	IVA	Seria przypadków - badanie pretest/posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim).

Typ badania	Rodzaj badania	Opis podtypu
	IVB	Seria przypadków - badanie posttest (badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania).
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów.
	IVD	Opis przypadku.
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty paneli ekspertów.



## 7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania szczepionki Abrysvo® w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u niemowląt po zaszczepieniu matki w okresie ciąży.

Wnioskowane jest objęcie finansowaniem szczepionki przeciw zakażeniom RSV (biwalentnej, rekombinowanej) u niemowląt po zaszczepieniu matki w okresie ciąży, w ramach refundacji aptecznej z poziomem odpłatności [REDACTED]

Refundacja szczepionki Abrysvo® umożliwi zwiększenie dostępu do szczepień wśród kobiet w ciąży, które w obawie przed ryzykiem zarażenia się w przyszłości ich dziecka wirusem RS, będą chciały taką szczepionkę przyjąć. Niemowlęta między pierwszymi dniami życia a 6 miesiącem życia są szczególnie narażone na zakażenie RSV, które wywołuje choroby dróg oddechowych. Zakażenia wirusem RS wśród niemowląt są najczęstszą przyczyną hospitalizacji. Szacuje się, że na całym świecie odpowiada on rocznie za 13 milionów zakażeń, 2,2 miliona hospitalizacji i prawie 44 tys. zgonów dzieci poniżej 1. roku życia. Z danych epidemiologicznych wynika, że w Polsce w sezonie zakażeń 2022/23 odnotowano ponad 20 700 hospitalizacji z powodu zakażeń RSV z czego 70% dotyczyło dzieci poniżej 12. miesiąca życia. Wirus RS jest nawet 4-krotnie bardziej zakaźny niż wirus grypy, co oznacza, że osoba z wirusem RS może zakażać 4 osoby zdrowe, podczas gdy osoba z grypą tylko jedną. Liczba hospitalizacji spowodowana wirusem RS jest niemal 3-krotnie większa niż liczba hospitalizacji spowodowanych wirusem grypy (Program Polityki Zdrowotnej RSV 2024). Dodatkowo wirus ten zwiększa ryzyko wystąpienia powikłań takich jak zapalenie płuc, zapalenie oskrzelików i oskrzeli, a także astmy.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 21).

Tab. 21. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Niemowlęta urodzone przez matki zaszczepione między 24 a 36 tygodniem ciąży.
Interwencja (I)	Szczepionka biwalentna, rekombinowana, przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSVpreF, Abrysvo®), podawana domięśniowo, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.
Komparator (C)	Brak szczepienia/placebo
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none"><li>• potwierdzone medycznie ciężkie zakażenie dolnych dróg oddechowych wywołane przez RSV występujące w ciągu 90, 120, 150 lub 180 dni po urodzeniu;</li><li>• potwierdzone medycznie zakażenie dolnych dróg oddechowych wywołane przez RSV występujące w ciągu 90, 120, 150 lub 180 dni po urodzeniu.</li></ul> Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"><li>• zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach.</li></ul>
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none"><li>• prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub grup naprzemiennych,</li><li>• badania kliniczne bez randomizacji,</li><li>• badania kliniczne jednoramienne,</li></ul>



Kryterium	Charakterystyka
	<ul style="list-style-type: none"><li data-bbox="539 235 1402 291">• badania efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów),</li><li data-bbox="539 291 1402 324">• przeglądy systematyczne.</li></ul>

## Spis rycin

Ryc. 1. Struktura syncytialnego wirusa układu oddechowego (Bianchini 2020). .....	12
Ryc. 2. Miesięczny odsetek hospitalizacji wywołanych przez zakażenie wirusem RS według grup wiekowych w okresie październik 2022 r. - wrzesień 2023 r. (CDC, Surveillance&Research, RSV-NET). .....	17
Ryc. 3. Miesięczny odsetek hospitalizacji wywołanych przez zakażenie wirusem RS według grup wiekowych w okresie październik 2023 r. - kwiecień 2024 r. (CDC, Surveillance&Research, RSV-NET). .....	18
Ryc. 4. Liczba hospitalizacji dzieci do 18 roku życia w Polsce wywołanych przez zakażenie RSV w latach 2013-2022 (kody ICD-10: J12.1, J20.5 i J21.0) (Statystyki NFZ 2024). .....	20
Ryc. 5. Wskaźniki hospitalizacji związanych z RSV i ARTI w 8 kolejnych sezonach u dzieci w wieku <5 lat (Mazela 2024). .....	22
Ryc. 6. Wpływ poszczególnych grup wiekowych na całkowitą liczbę hospitalizacji wywołanych przez RSV w różnych sezonach epidemicznych (Mazela 2024). .....	22
Ryc. 7. Liczba zachorowań na RSV ogółem oraz wśród dzieci w Polsce od 01.01.2023 do 30.04.2024 (PZH 2024). .....	24
Ryc. 8. Liczba nowych zachorowań na RSV ogółem oraz wśród dzieci do lat 2 w Polsce w 2 tygodniowych odstępach czasu (od 15.03.2023 do 30.04.2024) (PZH 2024). .....	25
Ryc. 9. Rozkład zakażeń RSV w poszczególnych miesiącach w 2021 roku (Pogonowska 2022). .....	26
Ryc. 10. Rozkład zakażeń RSV w miesiącach lipiec-październik 2021 roku w zależności od wieku dziecka (Pogonowska 2022). .....	26
Ryc. 11. Średnia długość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w zależności od wieku dziecka w 2021 roku (Pogonowska 2022). .....	27
Ryc. 12. Tygodniowe przyjęcia do szpitala w związku z zakażeniem COVID-19 i RSV w sezonie zimowym 2021/2022 (Fedorczyk 2022). .....	29
Ryc. 13. Porównanie długości hospitalizacji pomiędzy pacjentami z potwierdzonym zakażeniem RSV i pacjentami z COVID-19 (Fedorczyk 2022). .....	29

## Spis tabel

Tab. 1. Miesięczny odsetek hospitalizacji wywołanych przez zakażenie wirusem RS według grup wiekowych w okresie październik 2022 - wrzesień 2023 <sup>a</sup> (CDC, Surveillance&Research, RSV-NET). .....	16
Tab. 2. Miesięczny odsetek hospitalizacji wywołanych przez zakażenie wirusem RS według grup wiekowych w okresie październik 2023 - kwiecień 2024 (CDC, Surveillance&Research, RSV-NET). .....	17
Tab. 3. Hospitalizacja dzieci do 18 roku życia w Polsce wywołana przez zakażenie RSV w latach 2013-2022 (Statystyki NFZ 2024).....	19
Tab. 4. Dane medyczne dotyczące hospitalizacji dzieci wywołanych przez zakażenie wirusem RS (Statystyki NFZ 2024). .....	20
Tab. 5. Wskaźnik hospitalizacji wywołanych przez RSV na 1 000 dla wszystkich grup wiekowych i ogółem w różnych sezonach epidemicznych (Mazela 2024). .....	23
Tab. 6. Wskaźnik hospitalizacji wywołanych przez RSV na 1 000 dzieci w grupach wiekowych poniżej 1 roku życia w poszczególnych sezonach epidemicznych (Mazela 2024).....	23
Tab. 7. Zestawienie dotyczące hospitalizacji z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym zakażenia RSV (eZdrowie 2023). .....	25
Tab. 8. Wyjściowe cechy kliniczne pacjentów z RSV i COVID-19 w chwili przyjęcia do szpitala (Fedorczyk 2022). .....	28
Tab. 9. Metody leczenia stosowane u pacjentów zakażonych wirusem SARS-CoV-2 lub RSV. ....	30
Tab. 10. Rekomendowane postępowanie medyczne w chorobach wywołanych przez RSV. ....	31
Tab. 11. Zalecenia dotyczące profilaktycznych szczepień przeciwko RSV u kobiet w ciąży i niemowląt. ....	36
Tab. 12. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu bierna ochrona przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez RSV u niemowląt po zaszczepieniu matki w okresie ciąży (ChPL Abrysvo®). .....	42
Tab. 13. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego (ChPL Abrysvo®, EMA 2023, FDA 2023). .....	43
Tab. 14. Działania niepożądane po podaniu szczepionki Abrysvo®. ....	44
Tab. 15. Wnioskowany sposób finansowania. ....	46
Tab. 16. Grupy limitowe szczepionek obecnie objętych refundacją apteczną. ....	47
Tab. 17. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące profilaktyki zakażeń RSV. ....	49
Tab. 18. Rekomendacje refundacyjne dla szczepionki Abrysvo®. ....	56
Tab. 19. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu. ....	58
Tab. 20. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016. ....	62
Tab. 21. Kontekst kliniczny wg schematu PICO. ....	64



## Piśmiennictwo

- ACIP 2023 K. E. Fleming-Dutra, J. M. Jones, L. E. Roper., et al. Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2023. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, MMWR, 2023, vol. 72, no. 41
- ACIP/ACOG 2023 Use of the Pfizer Respiratory Syncytial Virus Vaccine During Pregnancy for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus-Associated Lower Respiratory Tract Disease in Infants: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2023. <https://www.cdc.gov/mmwr/volumes/72/wr/mm7241e1.htm> [data dostępu: 06.05.2024]
- ACOG 2023 <https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2023/09/maternal-respiratory-syncytial-virus-vaccination> [data dostępu: 06.05.2024]
- AOTMiT 2016 Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- Argentina Presidencia 2023 <https://www.boletinoficial.gob.ar/detalleAviso/primera/300984/20231218> [data dostępu: 06.05.2024]
- Bianchini 2020 Sonia Bianchini, Ettore Silvestri, Alberto Argentiero, et al. Role of Respiratory Syncytial Virus in Pediatric Pneumonia. *Microorganisms* 2020
- Borszewska-Kornacka 2022 Maria K. Borszewska-Kornacka, Agnieszka Mastalerz-Migas, Aneta Nitsch-Osuch, et al. Respiratory Syncytial Virus Infections in Polish Pediatric Patients from an Expert Perspective. *Vaccines* 2023
- Bundesministerium für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz 2023 Impfplan Österreich 2023/2024. <https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html> [data dostępu: 06.05.2024]
- CDC 2023 Grading of Recommendations, Assessment, Development, and Evaluation (GRADE): Pfizer Maternal RSV Vaccine <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/recs/grade/pfizer-RSVpreF-pregnant-people.html#print>. 2023 [data dostępu: 06.05.2024]
- CDC 2023a <https://www.cdc.gov/rsv/index.html> [data dostępu: 06.05.2024]
- CDC 2023b <https://www.cdc.gov/rsv/about/symptoms.html> [data dostępu: 06.05.2024]
- CDC 2023c <https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/infants-young-children.html#preventing-rsv> [data dostępu: 06.05.2024]
- CDC 2023d <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rsv/hcp/pregnant-people.html#recommendations> [data dostępu: 06.05.2024]
- CDC, Surveillance&Research, RSV-NET <https://www.cdc.gov/rsv/research/rsv-net/dashboard.html> [data dostępu: 06.05.2024]
- ChPL Abrysvo® [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/abrysvo-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/abrysvo-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu: 06.05.2024]
- ChPL Synagis® [https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/synagis-epar-product-information\\_pl.pdf](https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/synagis-epar-product-information_pl.pdf) [data dostępu: 06.05.2024]
- Dallmeyer 2024 L. K. Dallmeyer, M. L. Schüz, P. C. Fragkou, et al. Epidemiology of respiratory viruses among children during the SARS-CoV-2 pandemic: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases*, 2024, 138, 10-18, <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2023.10.023>

**DGPI 2023** J. Liese, J. Forster, E. Herting, et al. S2k-Leitlinie Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern. 2023, wersja 5.1.

**ELF 2023** <https://europeanlung.org/pl/information-hub/lung-conditions/astma-wieku-dzieciecego/> [data dostępu: 06.05.2024]

**EMA 2023** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo> [data dostępu: 06.05.2024]

**EMA 2023a** <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-rsv-vaccine-protect-infants-6-months-age-and-older-adults> [data dostępu: 06.05.2024]

**EMA 2023b** <https://www.ema.europa.eu/en/news/new-medicine-protect-babies-and-infants-respiratory-syncytial-virus-rsv-infection> [data dostępu: 06.05.2024]

**eZdrowie 2023** <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/rsv-2019-2013> [data dostępu 06.05.2024]

**Fedorczak 2022** Anna Fedorczak, Natalia Zielińska, Paulina Nosek-Wasilewska, et al. Comparison of COVID-19 and RSV Infection Courses in Infants and Children under 36 Months Hospitalized in Paediatric Department in Fall and Winter Season 2021/2022. *Journal of Clinical Medicine* 2022

**HAS 2024** Recommandation vaccinale contre les infections à VRS chez les femmes enceintes - Note de cadrage. [https://www.has-sante.fr/jcms/p\\_3460288/fr/recommandation-vaccinale-contre-les-infections-a-vrs-chez-les-femmes-enceintes-note-de-cadrage](https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460288/fr/recommandation-vaccinale-contre-les-infections-a-vrs-chez-les-femmes-enceintes-note-de-cadrage) [data dostępu 06.05.2024]

**HealthyChildren 2023** <https://www.healthychildren.org/English/health-issues/conditions/chest-lungs/Pages/RSV-When-Its-More-Than-Just-a-Cold.aspx> [data dostępu 06.05.2024]

**Hryniewicz 2016** Waleria Hryniewicz, Piotr Albrecht, Andrzej Radzikowski. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Program Ochrony Antybiotyków 2016

**JCVI 2023** Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme: JCVI advice, 7 June 2023 <https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023> [data dostępu: 06.05.2024]

**John Hopkins Medicine 2023** <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/acute-bronchitis> [data dostępu 06.05.2024]

**Kampmann 2023/ MATISSE** Kampmann B, Madhi SA, Munjal I, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. *New England journal of medicine*. 2023; 388(16):1451-64.

**Kiss 2014** Gabriella Kiss, Jens M. Holl, Grant M. Williams, et al. Structural Analysis of Respiratory Syncytial Virus Reveals the Position of M2-1 between the Matrix Protein and the Ribonucleoprotein Complex. *Journal of Virology* 2014

**Kobiałka 2023** Małgorzata Kobiałka, Teresa Jackowska, August Wrotek. Risk Factors for Severe Respiratory Syncytial Virus Infection in Hospitalized Children. *Viruses* 2023

**Leksykon 2023** <http://bazalekow.leksykon.com.pl/icd.html?a=searchIcd&pos=0&psize=50&cmn=wirus+rs#search> [data dostępu 06.05.2024]

**Mastalerz-Migas 2023** Stanowisko konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej dotyczące wykonywania szybkich testów antygenowych w kierunku grypy, COVID-19 i RSV w podstawowej opiece zdrowotnej z dnia 9 stycznia 2023 r

**Mazela 2024** Mazela, J., Jackowska, T., Czech, et al. Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Poland: An Analysis from 2015 to 2023 Covering the Entire Polish Population of Children Aged under Five Years. *Viruses* 2024, 16, 704. <https://doi.org/10.3390/v16050704>

MP 2016a	<a href="https://www.mp.pl/pacjent/pediatric/choroby/ukladoddechowy/137964,zapalenie-pluc">https://www.mp.pl/pacjent/pediatric/choroby/ukladoddechowy/137964,zapalenie-pluc</a> [data dostępu 06.05.2024]
MP 2016b	<a href="https://www.mp.pl/pacjent/pediatric/choroby/ukladoddechowy/138055,zapalenie-oskrzelikow">https://www.mp.pl/pacjent/pediatric/choroby/ukladoddechowy/138055,zapalenie-oskrzelikow</a> [data dostępu 06.05.2024]
MP 2020	<a href="https://infekcje.mp.pl/choroby/rsv/237052,zakazenie-rsv-a-ryzyko-swisczacego-oddechu-i-astmy-u-dzieci-urodzonych-o-czasie">https://infekcje.mp.pl/choroby/rsv/237052,zakazenie-rsv-a-ryzyko-swisczacego-oddechu-i-astmy-u-dzieci-urodzonych-o-czasie</a> [data dostępu 06.05.2024]
MP 2023a	<a href="https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/choroby/zakazenia-wirusowe/321332,zakazenia-rsv-objawy-leczenie-powiklania">https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/choroby/zakazenia-wirusowe/321332,zakazenia-rsv-objawy-leczenie-powiklania</a> [data dostępu 06.05.2024]
MP 2023b	<a href="https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.5">https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.5</a> . [data dostępu 06.05.2024]
NACI 2024	Respiratory syncytial virus (RSV): Canadian Immunization Guide. <a href="https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/respiratory-syncytial-virus.html#a5">https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/respiratory-syncytial-virus.html#a5</a> [data dostępu: 06.05.2024]
NCDHHS 2023-2024	NC Medicaid Respiratory Syncytial Virus (RSV) Guidelines for 2023-2024. <a href="https://medicaid.ncdhhs.gov/blog/2023/10/05/nc-medicaid-respiratory-syncytial-virus-rsv-guidelines-2023-2024">https://medicaid.ncdhhs.gov/blog/2023/10/05/nc-medicaid-respiratory-syncytial-virus-rsv-guidelines-2023-2024</a> [data dostępu: 06.05.2024]
NIAC 2023	Recommendations for passive immunisation and vaccination against respiratory syncytial virus in infants, children and older adults. <a href="https://rcpi.access.preservica.com/uncategorized/IO_9275434a-99ff-44e5-b19c-04771ba2b1c0/">https://rcpi.access.preservica.com/uncategorized/IO_9275434a-99ff-44e5-b19c-04771ba2b1c0/</a> [data dostępu: 06.05.2024]
NPA 2017	M. Goldstein, R. Phillips, J. P. DeVincenzo, et al. National Perinatal Association 2018 Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention Clinical Practice Guideline: An Evidence-Based Interdisciplinary Collaboration. Neonatology Today, 2017
PAHO 2024	PAHO Technical Advisory Group (TAG) on Immunization provides regional recommendations on vaccines against dengue, respiratory syncytial virus, and issues statement on ongoing use of COVID-19 vaccines. <a href="https://www.paho.org/en/news/11-1-2024-paho-technical-advisory-group-tag-immunization-provides-regional-recommendations">https://www.paho.org/en/news/11-1-2024-paho-technical-advisory-group-tag-immunization-provides-regional-recommendations</a> [data dostępu: 06.05.2024]
Pogonowska 2022	Milena Pogonowska, Aneta Guzek, Agnieszka Gościńska, et al. Epidemia wyrównawcza zakażeń RSV podczas pandemii COVID-19. Analiza zakażeń u dzieci hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Warszawskiego Instytutu Medycznego w Warszawie w latach 2020-2021. <i>Pediatrica i Medycyna Rodzinna</i> 2022
Program Polityki Zdrowotnej RSV 2024	Program Polityki Zdrowotnej RSV - ochrona dla wszystkich dzieci. <a href="https://medicalpress.pl/system/program-polityki-zdrowotnej-rsv-ochrona-dla-wszystkich-dzieci_d5A4r5mRj/">https://medicalpress.pl/system/program-polityki-zdrowotnej-rsv-ochrona-dla-wszystkich-dzieci_d5A4r5mRj/</a> [data dostępu 06.05.2024]
PTN 2017	Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Wydanie II (2017) zaktualizowane i uzupełnione
PZH 2024	<a href="https://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2023/index_mp.html">https://www.old.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2023/index_mp.html</a> [data dostępu 06.05.2024]
Rozporządzenie MZ 2021	Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
Sebina 2020	Ismail Sebina, Simon Phipps. The Contribution of Neutrophils to the Pathogenesis of RSV Bronchiolitis. <i>Viruses</i> 2020



- SHC 2023** ADVISORY REPORT OF THE SUPERIOR HEALTH COUNCIL no. 9760 Preventive strategies against RSV disease in children. <https://www.health.belgium.be/en/report-9760-prevention-against-rsv-disease-children> [data dostępu 06.05.2024]
- Statystyki NFZ 2024** <https://statystyki.nfz.gov.pl/> [data dostępu 06.05.2024]
- Ustawa refundacyjna 2023** Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 1938)
- WHO 2023** <https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/respiratory-syncytial-virus-disease> [data dostępu 06.05.2024]
- Wrotek 2023** August Wrotek, Oliwia Wrotek, Teresa Jackowska. The Impact of RSV Hospitalization on Children's Quality of Life. Diseases 2023
- You Li 2022** You Li, Xin Wang, Dianna M Blau, et al. Global, regional, and national disease burden estimates of acute lower respiratory infections due to respiratory syncytial virus in children younger than 5 years in 2019: a systematic analysis. Lancet 2022, 399: 2047-2064