



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
szczepionki Abrysvo
(szczepionka przeciw syncyotialnemu
wirusowi oddechowemu (RSV),
biwalentna, rekombinowana)
we wskazaniu:**

bierna ochrona przed chorobami dolnych dróg
oddechowych wywoływanych przez syncyotialny wirus
oddechowy (RSV) u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca
życia po zaszczepieniu matki w okresie ciąży

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.3.2024

Data ukończenia: 29 października 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy Pfizer Polska Sp. z o.o.

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Pfizer Polska Sp. z o.o.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorców (nie dotyczy).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz.902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233), art. 35 ust. 4a-4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)²⁾.

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy.

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji.

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

1) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

2) podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. 2024 r., poz. 930 z późn. zm.)

Wykaz wybranych skrótów

AAP	American Academy of Pediatrics
ACIP	Advisory Committee of Immunization Practices
ACOG	American College of Obstetricians and Gynecologists
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
BMASGK	Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz
BSP	Belgian Society of Paediatrics
CD	cena detaliczna
CDA	Canada's Drug Agency
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
DGPI	Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JCVI	The Joint Committee on Vaccination and Immunisation

Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NACI	National Advisory Committee on Immunization
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NPA	National Perinatal Association
OR	iloraz szans (odds ratio)
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
PTP	Polskie Towarzystwo Pediatryczne
PWT	Polskie Towarzystwo Wakcynologii
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RSV / wirus RS	syncytialny wirus oddechowy (respiratory syncytial virus)
SAGE	Strategic Advisory Group of Experts
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium

STIKO	Ständige Impfkommission am Robert-Koch-Institut
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146 z późn. zm.)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	11
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	11
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	11
3.1.2.2. Ocena analityków Agencji	11
3.2. Problem zdrowotny	12
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	13
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	18
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	29
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	29
4. Ocena analizy klinicznej	32
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	32
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	33
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	35
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	36
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	37
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	39
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	42
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	42
4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	45

4.3.	Komentarz Agencji	46
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	47
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	47
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	47
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	48
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	51
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	51
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	51
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	52
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	55
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	56
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	57
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	58
5.4.	Komentarz Agencji	58
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	60
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	60
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	60
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	65
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	66
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	67
6.4.	Komentarz Agencji	67
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	69
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	70
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	71
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	73
11.	Kluczowe informacje i wnioski	74
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	77
13.	Źródła.....	78
14.	Załączniki.....	80

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 15.07.2024 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.1544.2024.4.WMO

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Abrysvo (szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV), biwalentna, rekombinowana), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka z proszkiem (antygeny), 1 ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem, 1 adapter fiolki z 1 igłą, GTIN: 05415062116210
- Wnioskowane wskazanie:

Bierna ochrona przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matki w okresie ciąży

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji):

- Lek, dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym

Deklarowany poziom odpłatności:

-

Proponowana cena zbytu netto:

–

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

X TAK _ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego
- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgia

Wnioskodawca

Pfizer Polska Sp. z o.o.
ul. Żwirki i Wigury 16 B
02-092 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.07.2024 r., znak PLR.4500.1544.2024.4.WMO (data wpływu do AOTMiT 15.07.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Abrysvo (szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV), biwalentna, rekombinowana), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka z proszkiem (antygeny), 1 ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem, 1 adapter fiolki z 1 igłą, GTIN: 05415062116210

we wskazaniu: bierna ochrona przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matki w okresie ciąży.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 04.09.2024 r., znak OT.423.0.3.2024.8.JD. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.10.2024 r. pismem znak 130/14/10/2024/AP/A&V z dnia 14.10.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], Abrysvo® w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV u niemowląt po zaszczepieniu matki w okresie ciąży. Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2024
- [REDAKTOWANE], Abrysvo® w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV u niemowląt po zaszczepieniu matki w okresie ciąży. Analiza kliniczna, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2024
- [REDAKTOWANE], Abrysvo® w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV u niemowląt po zaszczepieniu matki w okresie ciąży. Analiza ekonomiczna, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2024
- [REDAKTOWANE], Abrysvo® w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV u niemowląt po zaszczepieniu matki w okresie ciąży. Analiza wpływu na budżet, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2024
- [REDAKTOWANE], Abrysvo® w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV u niemowląt po zaszczepieniu matki w okresie ciąży. Odpowiedź na pismo nr OT.423.0.3.2024.8.JD, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2024

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod GTIN	Abrysvo, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka z proszkiem (antygeny), 1 ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem, 1 adapter fiolki z 1 igłą (opakowanie 1 dawkowe), GTIN: 05415062116210
Kod ATC	J07BX05 Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, inne szczepionki przeciwwirusowe
Substancja czynna	Szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (biwalentna, rekombinowana)
Droga podania	Wstrzyknięcie domięśniowe, w okolicę mięśnia naramiennego
Mechanizm działania na podstawie ChPL	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 wywołanymi 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. Osoby dorosłe w wieku 60 lat i starsze są chronione przez czynne uodpornienie.
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Bierna ochrona przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matki w okresie ciąży
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy
Dawkowanie	<u>Kobiety w ciąży</u> : należy podać jedną dawkę 0,5 ml między 24 a 36 tygodniem ciąży.

Źródło: ChPL Abrysvo, Wniosek refundacyjny Abrysvo z dnia 10.05.2024 r.

Dopuszczone do obrotu są również: opakowanie 1 dawkowe bez igły, opakowanie 5-cio dawkowe (z 5 igłami lub bez igieł), opakowanie 10-cio dawkowe (z 10 igłami lub bez igieł) oraz opakowanie 5-cio dawkowe zawierające 5 fiolek z proszkiem (antygeny) i 5 fiolek z rozpuszczalnikiem.

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/23/1752/001 Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23.08.2023 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania *	Szczepionka Abrysvo jest wskazana do: <ul style="list-style-type: none"> • biernej ochrony przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez syncytialny wirus oddechowy (RSV, ang. <i>respiratory syncytial virus</i>) 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 wywołanym przez RSV.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nie dotyczy

Źródło: ChPL Abrysvo, <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo> (data dostępu: 11.10.2024 r.)

* W Stanach Zjednoczonych, poza wskazaniem dotyczącym kobiet w ciąży (między 32 a 36 tygodniem ciąży) i osób w wieku 60 lat i starszych, od 22.10.2024 r. szczepionka Abrysvo zarejestrowana jest również w czynnym uodparnianiu osób w wieku od 18 do 59 lat z grupy zwiększonego ryzyka wystąpienia chorób dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV. <https://www.fda.gov/vaccines-blood-biologics/abrysvo>

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Abrysvo nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.¹

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	[REDACTED]
Kategoria dostępności refundacyjnej	W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym
Poziom odpłatności	[REDACTED]
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[REDACTED]

3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskowane wskazanie odpowiada jednemu z dwóch zarejestrowanych wskazań.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego Abrysvo w ramach katalogu A1, tj. leki refundowane dostępne w aptece na receptę. Lek będzie dostępny dla pacjentów na poziomie odpłatności [REDACTED].

¹ W dniu 08.05.2024 r. do Agencji wpłynęło zlecenie MZ dotyczące zbadania zasadności wydawania zgód na refundację produktu leczniczego Abrysvo we wskazaniu profilaktyka zakażenia RSV u noworodków (<https://bjp.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2024/1033-materialy-2024/8535-94-2024-zlc>, data dostępu: 07.10.2024 r.). Zlecenie zostało wycofane pismem MZ z dnia 17.09.2024 r.

Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych.

Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Abrysvo zakładają finansowanie go w ramach nowej grupy limitowej. Zaproponowane warunki są zgodne z przepisami art. 15 ustawy o refundacji.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

3.2. Problem zdrowotny

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

B97.4 Wirusy RSV jako przyczyna chorób sklasyfikowanych w innych rozdziałach

Definicja

Syncytialny wirus oddechowy (RSV) stanowi jedną z głównych przyczyn ostrych infekcji dróg oddechowych zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. (...) U większości pacjentów infekcja RSV przebiega łagodnie, zwykle pod postacią nieżytu górnych dróg oddechowych. Szczególnie narażone na ciężki przebieg zakażenia są dzieci w pierwszym roku życia. Szacuje się, że w tej grupie wiekowej aż 40% pierwotnych infekcji kończy się zapaleniem oskrzelików. Dokładne dane pokazują, że w pierwszym roku życia 60-70% dzieci zostaje zakażonych RSV, a 2-3% tych zakażeń kończy się hospitalizacją. RSV jest główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności wśród dzieci w wieku <5 lat, szczególnie w krajach słabo i średnio rozwiniętych.

(...) w klimacie umiarkowanym większość zachorowań występuje zimą i wiosną. Zachorowalność i śmiertelność są znacznie wyższe w podgrupie pacjentów z czynnikami ryzyka, czyli wśród:

- *wcześnieaków*
- *pacjentów z chorobami serca, płuc, układu nerwowego i z niedoborami odporności.*

Zakażenia RSV w Polsce występują głównie w okresie od grudnia do kwietnia, jednak po wprowadzeniu działań zapobiegawczych w związku z pandemią SARS-CoV-2 sezonowość ta nie jest już tak przewidywalna (...).

W Polsce w sezonie 2022/2023 odnotowano 20 000 zakażeń RSV, z czego 70% dotyczyło dzieci w pierwszym roku życia. U zdecydowanej większości dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV nie stwierdzono żadnych czynników ryzyka.

Źródło: PTW 2024

Nie istnieje przyczynowe leczenie zakażenia RSV, postępowanie ogranicza się do leczenia objawowego oraz czujnej obserwacji pacjenta. Nasilenie się dolegliwości, szczególnie u najmłodszych dzieci, może wymagać leczenia w szpitalu.

Do zakażenia dochodzi głównie drogą kropelkową (przez kaszel, kichanie). (...) Zakaźność RSV jest duża. Szacuje się, że zakażony może zakażać średnio 3 osoby z otoczenia. (...) Przebycie zakażenia RSV nie daje trwałej odporności. Powtórne zakażenia u dzieci starszych mają zwykle łagodniejszy przebieg.

Choroba ma charakter samoograniczający się. Natomiast u niemowląt (nie tylko przedwcześnie urodzonych) zakażenie RSV jest jedną z głównych przyczyn hospitalizacji. (...) U niemowląt i dzieci do 2. roku życia najczęstszą postacią tego zakażenia jest zapalenie oskrzelików.

Źródło: Duszczyk 2023

Rokowanie

Śmiertelność w zapaleniu oskrzelików u dzieci leczonych szpitalnie wynosi około 1%. Dotyczy to dzieci zwłaszcza z niedorozwojem układu oddechowego (dysplazją oskrzelowo-płucną, ciężkimi wadami serca).

Źródło: Duszczyk 2023

U 50-60% dzieci hospitalizowanych z powodu RSV rozwija się później astma.

Źródło: ELF 2024

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego znajduje się w rozdziale 2 APD wnioskodawcy.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Opinie ekspertów

W ramach prac otrzymano trzy opinie eksperckie: od dr hab. n. med. Sylwii Kołtan – Konsultanta Krajowego w dziedzinie immunologii klinicznej, prof. dr hab. n. med. Ewy Helwich – Konsultanta Krajowego w dziedzinie neonatologii oraz prof. dr hab. n. med. Mirosława Wielgosia – Konsultanta Krajowego w dziedzinie perinatologii, w których oszacowano dane epidemiologiczne.

Liczba kobiet między 24. a 36. tygodniem ciąży w 2025 r. według otrzymanych opinii ekspertów wynosić będzie od 210 000 do 270 000, a liczba urodzeń żywych – od 225 000 do 270 000. Przewidywana wyszczepialność została wstępnie oceniona na 5-10%, przy czym eksperci odnotowali, że rzeczywista wyszczepialność może być niższa oraz że aktualna wyszczepialność kobiet w ciąży nie przekracza 2%. W 2 opiniach eksperci podkreślili znaczenie edukacji pacjentek oraz personelu medycznego dla osiągnięcia szacowanego poziomu wyszczepialności. Liczba noworodków i niemowląt od urodzenia do 6. miesiąca życia została oszacowana w otrzymanych opiniach na od 120 000 do 270 000 zarówno w przypadku 2025 r., jak i dla 2026 r. Liczba nowych zachorowań na choroby dolnych dróg oddechowych wywołane przez RSV w 2025 r. została oceniona na od 6 500 do 20 000, a w 2026 r. – od 5 800 do 30 000. Szacunkowy odsetek noworodków/niemowląt do 6. miesiąca życia, które zachorują na choroby dolnych dróg oddechowych wywołane przez RSV w przypadku dzieci kobiet niezaszczepionych wynosi według opinii ekspertów od 2,9% do 40%. W przypadku dzieci kobiet zaszczepionych w ciąży produktem Abrysvo w 2 opiniach eksperci wskazywali na wyniki badań określających skuteczność szczepienia na 81,8-91,1% w ciągu 90 dni po urodzeniu i 69,4-76,5% w ciągu 180 dni po urodzeniu, a w jednej opinii szacunkowy odsetek noworodków/niemowląt do 6. miesiąca życia, które zachorują na choroby dolnych dróg oddechowych wywołane przez RSV w tej populacji został oceniony na 12%. Eksperci byli zgodni co do tego, że zaszczepienie Abrysvo wpływa także na odporność kobiety w ciąży na zakażenie wirusem RS, natomiast w kwestii wpływu zaszczepienia kobiet w ciąży na liczbę zachorowań na choroby dolnych dróg oddechowych wywołane przez RSV u ich dzieci w okresie od 6. miesiąca życia opinie ekspertów były rozbieżne.

Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 4. Liczebność populacji wnioskowanej według otrzymanych opinii ekspertów klinicznych

Populacja	Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii
Liczba kobiet między 24 a 36 tygodniem ciąży w 2025 r.	Przy założeniu, że wskaźnik ciąży mnogich wynosi 2,6%, co oznacza, że rodzi się z nich ok. 15000 dzieci, zatem kobiet ciężarnych, które urodziły żywe dzieci w 2023 r. było ok. 255 000. Wg ostatnich trendów ta liczba obniża się z roku na rok o ok. 10%, co oznacza, że ciężarnych w 2024 r. będzie ok. 230 000, a w 2025 ok. 210 000 (źródło: dane GUS dotyczące urodzeń)	Nie mam danych	ok. 270 000 (źródło: dane GUS nt. liczby urodzeń + szacunek własny)
Liczba urodzeń żywych z ciąż wskazanych wyżej	2023 r. – 272 tys.; na rok 2024 r. szacuje się 250 tys. urodzeń, przy takim samym trendzie w roku 2025 urodzi się ok. 225 tys. dzieci (źródło: dane zaczerpnięte z GUS dotyczące urodzeń w roku 2023; szacunkowe dane na rok 2024 i 2025)	ok. 270 000 (źródło: GUS i szacunek własny)	ok. 270 000 (źródło: dane GUS nt. liczby urodzeń)
Odsetek osób, u których szczepionka Abrysvo byłaby stosowana po objęciu refundacją	Biorąc pod uwagę dramatycznie niską wyszczepialność ciężarnych w Polsce szacowanie, że będzie to ok. 10% populacji ciężarnych wydaje się optymistyczne (w całej populacji przeciwko grypie w 2022/2023 r. zaszczepiło się 3% osób, a w 2023/2024 – 5,5%) Obawiam się, że (...) wyszczepialność będzie raczej na poziomie 5-6%, jak w poprzednich latach. (źródło: brak wiarygodnych danych statystycznych powoduje, że można jedynie szacować odsetek osób szczepiących się w Polsce poza kalendarzem szczepień obowiązkowych np. na podstawie liczby sprzedanych szczepionek)	Aktualna wyszczepialność kobiet w ciąży nie przekracza 2%. (...) 10% zaszczepionych jest szacunkiem, jeśli edukacja zdrowotna kobiet będzie lepiej realizowana przez lekarzy położników i przez media. (źródło: GUS i szacunek własny)	5% Rzeczywista wyszczepialność może być niższa; aby temu zapobiec konieczna jest edukacja personelu medycznego oraz potencjalnych pacjentek w zakresie zagrożeń związanych z infekcjami RSV, obejmująca również szeroko zakrojone kampanie medialne. (źródło: dane GUS nt. liczby urodzeń + szacunek własny)
Liczba noworodków i niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia w 2025 r.	Jeśli chodzi tylko o dzieci urodzone w roku 2025, to w wieku od 0-6 mies. będzie taka sama liczba urodzeń, pomniejszona o dzieci zmarłe (współczynnik zgonów niemowląt w Polsce 3,9%) czyli ok. 224 tys. dzieci (źródło: Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP PZH - PIB Departament Przeciwepidemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic GIS)	ok. 120 000 (źródło: szacunek własny)	ok. 270 000 (źródło: PZH + szacunki własne)
Liczba nowych zachorowań na choroby dolnych dróg oddechowych wywołane przez RSV w ciągu roku w Polsce w 2025 r.	Dane statystyczne dotyczące zapadalności na RSV w Polsce prowadzone są od 2023 r. W sezonie 2022/2023 zachorowało 20 000 osób na infekcję wywołaną RSV, z czego 70% to dzieci < 1 roku życia (ok. 14000 osób). W okresie od stycznia do czerwca 2024 zapadalność u	(brak odpowiedzi)	ok. 20 000 (źródło: PZH + szacunki własne)

Populacja	Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii
	<p>dzieci < 2 r.ż. wynosiła 2903/100 000 osób, zatem wśród dzieci urodzonych w 2025 r. problem będzie dotyczył ok. 6500 dzieci, ale jesienią ponownie przewidywany jest wzrost zachorowań na RSV.</p> <p>(źródło: Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP PZH - PIB Departament Przeciwepidemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic GIS)</p>		
<p>Liczba noworodków i niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia w 2026 r.</p>	<p>Przy utrzymującym się ok. 10% spadku liczby urodzeń w roku liczba niemowląt w Polsce w roku 2026 wyniesie ok. 200 tys.</p> <p>(źródło: Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP PZH - PIB Departament Przeciwepidemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic GIS)</p>	<p>j.w.</p>	<p>ok. 270 000 (źródło: PZH + szacunki własne)</p>
<p>Liczba nowych zachorowań na choroby dolnych dróg oddechowych wywołane przez RSV w ciągu roku w Polsce w 2026 r.</p>	<p>Wg założeń jak wyżej: ok. 5800 dzieci (źródło: Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru NIZP PZH - PIB Departament Przeciwepidemiczny i Ochrony Sanitarnej Granic GIS)</p>	<p>(brak odpowiedzi)</p>	<p>ok. 30 000 (źródło: PZH + szacunki własne)</p>
<p>Szacunkowy odsetek noworodków/niemowląt do 6 miesiąca życia, które zachorują na choroby dolnych dróg oddechowych wywołane przez RSV: a) spośród dzieci kobiet niezaszczepionych w ciąży produktem Abrysvo, b) spośród dzieci kobiet zaszczepionych w ciąży produktem Abrysvo</p>	<p>a) W populacji dzieci kobiet niezaszczepionych zachoruje liczba dzieci zgodna z zapadalnością, podaną powyżej. [2903/100 000 osób (przyp. analityka)] b) Wg danych: Daily News 25/08/2023 – European Commission. European Health Union: Commission authorises first vaccine to protect infants from respiratory syncytial virus (RSV) infections. https://ec.europa.eu oraz FDA Approves First Vaccine for Pregnant Individuals to Prevent RSV in Infants. www.fda.gov Wynika z tego, że ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia RSV u dzieci kobiet zaszczepionych pomiędzy 32 a 36 Hbd zmniejsza się o 91,1% u dzieci do 3 mies. życia i 76,5% – do 6 mies. życia.</p>	<p>a) W Polsce w sezonie 2022-2023 zanotowano 20 tys. zakażeń RSV, z czego 70% dotyczy dzieci w 1. roku życia (system monitorowania infekcji obowiązuje od lutego 2023 r.). Szacowana liczba hospitalizacji w przeliczeniu na 1000 dzieci – 71,4 w wieku <2 miesiące, 36,5 w wieku 3-5 miesięcy (Pediatr. po dyplomie, 2024, 28, 4). b) Skuteczność szczepionki oceniono w badaniu klinicznym III fazy: 3682 matki otrzymały szczepionkę, 3676 matki otrzymały placebo. Skuteczność szczepionki u dzieci oceniono na 81,8% w ciąży 90 dni po urodzeniu i 69,4% w ciąży 180 dni po urodzeniu (N Engl J Med. 2023, 388, 16, 1451).</p>	<p>a) Około 40%. b) Około 12%.</p>
<p>Czy zaszczepienie Abrysvo kobiety w ciąży wpływa także na jej odporność na zakażenie wirusem RS?</p>	<p>Oczywiście. Przeciwciała wyprodukowane przez matkę chronią ją oraz jej dziecko. Aczkolwiek ważniejszy wydaje się fakt zabezpieczenia dziecka na okres po narodzinach.</p>	<p>Tak, zaszczepienie Abrysvo kobiety w ciąży wpływa także na jej odporność własną na zakażenie wirusem RS.</p>	<p>Tak, zaszczepienie Abrysvo kobiety w ciąży wpływa także na jej odporność na zakażenie wirusem RSV, chociaż należy podkreślić, iż głównym celem szczepienia jest ochrona noworodka i dziecka w pierwszych 6 miesiącach życia.</p>

Populacja	Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii
<p>Czy zaszczepienie kobiet w ciąży szczepionką Abryso będzie miało wpływ na liczbę zachorowań na choroby dolnych dróg oddechowych wywołane przez RSV u ich dzieci w okresie <u>od 6</u> miesiąca życia?</p>	<p><i>Tak. Przede wszystkim na zachorowania o ciężkim przebiegu. Wg badań Mazeja i wsp. opublikowanych w czasopiśmie Viruses, 2024, 16, 704 pt. „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” ryzyko hospitalizacji wynosiło w przeliczeniu na 1000 osób: w sezonie 2022/2023 wynosiło 44,9 dla dzieci w wieku <1 miesiąca życia; 94,9 dla dzieci w wieku 2-3 miesięcy; 61,6 dla dzieci w wieku 4-6 miesięcy oraz 27,6 dla dzieci w wieku 7-12 miesięcy.</i></p> <p><i>Redukcja tego ryzyka o 91% do 3 mies. życia i 76,5% do 6 mies. życia przyniesie radykalną redukcję liczby hospitalizacji w tej grupie dzieci, a to zaowocuje konkretnymi oszczędnościami w systemie opieki medycznej. Co najważniejsze – korzyść odniosą najmłodsze dzieci: unikną stresu związanego z chorobą i hospitalizacją, jak również z ewentualnymi powikłaniami, które mogą być konsekwencją ciężkiego zakażenia.</i></p> <p><i>Problemem w Polsce będzie jednak przekonanie lekarzy ginekologów i położników, opiekujących się ciężarnymi oraz samych ciężarnych do szczepień. Obawiam się, że odsetek szczepiących się ciężarnych będzie dramatycznie niski. Z tym problemem mamy do czynienia w przypadku szczepień przeciwko grypie i krztuścowi. Nie ma dokładnych danych ile kobiet ciężarnych stosuje się do rekomendacji dotyczących szczepień, jednak skoro przeciwko grypie szczepi się zaledwie 3-5,5% populacji ogólnej, to odsetek ciężarnych jest moim zdaniem jeszcze mniejszy. Wszak wiedza powszechna, niestety głoszona także przez niektórych lekarzy w Polsce głosi, że szczepienia w ciąży szkodzą, co jest oczywiście niezgodne z wiedzą opartą na faktach.</i></p> <p><i>Dlatego uważam, że należy wprowadzić refundację szczepienia dla ciężarnych, które zechcą się zaszczepić przeciwko RSV dla swoich dzieci!</i></p>	<p><i>Należy sadzić, że nie ze względu na krótszy okres półtrwania.</i></p>	<p><i>Szczepionka Abryso zmniejsza ryzyko zachorowań na choroby dolnych dróg oddechowych wywołane przez RSV u dzieci do ok. 6 miesiąca życia. Po tym okresie również może zmniejszać to ryzyko, ale brak jest obecnie badań, które pozwalałyby w sposób wiarygodny ocenić jej skuteczność.</i></p>

Dane NFZ

Dane NFZ dotyczące liczebności pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współwystępującym zapalenie płuc wywołane wirusem RS (ICD-10: J12.1), ostre zapalenie oskrzeli wywołane przez wirus RS (ICD-10: J20.5), ostre zapalenie oskrzelików wywołane wirusem RS (ICD-10: J21.0) lub wirusy RSV jako przyczyna chorób sklasyfikowanych w innych rozdziałach (ICD-10: B97.4), a także liczbę pacjentów, u których zrefundowano substancję czynną palivizumabum w ramach programu lekowego B.40² w okresie od 2020 r. do 2023 r. przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Liczba pacjentów z rozpoznaniem zapalenie płuc wywołane wirusem RS (ICD-10 J12.1), ostre zapalenie oskrzeli wywołane przez wirus RS (ICD-10 J20.5), ostre zapalenie oskrzelików wywołane wirusem RS (ICD-10: J21.0), wirusy RSV jako przyczyna chorób sklasyfikowanych w innych rozdziałach (ICD-10: B97.4) oraz liczba pacjentów, u których zrefundowano substancję czynną palivizumabum w ramach programu lekowego (PL) B.40 w okresie 2020 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery id)		2020	2021	2022	2023	
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: J12.1	≤ 1 lat	3826	6990	5253	5607	
	> 1 lat	662	2023	1700	2891	
	Ogółem	4485	9013	6949	8490	
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: J20.5	≤ 1 lat	1363	2506	1985	4820	
	> 1 lat	309	1137	1190	6229	
	Ogółem	1672	3641	3172	11037	
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: J21.0	≤ 1 lat	3874	8250	6375	1003	
	> 1 lat	268	898	874	3051	
	Ogółem	4141	9147	7249	11782	
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: B97.4	≤ 1 lat	141	582	719	5061	
	> 1 lat	85	308	658	11682	
	Ogółem	226	890	1377	16732	
U których sprawozdano co najmniej jeden z ww. kodów	≤ 1 lat	8564	16976	13198	21295	
	> 1 lat	1252	4190	4209	22620	
	Ogółem	9812	21163	17398	43854	
Leczeni w ramach PL B.40	Palivizumabum - inj. 1 mg (kod: 5.08.09.0000048)	≤ 1 lat	6412	6098	5715	5959
		> 1 lat	0	0	0	77
		Ogółem	6412	6098	5715	5975

W poniższej tabeli przedstawiono dane NFZ dotyczące liczebności pacjentów uczestniczących w programie lekowym B.40 od stycznia 2022 r. do czerwca 2024 r. (dane za czerwiec niepełne) według grup wiekowych.

Tabela 6. Liczba unikalnych pacjentów uczestniczących w programie lekowym B.40 od stycznia 2022 r. do czerwca 2024 r. (dane za czerwiec niepełne) według grup wiekowych (źródło: baza SWIAD)

Wiek pacjenta	2022	2023	2024 (I-VI)*	Łącznie (2022-VI 2024)*
do 6 mies.	4 024	4 057	1 842	8 274
7-12 mies.	2 564	2 726	1 629	5 229
13-24 mies.	218	1 005	673	1 373
powyżej 24 mies.	0	88	73	140
Suma końcowa	5 717	5 979	3 802	10 480

² Do lutego 2023 r. włącznie program B.40 nosił nazwę „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD 10 P 07.2, P 07.3, P 27.1)”. Od marca 2023 r. poszerzono listę rozpoznań kwalifikujących się do udziału w programie i nastąpiła zmiana nazwy programu na następujący: „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24)”.

* dane za czerwiec 2024 r. są niepełne

W poniższej tabeli przedstawiono liczbę pacjentów, którzy uczestniczyli w programie lekowym B.40 od stycznia 2022 r. do czerwca 2024 r. (dane za czerwiec są niepełne), pogrupowanych według informacji, w jakim wieku i w którym roku kalendarzowym rozpoczęli stosowanie paliwizumabu.

Tabela 7. Pacjenci uczestniczący w programie lekowym B.40 od stycznia 2022 r. do czerwca 2024 r. (dane za czerwiec są niepełne) według wieku i roku kalendarzowego, w których rozpoczęli stosowanie paliwizumabu (źródło: baza SWIAD)

Pierwsze podanie paliwizumabu (wiek pacjenta i rok kalendarzowy)	2021	2022	2023	2024	Razem
do 6 mies.	1 991	3 059	3 196	983	9 229
7-12 mies.	392	346	357	24	1 119
13-24 mies.	2	4	117	8	131
powyżej 24 mies.	0	0	1	0	1
Suma końcowa	2 385	3 409	3 671	1 015	10 480

W ramach prac pozyskano również dane z bazy CEZ za okres od stycznia 2022 r. do początku października 2024 r. dotyczące zrealizowanych recept na produkty lecznicze Abrysvo, Synagis (paliwizumab) i Beyfortus (nirsewimab). Dla pacjentów w wieku od 0 do 1 lat zrealizowano w tym okresie tylko recepty pełnopłatne na lek Synagis – szczegóły dotyczące liczby unikalnych pacjentów przedstawia tabela poniżej.

Tabela 8. Liczby unikalnych pacjentów w wieku 0-1 lat, dla których zrealizowano recepty na Abrysvo, Synagis lub Beyfortus w okresie od stycznia 2022 r. do początku października 2024 r. (źródło: baza CEZ)

Wiek pacjenta (lata)	Nazwa leku, poziom odpłatności	Liczba unikalnych pacjentów			
		2022	2023	2024 (I-X)*	Łącznie (2022-X 2024)*
0	Synagis (paliwizumab), pełnopłatny	32	22	11	49
1	Synagis (paliwizumab), pełnopłatny	13	5	6	19
Suma końcowa	Synagis (paliwizumab), pełnopłatny	41	27	15	62

* dane za październik 2024 r. – niepełne

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Polskie Towarzystwo Wakcynologii (PTW), <https://ptwakc.org.pl>
- Polskie Towarzystwo Pediatryczne (PTP), <https://ptp.edu.pl/>
- Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), <https://www.who.int>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC), <https://www.cdc.gov>
- American College of Obstetricians and Gynecologists (ACOG), <https://www.acog.org>
- Advisory Committee of Immunization Practices (ACIP), <https://www.cdc.gov>
- American Academy of Pediatrics (AAP), <https://www.aap.org>
- National Perinatal Association (NPA), <https://www.nationalperinatal.org/>
- Belgian Society of Paediatrics (BSP), <https://belgjpaediatrics.com>
- Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz (BMASGK), <https://www.sozialministerium.at>
- Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie (DGPI), <https://dgpi.de>
- Ministerstwo Zdrowia (MZ), <https://www.gov.pl>

Korzystano również z wyszukiwarki Google.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 10.10.2024 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych od daty rejestracji ocenianej interwencji, to jest do wytycznych opublikowanych od 2023 roku. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 9. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTW, 2024 (Polska)	<p>Rekomendacje dotyczące profilaktyki biernej zakażenia syncytialnym wirusem oddechowym (RSV) w populacji niemowląt w sezonie 2024/2025</p> <p>Zalecenia ogólne:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Zaleca się bierne uodpornienie nirsewimabem wszystkich niemowląt w pierwszym roku życia, niezależnie od obecności chorób współistniejących, rozpoczynających swój pierwszy sezon zakażenia RSV, traktując priorytetowo dzieci wysokiego ryzyka występowania choroby wywołanej przez RSV i niemowlęta <6 miesiąca życia. Dzieci urodzone we wrześniu i kolejnych miesiącach sezonu zakażeń RSV optymalnie powinny otrzymać preparat przed opuszczeniem szpitala/oddziału porodowego, a niemowlęta urodzone przed wrześniem danego roku u pediatry lub lekarza rodzinnego.</i> • <i>Profilaktyka jest wskazana również u dzieci w wieku 1-2 lat w drugim sezonie zakażenia RSV w przypadku występowania czynników ryzyka ciężkiego przebiegu infekcji. Zaleca się, aby otrzymały one preparat u pediatry lub lekarza rodzinnego.</i> • <i>W przypadku dostępności nirsewimabu zaleca się, aby został on podany zamiast paliwizumabu niemowlętom z grupy wysokiego ryzyka występowania choroby wywołanej przez RSV, które obecnie kwalifikują się do otrzymania paliwizumabu.</i> • <i>Zaleca się szczepienia przeciwko RSV, grypie i krztuścowi każdej kobiecie w ciąży. Szczepienie matki nie powinno być powodem wykluczenia dziecka z profilaktyki biernej za pomocą nirsewimabu.</i> • <i>Nirsewimab można podawać jednocześnie z rutynowymi szczepionkami pediatrycznymi.</i> • <i>Szczepionkę przeciwko RSV zgodnie zapisami w ChPL można zastosować u ciężarnej w okresie od 24 do 36 tygodnia ciąży. Z uwagi na potencjalne większe korzyści i lepszy profil bezpieczeństwa zaleca się jednak wykonanie tego szczepienia między 32 a 36 tygodniem ciąży, krótko przed rozpoczęciem lub w trakcie sezonu epidemicznego RSV.</i>
PTP, 2024 (Polska)	<p>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego:</p> <p>Rekomendacja 1:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>podawanie paliwizumabu niemowlętom w pierwszym i drugim sezonie zgodnie z aktualnym programem lekowym B.40.</i> 2. <i>kontynuowanie programu lekowego paliwizumabem powinno być uzależnione od decyzji rodziców oraz analiz farmakoekonomicznych (paliwizumab czy nirsewimab).</i> <p>Rekomendacja 2:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Rekomendujemy szczepienia matek celem ochrony dziecka pojedynczą dawką szczepionki przeciwko RSV w 32.-36. tygodniu ciąży (ACIP), a w szczególnych przypadkach już od 28. tygodnia ciąży, co jest zgodne z ChPL. Nie zalecamy podawania szczepionki poniżej 28. tygodnia ciąży.</i> 2. <i>Szczepienia zalecamy kobietom, u których spodziewany jest poród między początkiem września a końcem marca.</i> 3. <i>Szczepionka przeciwko RSV chroni przed zakażeniem wirusem RS po około 2 tygodniach od szczepienia.</i> 4. <i>Rekomendujemy, aby szczepionka Abrysvo była w programie szczepień zalecanych dla kobiet w ciąży i w pełni refundowana.</i> <p>Rekomendacja 3:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>(...) Profilaktyka RSV przez uodpornienie bierne za pomocą jednokrotnego podania nirsewimabu może znacznie zmniejszyć częstość występowania ciężkiego przebiegu choroby wywołanej RSV, a nawet zgonu. Włączenie do profilaktyki nirsewimabu pozwoli na zmniejszenie obciążenia oddziałów pediatrycznych i zmniejszenie liczby wizyt ambulatoryjnych w okresie dużego sezonowego obciążenia chorobą wywołaną RSV u niemowląt i małych dzieci.</i> 2. <i>Nirsewimab podaje się w pojedynczej dawce (...)</i> 3. <i>Nirsewimab rekomendujemy wszystkim noworodkom i niemowlętom poniżej 12. miesiąca życia:</i> <ol style="list-style-type: none"> a) <i>noworodki urodzone w czasie sezonu RSV od października do marca nirsewimab powinny otrzymać w 1. miesiącu życia, najlepiej podczas hospitalizacji w oddziale noworodkowym. Noworodki dłużej hospitalizowane nirsewimab powinny otrzymać podczas pobytu w szpitalu, krótko przed wypisem (...),</i> b) <i>niemowlęta urodzone od kwietnia do września nirsewimab powinny otrzymać przed rozpoczęciem sezonu RSV (wrzesień – listopad), a więc w zależności od miesiąca urodzenia między 2. a 6. miesiącem życia,</i> c) <i>dodatkowo drugą dawkę nirsewimabu rekomendujemy niemowlętom w wieku poniżej 24 miesięcy, które rozpoczynają drugi sezon RSV, urodzonym poniżej 33. tygodnia ciąży, niemowlętom z przewlekłymi wrodzonymi lub nabytymi chorobami związanymi z wysokim ryzykiem ciężkiej choroby związanej z RSV (...).</i> 4. <i>Niemowlęta urodzone w sezonie RSV, których matki otrzymały szczepionkę Abrysvo w czasie ciąży, powinny być uważane za chronione. Podanie nirsewimabu należy zatem rozważyć tylko w bardzo szczególnych sytuacjach, w których istnieje ryzyko nieskutecznego przełożysłkowego transferu</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>przeciwciał (Abrysvo podany mniej niż 14 dni przed porodem, poród < 37 tygodni trwania ciąży, immunosupresja u matki, w tym zakażenie HIV z wirusową, ryzyko utraty odporności humoralnej) (...).</p> <p>5. Profilaktykę RSV za pomocą nirsewimabu w grupie niemowląt urodzonych poza sezonem można zintegrować z kalendarzem szczepień. Nirsewimab można podawać ze szczepieniami obowiązkowymi i zalecanymi (...).</p> <p>6. Informacje na temat zaleceń dotyczących profilaktyki RSV u noworodków i niemowląt powinny być przekazywane przyszłym rodzicom już podczas ciąży, przed porodem przez ginekologów/położników, położne, a także przez neonatologów, pediatrów, lekarzy medycyny rodzinnej.</p>
WHO, 2024 (Świat)	<p>Rekomendacje dotyczące profilaktyki RSV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dla krajów decydujących się na stosowanie szczepionki matczynej w celu zapobiegania ciężkim chorobom RSV u niemowląt, SAGE zaleca podanie jednej dawki szczepionki w trzecim trymestrze ciąży, zgodnie z lokalnym kontekstem (trzeci trymestr zaczyna się od 28. tygodnia ciąży w większości przypadków). • Decyzje dotyczące włączenia szczepień matczynych i/lub długodziałających przeciwciał monoklonalnych do programów immunizacyjnych powinny uwzględniać koszty, finansowanie, dostępność, przewidywaną pokrycie oraz wykonalność wdrożenia w istniejącym systemie zdrowotnym. • SAGE podkreśliła znaczenie nadzoru prowadzonego przez producentów po wprowadzeniu na rynek. • SAGE również wyraziła zaniepokojenie ograniczoną dostępnością i wysokimi kosztami przeciwciała monoklonalnego, co poważnie ograniczy globalny dostęp i równość.
ACOG, 2024 (USA)	<p>Wytyczne dotyczące stosowania szczepionki przeciwko wirusowi syncytialnemu oddechowemu (RSV) w czasie ciąży w celu zapobiegania zakażeniom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez RSV u niemowląt:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się pojedynczą dawkę szczepionki przeciwko RSV firmy Pfizer Abrysvo w ramach sezonowego podania, kobietom w ciąży między 32 0/7 a 36 6/7 tygodniem ciąży, które kwalifikują się do szczepienia i nie mają zaplanowanego porodu w ciągu 2 tygodni, w celu zapobiegania zakażeniom RSV u niemowląt. • W większości stanów kontynentalnych USA kobiety w ciąży będą mogły otrzymać szczepionkę przeciwko RSV od września 2024 do stycznia 2025 r. Dotyczy to kobiet, które nie otrzymały szczepionki w sezonie 2023–2024 i które nie planują szczepienia niemowlęcia nirsewimabem (...). • Obecnie nie zaleca się, aby kobiety w ciąży, które otrzymały szczepionkę RSV w sezonie 2023–2024, przyjmowały dodatkową dawkę w kolejnej ciąży. Noworodki kobiet zaszczepionych w poprzedniej ciąży powinny otrzymać nirsewimabu w sezonie zachorowań RSV 2024–2025 • Lekarze powinni informować pacjentki o szczepionce przeciwko RSV oraz o terapii z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych nirsewimab jako bezpiecznych i skutecznych metodach zapobiegania chorobie wywołanej przez RSV u niemowląt. Przy podejmowaniu decyzji o podaniu szczepionki przeciwko RSV lub wyborze podania nirsewimabu niemowlęciu po porodzie powinny być brane pod uwagę preferencje pacjentek (...). • Szczepionka przeciwko RSV może być bezpiecznie podawana jednocześnie z innymi szczepionkami zalecanymi w czasie ciąży. • Istotne jest, aby lekarze dokumentowali przyjęcie lub odmowę szczepienia przeciwko RSV w dokumentacji medycznej pacjentki. • Jediną szczepionką RSV zatwierdzoną do stosowania w czasie ciąży jest bivalentna szczepionka RSVpreF firmy Pfizer, Abrysvo. • Szczepionki, które nie są zatwierdzone do stosowania w ciąży, to szczepionka RSV firmy GSK, Arexvy, oraz szczepionka RSV firmy Moderna, MRESVIA. • Większość noworodków i niemowląt nie będzie potrzebowała zarówno szczepienia matki, jak i podawania przeciwciał monoklonalnych. Ponieważ jednak najwcześniejszy czas szczepienia wynosi 32 0/7 tygodni, a do rozwoju i przeniesienia przeciwciał matczynych przez łożysko w celu ochrony niemowlęcia potrzeba co najmniej 14 dni od momentu szczepienia matki, niemowlęta urodzone w okresie krótszym niż 14 dni po otrzymaniu szczepionki powinny otrzymywać nirsewimab niezależnie od statusu szczepienia matki.
ACIP, CDC, 2023 (USA)	<p>Zalecenia dotyczące zapobiegania chorobie RSV u niemowląt i dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się jedną dawkę szczepionki przeciwko RSV Abrysvo w ramach sezonowego podania (od września do stycznia w większości kontynentalnych Stanów Zjednoczonych) kobietom w ciąży między 32 0/7 a 36 6/7 tygodniem ciąży, które kwalifikują się do szczepienia i nie mają zaplanowanego porodu w ciągu 2 tygodni, w celu zapobiegania zakażeniom RSV u niemowląt <6 miesiąca życia. • Większość niemowląt nie wymaga stosowania obu metod zapobiegania ciężkim chorobom o etiologii RSV, tzn. szczepienia matki między 32. a 36. tygodniem ciąży preparatem RSVpreF i podania nirsewimabu dziecku w wieku <8 miesięcy, jeżeli urodziło się w trakcie sezonu zakażeń RSV lub jest przed pierwszym dla niego sezonem zakażeń RSV.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • <i>Lekarz sprawujący opiekę medyczną nad ciężarną powinien przedyskutować z nią wady i zalety każdej z dostępnych metod zapobiegania ciężkiej chorobie wywołanej RSV u niemowlęcia i wspólnie z pacjentką, uwzględniając również jej preferencje, wybrać optymalną metodę.</i> • <i>Nirsewimab zaleca się podać niemowlętom w wieku <8 miesięcy urodzonym w trakcie sezonu zakażeń RSV lub które są przed pierwszym dla nich sezonem zakażeń, jeżeli:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>matka nie była szczepiona przeciwko RSV w okresie ciąży lub jej status szczepienia jest nieznanym,</i> • <i>niemowlę urodziło się <14 dni po podaniu szczepionki matce w okresie ciąży (wytworzenie swoistych przeciwciał i przelożyskowy transport może zająć ≥14 dni); zalecenie to dotyczy wszystkich niemowląt urodzonych <34. tygodnia ciąży.</i> • <i>Nirsewimab można rozważyć u niemowląt urodzonych ≥14 dni po podaniu szczepionki matce w okresie ciąży, jeżeli w opinii lekarza istnieją korzyści z takiego postępowania. Dotyczy to m.in. sytuacji, w których:</i> <ul style="list-style-type: none"> • <i>istnieje ryzyko słabszej odpowiedzi immunologicznej matki na szczepionkę (np. z powodu niedoboru odporności) lub ograniczonego transportu swoistych przeciwciał przez łożysko (np. u ciężarnych zakażonych HIV), istnieje ryzyko utraty matczynych przeciwciał u niemowlęcia (np. w wyniku zastosowania u niemowlęcia krążenia pozaustrojowego lub pozaustrojowej oksygenacji krwi),</i> • <i>niemowlę należy do grupy dużego ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia RSV (np. ma hemodynamicznie istotną wrodzoną wadę serca lub po wypisie z oddziału intensywnej terapii wymaga leczenia tlenem w domu [niemowlętom w wieku 8–19 mies. z grupy ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia RSV przed drugim sezonem zakażeń zaleca się podać nirsewimab niezależnie od statusu szczepienia matki]).</i>
AAP, 2024 (USA)	<p>Zalecenia dotyczące zapobiegania chorobie RSV u niemowląt i dzieci:</p> <p>Wskazania do podania nirsewimabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Nirsewimab nie jest potrzebny dla większości niemowląt w wieku <8 miesięcy, których matka w ciąży otrzymała szczepionkę RSVpreF ≥14 dni przed porodem.</i> • <i>Nirsewimab może być rozważany u niemowląt: urodzonych <14 dni po podaniu szczepionki matce w okresie ciąży, urodzonych przez kobietę w ciąży, która mogła nie wytworzyć odpowiedniej odpowiedzi immunologicznej na szczepienie (np. osoby z chorobami immunosupresyjnymi) lub które mają schorzenia związane ze zmniejszonym transferem przeciwciał przez łożysko (np. osoby żyjące z HIV), z znacząco zwiększonym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby RSV (np. hemodynamicznie istotna wrodzona wada serca lub przyjęcie na oddział intensywnej terapii wymagające tlenoterapii przy wypisie ze szpitala).</i> <p>Wskazania do podania paliwizumabu:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <i>Niemowlęta i dzieci w wieku od 8 do 19 miesięcy z ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby RSV i wchodzi w swój drugi sezon RSV</i> • <i>Niemowlęta i dzieci z przewlekłą chorobą płuc związaną z wcześniactwem, które wymagały wsparcia medycznego (takiego jak terapia kortykosteroidowa, terapia diuretykami lub tlenoterapia) w jakimkolwiek momencie w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem drugiego sezonu RSV.</i> • <i>Niemowlęta i dzieci z osłabioną odpornością</i> • <i>Niemowlęta i dzieci z mukowiscydozą, które mają objawy ciężkiej choroby płuc (np. wcześniejsza hospitalizacja z powodu zaostrzenia w pierwszym roku życia lub nieprawidłowości w obrazowaniu klatki piersiowej, które utrzymują się w czasie stabilnym) lub mają wskaźnik masy ciała do długości poniżej 10. percentyla.</i> • <i>Dzieci rasy indiańskiej i rdzennych mieszkańców Alaski.</i> <p><i>Jeśli nirsewimab nie jest dostępny lub jego podanie jest niepraktyczne, niemowlęta z wysokim ryzykiem, którym zaleca się przyjęcie paliwizumabu w pierwszym lub drugim roku życia, powinny otrzymać paliwizumab, jak wcześniej zalecano, aż nirsewimab będzie dostępny. Niemowlęta z wysokim ryzykiem, których rodzic w ciąży otrzymał zalecaną szczepionkę przeciw RSV ≥14 dni przed porodem, nie muszą otrzymywać paliwizumabu, z wyjątkiem rzadkich okoliczności opisanych powyżej. Oto rozważania dotyczące podawania paliwizumabu w porównaniu do nirsewimabu dla niemowląt z wysokim ryzykiem w tym samym sezonie RSV:</i></p> <ol style="list-style-type: none"> 1. <i>Jeśli nirsewimab zostanie podany, paliwizumab nie powinien być podawany w tym samym sezonie.</i> 2. <i>Jeśli paliwizumab został podany początkowo w sezonie i podano <5 dawek, niemowlę powinno otrzymać 1 dawkę nirsewimabu. Nie należy podawać dalszego paliwizumabu. Nie ma minimalnego odstępu między ostatnią dawką paliwizumabu a dawką nirsewimabu. Ponieważ ochrona przed paliwizumabem słabnie po 30 dniach, nirsewimab powinien być podany nie później niż 30 dni po ostatniej dawce paliwizumabu, gdy to możliwe.</i> 3. <i>Jeśli paliwizumab był podany w sezonie 1 i dziecko kwalifikuje się do profilaktyki RSV w sezonie 2, powinno otrzymać nirsewimab w sezonie 2, jeśli jest dostępny. Jeśli nirsewimab nie jest dostępny, powinien zostać podany paliwizumab, jak wcześniej zalecano.</i> 4. <i>Jeśli dostępność nirsewimabu jest ograniczona, a pacjent nie kwalifikuje się do paliwizumabu, nirsewimab powinien być priorytetowo traktowany w celu ochrony niemowląt i dzieci z najwyższym ryzykiem ciężkiego przebiegu choroby RSV, kierując się następującymi zasadami: najpierw według</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	warunków wysokiego ryzyka, a następnie według wieku, priorytetowo traktując najmłodsze niemowlęta.
NPA, 2024 (USA)	<p>Wskazania do profilaktyki RSV:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wszystkie niemowlęta, których matki nie otrzymały szczepienia i które nie mają innych przeciwwskazań do podania paliwizumabu lub nirsewimabu 2. Niemowlęta z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD) lub przewlekłą chorobą płuc (CLD) profilaktyka przy użyciu paliwizumabu lub nirsewimabu. 3. Niemowlęta urodzone w 32. tygodniu ciąży lub wcześniej, które nie mają CLD/BPD. Szczepienie matek zazwyczaj odbywa się po tym okresie i nie powinno być czynnikiem decydującym w kierowaniu profilaktyką noworodka: <ul style="list-style-type: none"> • Urodzeni przed < 28 0/7 tyg. ciąży, <ul style="list-style-type: none"> ○ wiek: mniej niż 12 miesięcy na początku sezonu RSV – nirsewimab raz lub paliwizumab co miesiąc w trakcie sezonu RSV • Urodzeni w 28 0/7-32 0/7 tyg. ciąży <ul style="list-style-type: none"> ○ wiek: mniej niż 12 miesięcy na początku sezonu RSV – nirsewimab raz ○ wiek: mniej niż 6 miesięcy na początku sezonu RSV – paliwizumab co miesiąc w trakcie sezonu RSV 4. Niemowlęta urodzone w późnym okresie przedwczesnym (34 0/7 - 36 6/7 tygodnia ciąży) mogą zasługiwać na szczególne rozważenie. Jednak profilaktyka za pomocą paliwizumabu dla niemowląt urodzonych w okresie 32 1/7 - 35 6/7 tygodnia ciąży powinna być zarezerwowana dla tych niemowląt, które mają dodatkowe czynniki ryzyka zwiększające narażenie na RSV lub ciężkość choroby RSV. Te niemowlęta kwalifikują się do nirsewimabu przez okres do 12 miesięcy: <ul style="list-style-type: none"> • Urodzeni w 32 1/7-35 6/7 tyg. ciąży: <ul style="list-style-type: none"> ○ wiek: mniej niż 12 miesięcy na początku sezonu RSV – nirsewimab raz ○ wiek: mniej niż 6 miesięcy na początku sezonu RSV z istotnymi czynnikami ryzyka – paliwizumab co miesiąc w trakcie sezonu RSV • Urodzeni w 36 tyg. ciąży lub więcej, bez innych czynników ryzyka; <ul style="list-style-type: none"> ○ wiek: mniej niż 12 miesięcy na początku sezonu RSV – Matczyna RSVpreF (pierwszy sezon) lub nirsewimab raz 5. Niemowlęta z przewlekłą chorobą płuc i wrodzonymi wadami serca. <ul style="list-style-type: none"> • Przewlekła choroba płuc wymagająca leczenia medycznego; <ul style="list-style-type: none"> ○ wiek: mniej niż 24 miesiące na początku sezonu RSV – Matczyna RSVpreF (pierwszy sezon) lub nirsewimab raz lub paliwizumab co miesiąc w trakcie sezonu RSV • Wrodzona choroba serca z dużym ryzykiem krytycznych zaburzeń hemodynamicznych <ul style="list-style-type: none"> ○ wiek: mniej niż 24 miesiące na początku sezonu RSV, chyba że uzyskano zwolnienie kardiologiczne - RSVpreF (pierwszy sezon) lub nirsewimab raz lub paliwizumab co miesiąc w trakcie sezonu RSV 6. Obszary, w których wskazana jest indywidualna ocena kwalifikacji do szczepienia: <ul style="list-style-type: none"> • Choroby neuromięśniowe wpływające na funkcję oddechową; <ul style="list-style-type: none"> ○ wiek: niej niż 24 miesiące na początku sezonu RSV - RSVpreF (pierwszy sezon) lub nirsewimab raz lub paliwizumab co miesiąc w trakcie sezonu RSV • Wrodzone nieprawidłowości dróg oddechowych (np. wrodzona przepuklina przeponowa) <ul style="list-style-type: none"> ○ wiek: mniej niż 24 miesiące na początku sezonu RSV - RSVpreF (pierwszy sezon) lub nirsewimab raz lub paliwizumab co miesiąc w trakcie sezonu RSV • Zaburzenia immunologiczne (np. HIV, SCID, zespół DiGeorge'a, niedobór IgA, hipergammaglobulinemia) <ul style="list-style-type: none"> ○ wiek: mniej niż 24 miesiące na początku sezonu RSV, chyba że uzyskano zwolnienie w zakresie chorób zakaźnych lub immunologii - RSVpreF (pierwszy sezon) lub nirsewimab raz lub paliwizumab co miesiąc w trakcie sezonu RSV • Mukowiscydoza, pierwotna dyskineza rzęsek lub inne rzadkie choroby płuc prowadzące do przewlekłej niewydolności oddechowej; <ul style="list-style-type: none"> ○ wiek: mniej niż 24 miesiące na początku sezonu RSV; zalecana konsultacja z pediatrycznym pulmonologiem - RSVpreF (pierwszy sezon) lub nirsewimab raz lub paliwizumab co miesiąc w trakcie sezonu RSV
BSP, 2024 (Belgia)	<p>Strategie zapobiegania ciężkim infekcjom wirusa syncytialnego oddechowego (RSV) u niemowląt: opinia belgijskich ekspertów:</p> <p><u>Immunizacja pasywna nirsewimabem:</u> dla noworodków w oddziale położniczym/novorodkowym przed wypisem lub podczas wizyty kontrolnej w pediatrii w pierwszym tygodniu życia w sezonie epidemicznym od października do marca.</p> <p><u>Pasywna immunizacja noworodków poprzez szczepienie matek w ciąży szczepionką Abrysvo, pomiędzy 28 a 32 tygodniem ciąży, jeśli poród jest planowany między początkiem września a końcem marca.</u></p> <p><u>Podanie nirsewimabu noworodkom urodzonym przez zaszczepione matki można rozważyć:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • Dla niemowląt z wysokim ryzykiem ciężkiej choroby RSV, urodzonych przez matki zaszczepione pod koniec sezonu (między styczniem a marcem). • Dla wszystkich dzieci urodzonych w ciągu 2 tygodni po podaniu matce szczepionki RSVpreF.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • Dla niemowląt, u których istnieje ryzyko utraty matczynych przeciwciał u niemowlęcia (np. w wyniku zastosowania u niemowlęcia krążenia pozaustrojowego lub pozaustrojowej oksygenacji krwi), • Gdy istnieje ryzyko niewłaściwej odpowiedzi immunologicznej na szczepienie lub z obniżonego transferu przeciwciał przez łożysko.
<p>BMASGK, 2024 (Austria)</p>	<p>Plan szczepień w Austrii 2024/2025; RSV, zalecenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> • (...) szczepionka Abrysvo, która jest zatwierdzona do pasywnej ochrony noworodków poprzez szczepienie kobiet w ciąży (24.–36. tydzień ciąży), co pozwala na przeniesienie ochronnych przeciwciał na dziecko. Kobiety w ciąży mogą, na życzenie, zostać zaszczepione Abrysvo jednorazowo, jeśli termin porodu przypada między wrześniem a marcem. Szczepienie powinno być wykonane na 4 do 6 tygodni przed terminem porodu (zwykle w 32. do 36. tygodniu ciąży, chyba że przewiduje się wcześniejszy poród). Odstęp między szczepieniem przeciwko krztuścowi a szczepieniem Abrysvo powinien wynosić 2 tygodnie. Noworodki, których matki były szczepione przeciw RSV na 4 tygodnie (min. 2 tygodnie) przed porodem, nie potrzebują dodatkowej pasywnej immunizacji. • Dzieci, których matki były szczepione mniej niż 2 tygodnie przed porodem, powinny otrzymać pasywną immunizację. • U dzieci z grupy ryzyka (wcześniaki) należy przeprowadzić pasywną immunizację, niezależnie od tego, czy matka była szczepiona przeciw RSV w czasie ciąży. • U dzieci z grupy ryzyka w wieku do 24 miesięcy, które nie otrzymały jeszcze pasywnej immunizacji i wciąż są narażone na ciężką chorobę RSV w swoim drugim sezonie RSV. • <i>Nirsewimab</i> (...) zaleca się go dla wszystkich dzieci jako jednorazową aplikację domięśniową w 1. roku życia, między wrześniem a marcem, aby chronić dzieci w ich pierwszym sezonie RSV. • <i>Paliwizumab</i>: zatwierdzony do zapobiegania ciężkim chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirus syncytialny (RSV), które wymagają hospitalizacji, dla wcześniaków (35. tydzień ciąży lub wcześniej), które na początku sezonu RSV mają mniej niż 6 miesięcy, oraz dla dzieci poniżej 2. roku życia, które w ciągu ostatnich 6 miesięcy były w leczeniu z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej lub mają hemodynamicznie istotne wady wrodzone serca (...). <i>Dopóki nirsewimab nie będzie dostępny, paliwizumab będzie nadal zalecany dla dzieci z grupy ryzyka.</i>
<p>DGPI, STIKO, 2024 (2024)</p>	<p>Wytyczne dotyczące profilaktyki ciężkich chorób wywołanych wirusem syncytialnym oddechowym (RSV) u noworodków:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Stosowanie przeciwciała monoklonalnego <i>nirsewimabu</i> dla wszystkich noworodków i niemowląt w trakcie ich pierwszego sezonu RSV – niezależnie od tego, czy dzieci mają możliwe czynniki ryzyka ciężkiej choroby RSV (...) W związku z tym niemowlęta, które urodziły się między kwietniem a wrześniem, powinny otrzymać <i>nirsewimab</i> jesienią, przed rozpoczęciem ich pierwszego sezonu RSV, a noworodki, które przychodzą na świat w trakcie sezonu RSV (od października do marca), jak najszybciej po urodzeniu (najlepiej w momencie wypisu z placówki położniczej lub podczas badania przesiewowego w 3. do 10. dniu życia). • Szczepienie ciężarnych kobiet przeciw RSV (Abrysvo) nie jest obecnie zalecane przez STIKO (Ständige Impfkommission, stan na lipiec 2024), ze względu na brak dostatecznych danych dotyczących bezpieczeństwa szczepionki. STIKO ponownie przeanalizuje dane, gdy tylko pojawią się nowe dowody dotyczące Abrysvo.

PWT – Polskie Towarzystwo Wakcynologii; **PTP** – Polskie Towarzystwo Pediatriczne, **CDC** – Centers for Disease Control and Prevention; **ACOG** – American College of Obstetricians and Gynecologists; **ACIP** – Advisory Committee of Immunization Practices; **AAP** – American Academy of Pediatrics, **BSP** – Belgian Society of Paediatrics; **BMASGK** – Bundesministeriums für Soziales, Gesundheit, Pflege und Konsumentenschutz; **DGPI** - Deutsche Gesellschaft für Pädiatrische Infektiologie; **STIKO** - Ständige Impfkommission, **WHO** – World Health Organization, **SAGE** – Strategic Advisory Group of Experts, **NPA** – National Perinatal Association

Do analizy włączono opracowania najnowszych wytycznych opublikowanych od początku 2023 r. Należy podkreślić, że produkt leczniczy został zarejestrowany przez EMA 23.08.2023 r. Wyszukiwanie ograniczono do wytycznych opublikowanych w latach 2023-2024. Odnaleziono dziesięć dokumentów: polskie PTW 2024, PTP 2024, ogólnoświatowe WHO 2024, amerykańskie CDC/ACIP 2023, ACOG 2024, NPA 2024, AAP 2024, belgijskie BSP 2023, austriackie BMASGK 2024, niemieckie DGPI/STIKO 2024.

W związku z globalnym obciążeniem chorobami wywołanymi przez RSV, SAGE (Strategic Advisory Group of Experts) przy WHO na spotkaniu roboczym w dniach 23-26.09.2024 r. zaleciła, aby wszystkie kraje wprowadziły pasywną immunizację w celu zapobiegania ciężkim chorobom RSV u młodszych niemowląt. Pełny raport ze spotkania zostanie oficjalnie opublikowany 06.12.2024 r.

W dniu 04.07.2024 roku Polskie Towarzystwo Wakcynologii (PTW) wydało zalecenia, w których rekomenduje szczepienia przeciwko RSV, każdej kobiecie w ciąży "Szczepionkę przeciwko RSV zgodnie zapisami w ChPL można zastosować u ciężarnej w okresie od 24 do 36 tygodnia ciąży (...) zaleca się jednak wykonanie tego szczepienia między 32 a 36 tygodniem ciąży, krótko przed rozpoczęciem lub w trakcie sezonu epidemicznego

RSV. Szczepienie matki nie powinno być powodem wykluczenia dziecka z profilaktyki biernej za pomocą nirsewimabu.

Podobne stanowisko przedstawiło Polskie Towarzystwo Pediatryczne, które także rekomenduje “*szczepienia matek, celem ochrony dziecka, będących w 32.-36. tygodniu ciąży. Szczepienia zalecamy kobietom, u których poród jest planowany między początkiem września a końcem marca*”, a także postuluje, aby “*szczepionka **Abrysvo** była w programie szczepień zalecanych, w pełni refundowanych dla kobiet w ciąży*”.

Aktualnie dostępne rekomendacje stosowania profilaktyki zakażenia RSV u niemowląt poprzez szczepienie kobiet w ciąży przedstawiono poniżej:

- Stany Zjednoczone: 1 dawka szczepionki między 32 a 36 tyg. ciąży podawana sezonowo (wrzesień - styczeń w większości stanów USA)
- Wielka Brytania: 1 dawka szczepionki podana między 28 a 36 tyg. ciąży krótko przed rozpoczęciem sezonu RSV
- Kanada: 1 dawka szczepionki podana między 32 a 36 tyg. ciąży przed lub w trakcie trwania sezonu RSV
- Austria: 1 dawka szczepionki podana między 24 a 36 tyg. ciąży krótko przed rozpoczęciem sezonu RSV
- Belgia: 1 dawka szczepionki podana między 28 a 36 tyg. ciąży krótko przed rozpoczęciem sezonu RSV
- Francja: 1 dawka szczepionki podana między 32 a 36 tyg. ciąży przed lub w trakcie trwania sezonu RSV

Wszystkie odnalezione wytyczne zalecają stosowanie nirsewimabu u młodszych niemowląt. PTW zaleca także *bierne uodpornienie nirsewimabem wszystkich niemowląt w ich pierwszym roku życia, niezależnie od obecności chorób współistniejących, rozpoczynających swój pierwszy sezon zakażenia RSV, traktując priorytetowo dzieci wysokiego ryzyka występowania choroby wywołanej przez RSV i niemowlęta poniżej 6 miesiąca życia. Ponadto profilaktyka RSV wskazana jest u dzieci w wieku 1-2 lat, w ich drugim sezonie zakażenia RSV, w przypadku występowania u nich czynników ryzyka ciężkiego przebiegu infekcji.* Polskie Towarzystwo Pediatryczne „*bezwzględnie rekomenduje profilaktykę zakażeń RSV dla wszystkich dzieci*”.

W Polsce w ramach programu lekowego B.40 dostępny jest paliwizumab. Aktualnie preparat można stosować u niemowląt urodzonych ≤ 28 . tygodnia ciąży, u dzieci do ukończenia 2. roku życia z dysplazją oskrzelowo-płucną lub hemodynamicznie istotną wadą serca oraz niemowląt do ukończenia 6. miesiąca życia urodzonych między 29. a 32. tygodniem ciąży lub w ≤ 35 . tygodniu ciąży z urodzeniową masą ciała ≤ 1500 g. Od 1 września 2024 roku świadczeniem tym dodatkowo zostaną objęte dzieci do 2. roku życia z rozpoznanym rdzeniowym zanikiem mięśni oraz dzieci do 1. roku życia z rozpoznaną mukowiscydozą. Program polega na podaniu maksymalnie 5 dawek paliwizumabu (w odstępach miesięcznych) w sezonie zakażeń wirusem RS, trwającym od 1 września do 30 kwietnia.

W czerwcu 2024 roku STIKO zdecydowała, aby rekomendować nirsewimab dla wszystkich noworodków i niemowląt, niezależnie od możliwych czynników ryzyka, w ich pierwszym sezonie RSV, ale nie rekomenduje szczepienia kobiet w ciąży, ze względu na brak dostatecznych danych dotyczących bezpieczeństwa szczepionki.

Wg ACOC 2024 większość noworodków i niemowląt nie będzie potrzebować obu metod zapobiegania ciężkiej chorobie wywołanej zakażeniem RSV, tzn. szczepienia matki i podania przeciwciał monoklonalnych. Jednak w przypadku niemowląt urodzonych < 14 dni po podaniu szczepionki matce w okresie ciąży zaleca się podanie nirsewimabu noworodkowi, ponieważ wytworzenie swoistych przeciwciał i przezłożyskowy transport może zająć ≥ 14 dni.

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano 3 odpowiedzi: od Dr hab. n. med. Sylwii Kołtan, Konsultanta Krajowego w dziedzinie immunologii klinicznej, Prof. dr hab. n. med. Ewy Helwich, Konsultanta Krajowego w dziedzinie neonatologii oraz Prof. dr hab. n. med. Mirosława Wielgoś, Konsultanta Krajowego w dziedzinie perinatologii. Opinie zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii
Aktualnie stosowane technologie medyczne – odsetek pacjentów	<ul style="list-style-type: none"> Przeciwciała monoklonalne anty-RSV paliwizumab (aktualnie: w zdefiniowanych grupach ryzyka w ramach programu lekowego; dla zdrowia populacyjnego szczepienie niewielkiego odsetka dzieci nie ma istotnego znaczenia); Nirvesimab – przeciwciało monoklonalne dedykowane dla profilaktyki populacyjnej (obecnie w Polsce niedostępny; przeznaczony do profilaktyki populacyjnej, czyli do zastosowania dla całej populacji w 1 roku życia i dla grup ryzyka w ich drugim sezonie RSV; wprowadzenie jako obowiązkowa profilaktyka (podobnie jak szczepienia obowiązkowe) – 100% zdefiniowanej populacji). <p>Technologia najtańsza i najskuteczniejsza.</p> <p>Pierwsze kraje, w tym 10 z Unii Europejskiej oraz USA, wprowadziły profilaktykę z użyciem nirsewimabu do populacyjnej profilaktyki z bardzo dobrym efektem.</p> <p><u>Czy zaszczepienie Abrysvo kobiety w ciąży może zastąpić podanie nirsewimabu lub podanie pawilizumabu jej dziecku?</u></p> <p>Zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Wakcynologii z lipca 2024 zaszczepienie matki w czasie ciąży nie powinno być powodem pozbawienia dziecka dostępu do podania przeciwciała monoklonalnego. Zwłaszcza w sytuacjach ciąży zakończonych przedwcześnie (nieoptymalny, krótki transfer przeciwciał od matki do płodu) lub w sytuacji, gdy czas od zaszczepienia matki do porodu jest krótszy niż 2 tygodnie. Również w sytuacji, gdy urodziło się dziecko o czasie, a czas od szczepienia mamy przeciwko RSV był dłuższy, niż 2 tygodnie, może być potrzebna podania przeciwciał na początku kolejnego sezonu zakażeń RSV (np. matka zaszczepiona w 30 Hbd</p>	<ul style="list-style-type: none"> Paliwizumab (Synagis) (aktualnie: 21% wszystkich wcześniaków oraz dzieci z ciężkimi wadami serca, łącznie ok. 3,5 tys. niemowląt rocznie; program lekowy B.40 refundowany przez NFZ). <p><u>Czy jeśli nirsewimab (Beyfortus) stanie się dostępny na rynku, również będzie stanowić technologię opcjonalną dla Abrysvo? Czy zaszczepienie Abrysvo kobiety w ciąży może zastąpić podanie nirsewimabu lub podanie pawilizumabu jej dziecku?</u></p> <p><u>Czy w przypadku objęcia refundacją szczepionki Abrysvo nastąpi zmniejszenie udziałów w rynku produktu Synagis lub produktu Beyfortus (o ile ten drugi będzie dostępny na rynku)? Jeśli tak, to o jaki odsetek?</u></p> <p>Cytuję aktualne zalecenie Polskiego Towarzystwa Wakcynologii: "Ochrona przed RSV jest możliwa nie tylko poprzez podanie dziecku przeciwciał monoklonalnych, lecz także przez zaszczepienie kobiety w ciąży, która przez łożysko przekaże dziecku przeciwciała wytworzone przez jej organizm w ostatnim trymestrze ciąży. Polskie Towarzystwo Wakcynologii zaleca więc kobiecie w ciąży szczepienie przeciwko RSV, a także przeciwko grypie i krztuścowi. Co więcej, szczepienie matki w ciąży nie powinno być powodem wykluczenia dziecka z profilaktyki biernej za pomocą jednodawkowego przeciwciała monoklonalnego".</p> <p>Od siebie dodam, że Synagis jest podawany w programie lekowym B.40 noworodkom urodzonym znacznie przedwcześnie, a więc przed</p>	<ul style="list-style-type: none"> Brak możliwości leczenia przyczynowego (wyłącznie leczenie objawowe – niska skuteczność); Paliwizumab – przeciwciało monoklonalne stosowane jako bierna profilaktyka zakażeń RSV u pacjentów „z grupy ryzyka” – wcześniaki, niemowlęta z problemami kardiologicznymi (wrodzone wady serca) oraz przewlekłe choroby płuc (zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu ciężkich zakażeń dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV o około 55% u dzieci „z grup ryzyka”; wymaga 5 podań; wysokie koszty); Nirsewimab – nowoczesne przeciwciało monoklonalne stosowane jako bierna profilaktyka zakażeń RSV (skuteczność wyższa w porównaniu z paliwizumabem; dłuższa ochrona przed zakażeniem; jednorazowe podanie; aktualnie nie jest dostępny w Polsce). <p><u>Czy zaszczepienie Abrysvo kobiety w ciąży może zastąpić podanie nirsewimabu lub podanie paliwizumabu jej dziecku?</u></p> <p>Zastosowanie szczepionki u kobiety ciężarnej ma za zdanie chronić urodzone przez nią dziecko przez pierwsze 6 miesięcy życia; w tym okresie nie ma zatem konieczności stosowania u dziecka paliwizumabu ani nirsewimabu; byłoby to jednak zasadne, gdyby z jakichś powodów do szczepienia nie doszło (np. poród przedwczesny); należy jednak pamiętać, że paliwizumab jest stosowany wyłącznie w ramach programu lekowego u dzieci z grup ryzyka, a nirsewimab jest wciąż niedostępny w Polsce.</p>

Ekspert	Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii
	<p>w lutym, rodzi w kwietniu, przeciwciała chronią dziecko przez ok. 6 miesięcy, czyli do października). Pełnia sezonu zakażeń RSV przypada na drugie półrocze życia dziecka i będzie ono wymagało moim zdaniem zabezpieczenia przeciwciałami.</p> <p>Dzieci z grup ryzyka powinny być chronione przez 2 kolejne sezony zakażeń RSV.</p> <p><u>Czy w przypadku objęcia refundacją szczepionki Abrysvo nastąpi zmniejszenie udziałów w rynku produktu Synagis lub produktu Beyfortus (o ile ten drugi będzie dostępny na rynku)? Jeśli tak, to o jaki odsetek?</u></p> <p>W związku z powyższymi zapisami objęcie refundacją szczepionki Abrysvo może zmniejszyć nieznacznie udział na rynku preparatów Synagis lub Beyfortus (dzieci zaszczepionych matek, które urodzą się we wrześniu – grudniu nie będą zazwyczaj wymagały podania przeciwciał monoklonalnych), gdyż w kolejnym sezonie zachorowań będą już w drugim roku życia).</p>	<p>terminem ewentualnego zaszczepienia matki szczepionką Abrysvo.</p>	<p><u>Czy w przypadku objęcia refundacją szczepionki Abrysvo nastąpi zmniejszenie udziałów w rynku produktu Synagis lub produktu Beyfortus (o ile ten drugi będzie dostępny na rynku)? Jeśli tak, to o jaki odsetek?</u></p> <p>Paliwizumab jest stosowany wyłącznie w grupach ryzyka, a nirsewimab jest niedostępny, a zatem trudno szacować, jaki będzie miał udział w rynku; nie można zatem precyzyjnie odpowiedzieć na pytanie, o jaki odsetek refundacja szczepionki zmniejszy udział w/w przeciwciał monoklonalnych w rynku.</p>
Istotne klinicznie punkty końcowe	<p><u>Istotny klinicznie punkt końcowy:</u></p> <p>Redukcja ryzyka ciężkiego przebiegu choroby o 91,1% u dzieci do 3 mies. życia i 76,5% – do 6 mies. życia.</p> <p><u>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego:</u></p> <p>Zakażenie RSV u dzieci do 6 mies. życia wiąże się z dużym ryzykiem ciężkiego przebiegu i koniecznością hospitalizacji niemowląt. Brak specyficznego leczenia powoduje, że w szpitalu można stosować jedynie leczenie wspomagające. U dzieci z wybranych grup ryzyka, dla których zakażenie RSV wiąże się z dużym ryzykiem zgonu stosowane są przeciwciała monoklonalne anty-RSV (np. skrajne wcześniaki, dzieci z istotnymi hemodynamicznie wrodzonymi wadami serca, SMA). Jednak takiej profilaktyki nie stosuje się u dzieci z innych grup ryzyka, np. u dzieci z pierwotnymi niedoborami odporności. Dla tych pacjentów zakażenie RSV wiąże się z bardzo dużym ryzykiem zgonu.</p>	<p><u>Istotny klinicznie punkt końcowy:</u></p> <p>Hospitalizacja z powodu zakażenia dróg oddechowych jest synonimem ciężkiego zachorowania.</p> <p><u>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego:</u></p> <p>Brak konieczności hospitalizacji u dziecka zakażonego RSV.</p>	<p><u>Istotny klinicznie punkt końcowy:</u></p> <p>Zmniejszenie liczby zachorowań.</p> <p>Łagodniejszy przebieg w przypadku zachorowania.</p> <p>Mniejsza liczba hospitalizacji.</p>
Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia	<p>Przeciwciała monoklonalne stosowane w Polsce są bardzo dobrą, ale kosztowną profilaktyką zarezerwowaną do niewielkiej liczby pacjentów.</p> <p>Chociaż wdrożenie nirsewimabu w formie populacyjnej profilaktyki zakażeń RSV u wszystkich dzieci w ich pierwszym sezonie RSV, a w grupach ryzyka – także w drugim sezonie RSV byłoby najlepszym rozwiązaniem, to zapewne przyjdzie nam jeszcze na to poczekać.</p>	<p>Konieczność kilkukrotnej immunizacji poprzez iniekcje domięśniową niemowląt z grup ryzyka (wcześniaki <33 tygodni ciąży, z hemodynamicznie istotnymi wadami serca) w trakcie sezonu zwiększonego ryzyka zachorowania na RSV, co stanowi duże obciążenie służby zdrowia, jak również wysoki koszt programu B40.</p>	<p>Aktualnie nie ma możliwości przyczynowego leczenia infekcji RSV. Leczenie objawowe polega wyłącznie na nawadnianiu i ewentualnej tlenoterapii. Wszelkie inne formy leczenia (antybiotyki, sterydy) nie mają udowodnionej skuteczności.</p> <p>Stosowanie przeciwciał monoklonalnych u niemowląt stanowi formę profilaktyki biernej – dane na temat dostępnych środków podano w tabeli powyżej. [patrz</p>

Ekspert	Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii
	<i>Pomostem do tego czasu mogą i powinny być szczepienia ciężarnych przeciwko RSV w ramach refundowanego przez Państwo programu. Potrzebny jednak jest bardzo intensywny program edukacyjny promujący szczepienia, w tym Abrysvo, dla lekarzy, zwłaszcza ginekologów i położników oraz dla samych ciężarnych. W przestrzeni internetowej jest bardzo dużo fałszywych informacji na temat szczepień ochronnych, w tym przeciwko RSV, szerzonych przez „wyznawców” ruchów anty-szczepionkowych, co może skutkować nikłym zainteresowaniem szczepieniem z użyciem Abrysvo, nawet przy ich [] refundacji.</i>		wiersz „Aktualnie stosowane technologie medyczne – odsetek pacjentów” (przypl. analiza)
Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu	<i>Najlepiej byłoby zmierzać do profilaktyki populacyjnej z użyciem przeciwciał monoklonalnych (nirsevimab), refundowanej przez NFZ. Zanim jednak będzie to możliwe, należy promować szczepienia kobiet ciężarnych z użyciem Abrysvo. Refundacja jest jedynie jednym, choć istotnym krokiem, zwiększającym zainteresowanie szczepieniem wśród ciężarnych. Potrzebna jest szeroka kampania edukacyjna dla lekarzy, zwłaszcza ginekologów-położników oraz samych ciężarnych.</i>	<i>Immunizacja jedną dawką przeciwciała monoklonalnego nirsevimab (Beyfortus) o przedłużonym okresie półtrwania wszystkich niemowląt do wieku 8 miesięcy przed rozpoczęciem sezonu RSV – zalecenie CDC.</i>	<i>Poprawę sytuacji w zakresie profilaktyki zakażeń RSV u noworodków i niemowląt można uzyskać jedynie poprzez bierne uodpornienie poprzez zastosowanie szczepionki u kobiety ciężarnej lub przeciwciał monoklonalnych u dzieci po porodzie, ale musi się to odbywać w ujęciu populacyjnym – profilaktyka musi być powszechna, gdyż ciężkie postaci schorzeń wywołanych przez RSV występują także u zdrowych dzieci, bez dodatkowych czynników obciążających, przez co wydaje się, że ograniczenie profilaktyki do tzw. „grup ryzyka” nie przyniesie pożądanych rezultatów.</i>
Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją produktu Abrysvo w omawianym wskazaniu	<i>Nie wydaje mi się, aby w Polsce możliwe były nadużycia związane z rekomendowanym, częściowo refundowanym jakimkolwiek szczepieniem. Gdyby szczepienie było obowiązkowe, to problemem byłyby próby uniknięcia szczepienia. Jedyne co przychodzi mi do głowy, to możliwość nadużyć mogłaby być związana z zakupem szczepionki z refundacją i odsprzedażem szczepionki w kraju, w którym jest droższa dla pacjenta. Myślę jednak, że takie zagrożenie jest marginalne.</i>	Nie dotyczy	Nie widzę takiego zagrożenia.
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii	<i>Szczepionka Abrysvo dedykowana jest dla dwóch populacji i to właśnie one mogą odnieść największą korzyść ze szczepienia (seniorzy oraz kobiety ciężarne).</i>	<i>Niemowlęta z zaburzeniami odporności i z wrodzonymi wadami rozwojowymi, głównie układu oddechowego i układu krążenia oraz z niektórymi chorobami neurologicznymi (np. SMA).</i>	<i>Ze względu na wysokie koszty, związane z ocenianą technologią (tzn. wysoka cena preparatu – nawet z uwzględnieniem [] refundacji) szczepionka będzie wykorzystywana głównie przez osoby o wyższym statusie majątkowym, dysponujące odpowiednimi zasobami finansowymi. Drugą grupą, która z pewnością wykaże większe zainteresowanie szczepionką, będą kobiety, które u starszego potomstwa zetknęły się z ciężkimi zachorowaniami na RSV.</i>

Ekspert	Dr hab. n. med. Sylwia Kołtan Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej	Prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii
Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii	(brak odpowiedzi)	Dzieci urodzone przedwcześnie, gdyż uodpornienie (...) Abrysvo jest stosowane w okresie 32-36 tygodni ciąży.	<ul style="list-style-type: none"> - osoby, dla których będzie to stanowiło barierę finansową, - osoby kwestionujące zasadność/bezpieczeństwo szczepień ochronnych, - osoby nieświadome zagrożeń związanych z infekcjami RSV, - osoby niemające wiedzy na temat dostępności szczepionki.
Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii	Bardzo małe zainteresowanie szczepieniem mimo refundacji.	Narastający odsetek ludzi uchylających się od szczepień.	Potencjalnym problemem jest nadal bardzo niska wyszczepialność kobiet ciężarnych – dotyczy to aktualnie zalecanych szczepień ochronnych, do których zalicza się szczepienie przeciwko grypie i krztuścowi; per analogiam szczepienie przeciwko RSV może napotkać podobny problem, dodatkowo spotęgowany wysoką ceną preparatu.
Dowody naukowe, które powinny zostać uwzględnione w procesie oceny	Podane powyżej opracowania FDA ³ , EMA ⁴ , polskie bardzo dobre publikacje dotyczące zakażeń RSV ⁵	Fleming-Dutra KE Use of the Pfizer RSV vaccine during pregnancy for the prevention of respiratory syncytial virus-associated lower respiratory tract disease in infants: recommendations of the Advisory Committee of Immunization Practices – United States 2023	<p>Dostępne są wyniki badań, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepienia przeciwko RSV (badanie MATISSE).</p> <p>Wiele krajów poprzez odnośne towarzystwa naukowe wprowadziło rekomendacje dotyczące profilaktyki zakażeń RSV, uwzględniające również stosowanie szczepionki Abrysvo.</p> <p>W Polsce zalecenia dotyczące szczepionki Abrysvo opracowało już Polskie Towarzystwo Pediatriczne oraz Polskie Towarzystwo Wakcynologii.</p> <p>Aktualnie trwają prace zespołu ekspertów Polskiego Towarzystwa Ginekologów i Położników, które najprawdopodobniej zakończą się wydaniem rekomendacji, zalecającej prowadzenie śródciążowej profilaktyki zakażeń RSV z zastosowaniem szczepionki Abrysvo.</p>

³ Daily News 25/08/2023 – European Commission. European Health Union: Commission authorises first vaccine to protect infants from respiratory syncytial virus (RSV) infections. <https://ec.europa.eu>

⁴ FDA Approves First Vaccine for Pregnant Individuals to Prevent RSV in Infants. www.fda.gov

⁵ Mazeja i wsp. „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)

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.09.2024 r.⁶ w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 79), obecnie finansowany ze środków publicznych w Polsce jest:

- paliwizumab (Synagis, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml)

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 dedykowany jest dla pacjentów w następujących populacjach:

1. Pacjenci neonatologiczni:

a) brak ukończenia 6 m.ż. w momencie rozpoczęcia immunizacji oraz spełnienie kryterium:

- wiek ciążowy 29-32 tyg., lub
- wiek ciążowy ≤ 35 tyg. oraz mała masa urodzeniowa ≤ 1500 g,

b) brak ukończenia 1 r.ż. w momencie rozpoczęcia immunizacji oraz narodziny w wieku ciążowym ≤ 28 tyg.,

c) brak ukończenia 2 r.ż. w momencie rozpoczęcia immunizacji oraz rozpoznanie dysplazji oskrzelowo-płucnej.

2. Pacjenci z rozpoznaną mukowiscydozą do 1 r.ż.,

3. Pacjenci kardiologiczni do 2 r.ż. oraz rozpoznanie hemodynamicznie istotnej wady serca z:

- jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego, lub
- umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym, lub
- sinicznymi wadami serca, z przezskórnym utlenowaniem krwi tętniczej utrzymującej się $< 90\%$.

4. Pacjenci z rozpoznanym rdzeniowym zanikiem mięśni do 2 r.ż.

Zgodnie z danymi NFZ roczna kwota refundacji paliwizumabu w ramach programu lekowego B.40 (wartość rozliczona) w latach 2020-2023 wynosiła od 36,4 do 48,3 mln PLN. Szczegółowe informacje znajdują się w tabeli poniżej.

Tabela 11. Dane dot. refundacji substancji czynnej palivizumabum w ramach programu lekowego B.40 w okresie 2020 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD)

Parametr	Wiek	2020	2021	2022	2023
Kwota refundacji (wartość rozliczona) [mln zł]	≤ 1 lat	38,39	38,68	36,38	47,70
	> 1 lat	0	0	0	0,59
	Ogółem	38,39	38,68	36,38	48,29

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 12. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak szczepienia (placebo)	<p>Ze względu na brak skutecznych metod leczenia przyczynowego zakażeń RSV, jedyną opcją jest leczenie objawowe oraz profilaktyka w postaci szczepień lub podania immunoglobulin. (...)</p> <p>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. (...)</p> <p>Jako komparator można potencjalnie rozważyć immunoglobulinę Synagis® (paliwizumab) (...) oraz przeciwciało monoklonalne Beyfortus® (nirsevimab).</p>	Komentarz pod tabelą

⁶ <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-18-wrzesnia-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-rozliczonych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-pazdziernika-2024-r> (data dostępu: 18.10.2024 r.)

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
	<p><i>Paliwizumab stosowany jest u dzieci z grup ryzyka (...), 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 Abrysvo®. Dodatkowo zaszczepienie Abrysvo® 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 wystąpi odpowiedź immunologiczną.</i></p> <p><i>W związku z powyższym zastosowanie Synagis® oraz Beyfortus® jako potencjalnego komparatora dla szczepionki Abrysvo® (...) 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.</i></p> <p>(źródło: APD wnioskodawcy)</p> <p><i>Szczepionka Abrysvo podawana jest nie dziecku, a matce, jeszcze w okresie trwania ciąży (między 24 a 36 tygodniem trwania ciąży). Abrysvo chroni niemowlęta w okresie od urodzenia do 6 miesięcy życia (podczas gdy przeciwciała monoklonalne mogą być stosowane do końca 2 r.ż.). Pozytywny efekt szczepienia dotyczy również samej matki. Nie ma przeciwwskazań, aby u dziecka, którego matka była szczepiona Abrysvo, zastosować później immunizację bierną w postaci podania przeciwciał monoklonalnych paliwizumab lub nirsewimab. Trudno wyobrazić sobie, aby po hipotetycznym wejściu refundacji szczepionki Abrysvo, Ministerstwo Zdrowia wycofało się z programu lekowego dotyczącego profilaktyki przeciwciałami monoklonalnymi w grupach ryzyka. Takie postępowanie nie miałoby uzasadnienia klinicznego, co potwierdzają (...) wytyczne Polskiego Towarzystwa Wakcynologii (...) Ani paliwizumab, ani nirsewimab, nie stanowią komparatorów dla szczepionki Abrysvo w rozumieniu HTA, gdyż wprowadzenie refundacji szczepionki Abrysvo, nie zastąpi obecnego stosowania paliwizumabu (oraz potencjalnego przyszłego stosowania nirsewimabu). Technologie te będą współistnieć i uzupełniać się.</i></p> <p>(źródło: „Odpowiedź na pismo nr OT.423.0.3.2024.8.JD” wnioskodawcy)</p>	

Komparatorem przyjętym przez wnioskodawcę we wszystkich analizach załączonych do wniosku jest brak szczepienia (placebo). Nieuwzględnienie jako komparatorów zarejestrowanych w Polsce przeciwciał monoklonalnych przeciwko RSV (paliwizumabu i nirsewimabu) uzasadniono m.in. przewidywanym brakiem zastąpienia stosowania tych produktów leczniczych przez szczepienie Abrysvo.

Spośród otrzymanych opinii ekspertów (patrz rozdział 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych) dwie wskazują na wytyczne PTW 2024 (przywołane także przez wnioskodawcę) stwierdzające, że *szczepienie matki nie powinno być powodem wykluczenia dziecka z profilaktyki biernej za pomocą nirsewimabu*, natomiast według jednej z otrzymanych opinii eksperckich u dziecka matki zaszczepionej Abrysvo przez pierwsze 6 miesięcy życia nie ma konieczności stosowania przeciwciał monoklonalnych przeciwko RSV. Według większości odnalezionych wytycznych klinicznych (PTP 2024, BSP 2024, BMASGK 2024, NPA 2024, AAP 2024, ACOG 2024, ACIP, CDC 2023; patrz rozdział 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne) większość noworodków i niemowląt nie będzie potrzebowała zarówno szczepienia matki, jak i stosowania przeciwciał monoklonalnych, jedno wytyczne (PTW 2024) zawierają zacytowane powyżej stwierdzenie przeciwne, a dwa dokumenty wytycznych (WHO 2024 i DGPI, STIKO 2024) nie odnoszą się do tej kwestii.

Należy zwrócić uwagę, że aktualnie nirsewimab nie jest dostępny w Polsce, na co wskazują zarówno otrzymane przez Agencję stanowiska eksperckie, jak i dane z bazy CeZ. Polskie Towarzystwo Pediatryczne we współpracy z ekspertami medycznymi opracowało Program Polityki Zdrowotnej pt.: „Jednokrotne uodpornienie bierne przeciwciałem monoklonalnym w zakresie profilaktyki zakażeń dolnych dróg oddechowych spowodowanych

wirusem RS na lata 2025–2030”^{7,8}, natomiast brak jest informacji na temat tego, kiedy ten program może zostać wprowadzony. W związku z tym, pomimo tego, że zgodnie z wymową części zagranicznych wytycznych klinicznych szczepienie Abrysvo może stanowić alternatywę dla szczepienia nirsewimabem, obecnie w warunkach polskich nirsewimab nie stanowi komparatora dla szczepionki Abrysvo.

W przypadku paliwizumabu należy zwrócić uwagę, że w Polsce jest on dostępny obecnie w ramach programu lekowego B.40 jedynie dla dzieci z grup ryzyka. Zgodnie z opiniami eksperckimi w warunkach polskich w rzeczywistej praktyce klinicznej dla większości wnioskowanej populacji nie będzie stanowił komparatora dla Abrysvo. Jak wskazała prof. Helwich, Synagis jest podawany w programie lekowym B.40 głównie noworodkom urodzonym znacznie przedwcześnie, a więc przed terminem ewentualnego zaszczepienia matki szczepionką. Prof. Kołtan zwróciła uwagę, że dzieci z grup ryzyka powinny być chronione przez 2 kolejne sezony zakażeń RSV. Prof. Wielgoś wskazał, że zastosowanie szczepionki u kobiety ciężarnej ma za zdanie chronić urodzone przez nią dziecko przez pierwsze 6 miesięcy życia; w tym okresie nie ma zatem konieczności stosowania u dziecka paliwizumabu ani nirsewimabu. Równocześnie zaznaczył jednak, że byłoby to zasadne, gdyby z jakichś powodów do szczepienia nie doszło (np. poród przedwczesny) i należy pamiętać, że paliwizumab jest stosowany wyłącznie w ramach programu lekowego u dzieci z grup ryzyka, a nirsewimab jest wciąż niedostępny w Polsce.

⁷ <https://www.rynekzdrowia.pl/Polityka-zdrowotna/Program-profilaktyki-RSV-pozytywnie-przyjety-w-MZ-Trzeba-go-wdrozyc-jak-najszybciej,256247,14.html>

⁸ <https://www.sejm.gov.pl/sejm10.nsf/agent.xsp?symbol=POSIEDZENIAZESP&Zesp=969>

4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą kliniczną wnioskodawcy.

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa bivalentnej, rekombinowanej szczepionki przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSVpreF, Abrysvo®) w ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez syncytialny wirus oddechowy w populacji niemowląt urodzonych przez matki zaszczepione między 24 a 36 tygodniem ciąży.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia*	Uwagi oceniającego
Populacja	Niemowlęta urodzone przez matki zaszczepione między 24 a 36 tygodniem ciąży.	-
Interwencja	RSVpreF (Abrysvo®)	-
Komparatory	Brak szczepienia/placebo	-
Punkty końcowe	Punkty końcowe dotyczące skuteczności: <ul style="list-style-type: none"> • potwierdzone medycznie ciężkie zakażenie dolnych dróg oddechowych wywołane przez RSV występujące w ciągu 90, 120, 150 lub 180 dni po urodzeniu; • potwierdzone medycznie zakażenie dolnych dróg oddechowych wywołane przez RSV występujące w ciągu 90, 120, 150 lub 180 dni po urodzeniu. Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none"> • raportowane w badaniach zdarzenia niepożądane. 	-
Typ badań	• prospektywne, kontrolowane badania kliniczne III fazy z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych	-
Inne kryteria	• Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz w przypadku RCT wyniki prezentowane w postaci abstraktów konferencyjnych, dostarczające dodatkowych informacji o skuteczności i/lub bezpieczeństwie szczepienia. • Publikacje w języku angielskim i polskim.	-

* Kryteria wykluczenia - niespełnienie kryteriów włączenia (szczegóły przedstawiono w rozdz. 3.2 AKL wnioskodawcy).

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w Medline (PubMed), EMBASE (Embase.com) i Cochrane Library. Jako datę wyszukiwania podano 17.04.2024 r. Aktualizację przeprowadzono 9.10.2024 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł i sposobu ich łączenia oraz wykorzystanych źródeł.

Analicy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach (PubMed) i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących stosowania szczepionki RSVpreF u kobiet w ciąży. Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 25.10.2024 r.

W wyniku wyszukiwania własnego, poza publikacjami zidentyfikowanymi przez wnioskodawcę, analitycy Agencji odnaleźli opublikowany przed datą złożenia wniosku przegląd systematyczny Cochrane – Phijffer 2024⁹

⁹ Przegląd systematyczny Phijffer 2024 został opublikowany 2 maja 2024 r., tj. po dacie przeprowadzenia pierwotnego wyszukiwania w analizach wnioskodawcy (ale przed datą złożenia wniosku). Należy jednak zwrócić uwagę, że mimo aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonego 9.10.2024 r. w ramach uzupełnienia analiz, nie został on znaleziony przez wnioskodawcę.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- jedno pierwotne badanie z randomizacją III fazy: MATISSE (Kampmann 2023) - dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF w porównaniu do placebo w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez wirus RS u niemowląt;
- dwa badania dotyczące skuteczności praktycznej: Jasset 2024, Son 2024;
- trzy przeglądy systematyczne: CDC 2023, Zeng 2024, Marchand 2024, z czego przegląd Marchand 2024 został jedynie wspomniany w uzupełnieniu analiz, w związku z tym jego główne wyniki zostały przedstawione przez analityków w rozdz. 4.2.2.1.

Ponadto w ramach dodatkowych dowodów włączono jedno pierwotne badanie z randomizacją fazy IIb: Simões 2022a, oceniające immunogenność i bezpieczeństwo dwóch dawek (120 µg i 240 µg) szczepionki RSVpreF podawanych z dodatkiem lub bez dodatku wodorotlenku glinu. W analizie weryfikacyjnej Agencji odstąpiono od odrębnego przedstawiania wyników tego badania. Są one uwzględnione w przeglądach systematycznych.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Tabela 14. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie (publikacje)	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p>MATISSE (Kampmann 2023, EPAR 2023, NCT04424316) Źródło finansowania: Pfizer</p>	<p>RCT, podwójnie zaślepienie, wielośrodkowe, międzynarodowe, fazy III Podejście do testowanej hipotezy: superiority Okres obserwacji: 12 miesięcy* Interwencja: RSVpreF 1 dawka Komparator: PLC</p>	<p>Niemowlęta urodzone przez zdrowe kobiety w wieku ≤ 49 lat z niepowikłaną ciążą pojedynczą i bez znanego zwiększonego ryzyka powikłań ciążyowych, zaszczepione pomiędzy 24 a 36 tygodniem ciąży** <u>Kryteria włączenia***:</u> <u>Kobiety ciężarne:</u> - wiek ≤ 49 lat; - ciąża pojedyncza; - 24 do 36 tygodnia ciąży w dniu planowanego szczepienia; - brak stwierdzonego zwiększonego ryzyka powikłań ciążyowych; - badanie ultrasonograficzne anomalii płodu wykonane w ≤ 18 tygodniu ciąży bez zaobserwowanych istotnych nieprawidłowości płodu; - otrzymywanie standardowej opieki prenatalnej w oparciu o wymagania krajowe; - uznanie możliwości zakwalifikowania do badania na podstawie wywiadu medycznego, badania fizykalnego i oceny klinicznej; - udokumentowany ujemny wynik testu na obecność przeciwciał wirusa HIV, kiły i antygenu powierzchniowego wirusa zapalenia wątroby typu B (HBV) podczas ciąży i przed randomizacją (wizyta 1); - zamiar porodu w szpitalu lub placówce porodowej, gdzie można uzyskać procedury badawcze; - wyrażenie świadomej zgody na udział dziecka w badaniu; <u>Niemowlęta urodzone przez ciężarne kobiety zaszczepione pomiędzy 24 a 36 tyg. ciąży:</u> - wyrażenie przez rodziców świadomej zgody na udział dziecka w badaniu; - zdolność do przestrzegania zaplanowanych wizyt, planu leczenia, badań laboratoryjnych i innych procedur badania przez rodziców/opiekunów dziecka. <u>Liczba pacjentów (kobiety w ciąży):</u> RSVpreF: N=3 682 PLC: N=3 676</p>	<p>Pierwszorzędowe: • zapobieganie potwierdzonemu medycznie ciężkiemu zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV, występującego w ciągu 90, 120, 150 lub 180 dni po urodzeniu; • zapobieganie potwierdzonemu medycznie zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV, występującego w ciągu 90, 120, 150 lub 180 dni po urodzeniu Drugorzędowe punkty końcowe: • zapobieganie potwierdzonemu medycznie zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV, występującego w ciągu 360 dni po urodzeniu; • zapobieganie hospitalizacji spowodowanej zakażeniem RSV występującej w ciągu 360 dni po urodzeniu; • zapobieganie potwierdzonemu medycznie zakażeniu dolnych dróg oddechowych z jakiegokolwiek przyczyny występującego w ciągu 360 dni po urodzeniu. Eksploracyjne punkty końcowe: • zapobieganie medycznie potwierdzonemu zakażeniu dróg oddechowych (ang. medically attended respi-ratory tract Infection, MA-RTI) wywołanemu przez RSV u niemowląt do 180 dni po urodzeniu; • zapobieganie MA-RTI z dowolnej przyczyny w populacji kobiet do 180 dni po porodzie; • zapobieganie potwierdzonemu medycznie zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV podgrupy A lub RSV podgrupy B; • ocena odporności wywołanej przez RSVpreF: zmierzenie miana przeciwciał neutralizujących RSV A i RSV B oraz miana preF IgG: przed szczepieniem, przy porodzie.</p>

* - ocena skuteczności - 180 i 360 dni od momentu urodzenia odpowiednio dla pierwszo- i drugorzędowych punktów końcowych; ocena bezpieczeństwa - u kobiet ciężarnych od momentu przyjęcia szczepionki przez 6 miesięcy po urodzeniu dziecka oraz od momentu urodzenia do 12 miesiąca życia u niemowląt;

** populację, w której oceniono skuteczność szczepionki stanowiły niemowlęta urodzone przez zakwalifikowane do badania kobiety ciężarne, które otrzymały szczepionkę/placebo co najmniej 14 dni przed porodem

*** Kryteria wykluczenia przedstawiono w rozdziale 4.2.1.3 AKL wnioskodawcy

Badania skuteczności praktycznej

Badanie Son 2024 było retrospektywnym badaniem obserwacyjnym, które obejmowało 2 973 kobiety w ciąży. Spośród tych pacjentek, 1 026 (34,5%) otrzymało jedną dawkę szczepienia RSVpreF. 15 pacjentek otrzymało szczepienie w 37 tygodniu ciąży lub później i zostały one włączone do grupy pacjentek, które nie otrzymały szczepienia. Celem badania była ocena związku między statusem szczepień prenatalnych przeciwko RSV a wynikami okołoporodowymi wśród pacjentek, które urodziły w sezonie szczepień.

Pierwszorzędowym punktem końcowym w badaniu Son 2024 było wystąpienie przedwczesnego porodu zdefiniowanego jako ciąża poniżej 37 tygodnia. Drugorzędowe punkty końcowe obejmowały wystąpienie nadciśnieniowego zaburzenia ciąży, urodzenie martwego dziecka, małą masę urodzeniową w stosunku do wieku ciążowego, przyjęcie na oddział intensywnej terapii noworodków, niewydolność oddechową noworodków z przyjęciem na oddział intensywnej terapii noworodków, żółtaczkę noworodków lub hiperbilirubinemię, hipoglikemię noworodków i posocznicę noworodków.

W publikacji Jasset 2024 przedstawiono wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego, które obejmowało 124 kobiety będące w ciąży. Pacjentki te otrzymały pojedynczą dawkę szczepionki RSVpreF. Celem badania było określenie w jaki sposób wiek ciążowy w momencie szczepienia i czas, jaki upłynął od szczepienia matki przeciwko RSV do porodu, wpłynęły na transfer przeciwciał matczynych mierzonych w pępowinie w momencie porodu i we krwi obwodowej 2-miesięcznych niemowląt. Zbadano również różnice w poziomach przeciwciał RSV u matki i w pępowinie uzyskanych w wyniku szczepienia w porównaniu z naturalnym zakażeniem RSV.

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badania znajduje się w rozdziale 4.2.1 AKL wnioskodawcy. Badanie Simões 2022a zostało opisane w rozdziałach 6.2.1 AKL wnioskodawcy. Przegląd systematyczny CDC 2023 przedstawiono w rozdz. 4.1. AKL wnioskodawcy. Badania skuteczności praktycznej Jasset 2024 i Son 2024 oraz przeglądy Zeng 2024 i Marchand 2024 opisano w uzupełnieniu wymagań minimalnych.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Wnioskodawca dokonał oceny jakości badań randomizowanych za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration służącego do oceny ryzyka popełnienia błędu systematycznego.

Badanie MATISSE charakteryzowało się niskim ryzykiem błędu w zakresie wszystkich domen wg Cochrane Collaboration.

Jakość odnalezionych przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR. Zarówno publikacja Zeng 2024, jak i Marchand 2024 otrzymały 9 punktów, co oznacza, że publikacje te są przeglądami o wysokiej jakości.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

1. Kolejnym ograniczeniem jest wykluczenie z badania kobiet z ciążami wysokiego ryzyka, takimi jak te z obecnym ryzykiem przedwczesnego porodu, ciążą mnogą lub po wcześniejszym urodzeniu niemowlęcia z klinicznie istotną wadą wrodzoną. Potomstwo takich kobiet również w przyszłości może być narażone na ciężką chorobę dolnych dróg oddechowych wywołaną przez wirus RSV. Co więcej brakuje danych dotyczących stosowania szczepionki RSVpreF u kobiet w ciąży z obniżoną odpornością. Nie wiadomo jak zastosowanie u nich szczepionki Abrysvo® będzie wpływać na ich zdrowie, a także na przebieg ciąży. Te populacje wysokiego ryzyka zostały dodane do brakujących informacji w specyfikacjach bezpieczeństwa planu zarządzania ryzykiem.
2. Badanie MATISSE nie przedstawia danych dotyczących immunogenności. Co prawda ocena odporności wywołanej przez RSVpreF była eksploracyjnym punktem końcowym, ale według Kampmann 2023, ograniczeniem tego badania jest niewystarczająca moc, aby ocenić różnice w skuteczności szczepionki w zależności od antygeny RSV podgrupy. W Abrysvo® EPAR: Assessment Report 2023 można znaleźć także informację, o tym, że gdy prowadzone były kluczowe badania skuteczności, RSV B dominował nad RSV A w wywoływaniu objawowej choroby u niemowląt. Szczepionka RSVpreF nie miała mocy określenia skuteczności przeciwko poszczególnym podtypom RSV. Dostępne dane wskazują na co najmniej liczbową korzyść dla RSVpreF w porównaniu z placebo w zapobieganiu LRTI spowodowanemu przez RSV A i B w populacji będącej przedmiotem zainteresowania.
3. Dane dotyczące immunogenności u niemowląt zostały przedstawione w badaniu z publikacji Simões 2022a. Nie meetaanalizowano wyników z tego badania. Skupiono się na wynikach z badania klinicznego III fazy, ponieważ Simões 2022a nie spełniło kryteriów kwalifikacji, takich jak: skuteczność szczepionki jako pierwszorzędowy punkt końcowy. VE była w tym badaniu eksploracyjnym punktem końcowym. Skuteczność

została oceniona przez badaczy na podstawie analizy post-hoc. Było to również badanie fazy IIb. Dodatkowo populacja była znacznie mniejsza w porównaniu do badania MATISSE. Bezpieczeństwo i immunogenność oceniono tylko w populacji Stanów Zjednoczonych. Ocenie poddano różne warianty i dawki szczepionki, co nie było punktem zainteresowania tej analizy klinicznej. Badanie przedstawione w publikacji Simões 2022a było bezpośrednim badaniem przed rozpoczęciem badania klinicznego fazy III – MATISSE. Na podstawie powyższych argumentów nie przedstawiono badania z publikacji Simões 2022a w przeglądzie głównym, ale zostało ono opisane w dyskusji (rozdział 6.2). Wyniki dotyczące immunogenności wskazują jednak na zasadniczo porównywalne miana NA50 przeciwko dwóm podtypom RSV. Zatem można stwierdzić, że nie ma szczególnych obaw dotyczących zdolności RSVpreF do zapobiegania RSV-LRTI spowodowanemu przez RSV A lub B.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Brak.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

1. Do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne MATISSE (...). Ograniczeniem analizy jest brak finalnych danych dotyczących skuteczności klinicznej RSVpreF w ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez syncytialny wirus oddechowy. W dostępnej publikacji pełnotekstowej przedstawiono dane pochodzące z drugiej analizy okresowej. Zgodnie z założeniem protokołu, drugą analizę okresową można było przeprowadzić po wystąpieniu co najmniej 62 przypadków choroby dolnych dróg oddechowych związanej z RSV w ciągu 90 dni po urodzeniu. Data odcięcia danych dla bezpieczeństwa to 2 września 2022 roku, a dla skuteczności 30 września 2022 roku. Uczestników obserwowano przez 12 miesięcy. Ostateczne wyniki skuteczność oraz bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF nie są jeszcze znane. Oczekuje się publikacji z końcową analizą (ang. final analysis), która będzie dotyczyć skuteczności szczepionki i bezpieczeństwa po 180 dniach od narodzin. Na podstawie protokołu wiadomo, że łącznie planowano obserwować niemowlęta do 24 miesięcy po urodzeniu.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy w niewystarczający sposób przedstawiono wyniki przeglądu systematycznego Marchand 2024, odnalezione w wyniku aktualizacji wyszukiwania przeprowadzonej w ramach uzupełnienia analiz. Ograniczono się do stwierdzenia: „W przeglądzie systematycznym Marchand 2024 opisano wyniki skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF wśród niemowląt oraz kobiet w ciąży. Wyniki te są tożsame z tymi, które opisano w analizie klinicznej. W przeglądzie przedstawiono wyniki z badania MATISSE (Kampmann 2023) oraz Simoes 2022.” Tymczasem przegląd systematyczny zawiera zagregowane dane i w związku z tym przedstawia wartości dla parametrów względnych, których nie ma w badaniach pierwotnych i w AKL wnioskodawcy.
2. W przeglądzie systematycznym wnioskodawcy nie przedstawiono oceny jakości badań skuteczności praktycznej opisanych w uzupełnieniu analiz. Natomiast ocena przeglądów systematycznych została przedstawiona wg skali AMSTAR. Skala ta jest wystarczająca w przypadku przeglądów systematycznych, które obejmują jedynie badania RCT, tak jak w przeglądzie wnioskodawcy, niemniej jednak obecnie zaleca się stosowanie skali AMSTAR 2.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

SKUTECZNOŚĆ EKSPERYMENTALNA

Tabela 15. Wyniki analizy skuteczności w badaniu MATISSE – populacja niemowląt

Punkt końcowy		Czas obserwacji	RSVpreF			Placebo			VE % (CI)*
			N	N	%	n	N	%	
Zapobieganie potwierdzonemu medycznie zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV	zapobieganie jakimkolwiek zakażeniu	90 dni po urodzeniu	24	3 495	0,7	56	3 480	1,6	57,1 (14,7; 79,8) **
		120 dni po urodzeniu	35	3 495	1,0	81	3 480	2,3	56,8 (31,2; 73,5) **
		150 dni po urodzeniu	47	3 495	1,3	99	3 480	2,8	52,5 (28,7; 68,9) **
		180 dni po urodzeniu	57	3 495	1,6	117	3 480	3,4	51,3 (29,4; 66,8) **
	zapobieganie ciężkiemu zakażeniu	90 dni po urodzeniu	6	3 495	0,2	33	3 480	0,9	81,8 (40,6; 96,3) **
		120 dni po urodzeniu	12	3 495	0,3	46	3 480	1,3	73,9 (45,6; 88,8) **
		150 dni po urodzeniu	16	3 495	0,5	55	3 480	1,6	70,9 (44,5; 85,9) **
		180 dni po urodzeniu	19	3 495	0,5	62	3 480	1,8	69,4 (44,3; 84,1) **
Hospitalizacja spowodowana zakażeniem RSV występująca w ciągu 360 dni po urodzeniu	90 dni po urodzeniu	10	3 495	0,3	31	3 480	0,9	67,7 (15,9; 89,5) ***	
	120 dni po urodzeniu	15	3 495	0,4	37	3 480	1,1	59,5 (8,3; 83,7) ***	
	150 dni po urodzeniu	17	3 495	0,5	39	3 480	1,1	56,4 (5,2; 81,5) ***	
	180 dni po urodzeniu	19	3 495	0,5	44	3 480	1,3	56,8 (10,1; 80,7) ***	
	360 dni po urodzeniu	38	3 495	1,1	57	3 480	1,6	33,3 (-17,6; 62,9) ***	
Zapobieganie przyjęciu na OIOM w związku z hospitalizacją z powodu zakażenia RSV u niemowląt	180 dni po urodzeniu	4	3 495	0,1	7	3 480	0,2	42,9 (-124,8; 87,7) #	
Zapobieganie wentylacji mechanicznej podczas hospitalizacji z powodu zakażenia RSV u niemowląt	180 dni po urodzeniu	0	3 495	0,0	5	3 480	0,1	100 (-9,1; 100) #	
Zapobieganie hospitalizacji z powodu LRTI wywołanego przez dowolną przyczynę u niemowląt	180 dni po urodzeniu	54	3 495	1,5	76	3 480	2,2	28,9 (-2,0; 50,8) #	

*Skuteczność szczepionki obliczono jako $1-(P/[1-P])$, gdzie P to liczba przypadków w grupie RSVpreF podzielona przez całkowitą liczbę przypadków. Przedział ufności został skorygowany przy użyciu procedury Bonferroniego i z uwzględnieniem wyników pierwszorzędowych punktów końcowych. Jako drugorzędowy punkt końcowy, kryterium skuteczności szczepionki była dolna granica przedziału ufności >0%. Na podstawie publikacji źródłowej.

** Przedział ufności (CI) wynosił: 99,5% (90 dni po urodzeniu) lub 97,58% (pozostałe czasy obserwacji);

*** Przedział ufności (CI) wynosił: 99,17%

Przedział ufności (CI) wynosił: 95%

CI – przedział ufności (ang. confidence interval); LRTI - zakażenie dolnych dróg oddechowych (ang. Lower Respiratory Tract Infection); VE – skuteczność szczepionki (ang. vaccine efficacy).

W badaniu MATISSE u niemowląt, których matki zostały zaszczepione szczepionką RSVpreF (Abrysvo®) między 24 a 36 tygodniem ciąży, w pierwszym miesiącu życia w porównaniu z grupą placebo zaobserwowano statystycznie istotną różnicę na korzyść ocenianej interwencji w zakresie: zapobiegania potwierdzonemu medycznie zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV, zapobiegania potwierdzonemu medycznie ciężkiemu zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV, hospitalizacji spowodowanej zakażeniem RSV występująca w ciągu 360 dni po urodzeniu. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie punktów końcowych: zapobieganie przyjęciu na OIOM w związku z hospitalizacją

z powodu zakażenia RSV u niemowląt, zapobieganie wentylacji mechanicznej podczas hospitalizacji z powodu zakażenia RSV u niemowląt, zapobieganie hospitalizacji z powodu LRTI wywołanego przez dowolną przyczynę u niemowląt.

BADANIA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ (RWE)

Jasset 2024 (wg analizy wnioskodawcy)

Szczepienie przeciwko RSV u matki skutkowało istotnie wyższym poziomem przeciwciał anti-F RSV u matki i w pępowinie niż w przypadku naturalnego zakażenia (5,72 vs 4,82 \log_{10} MFI, $p < 0,0001$ - matka; 5,81 vs 5,03 \log_{10} MFI, $p < 0,0001$ - pępowina). Szczepienie matki 2-3 tygodnie i 3-4 tygodnie przed porodem wiązało się z istotnie niższymi wskaźnikami transferu przeciwciał matka-pępowina niż obserwowane, gdy szczepienie miało miejsce > 5 tygodni przed porodem ($p = 0,03$ dla 2-3 tygodni, $p = 0,007$ dla 3-4 tygodni). Wyniki badania wykazały, że podanie szczepionki wcześniej (co najmniej 5 tygodni przed porodem) skutkuje najwyższym przezłożyskowym transferem matczynych przeciwciał do noworodka.

PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

CDC 2023 (wg analizy wnioskodawcy)

Kluczowe wyniki:

- szczepionka RSVpreF wpłynęła na zmniejszenie ryzyka: potwierdzonego medycznie LRTI wywołanego przez RSV u niemowląt (VE=51,3%; 95%CI: 29,4; 66,8), hospitalizacji z powodu LRTI wywołanego przez RSV u niemowląt (VE=56,8%; 95%CI: 10,1; 80,7%);
- szczepionka RSVpreF mogła wpłynąć na zmniejszanie ryzyka: przyjęć na OIOM w związku z hospitalizacją z powodu RSV u niemowląt (VE=42,9%; 95%CI: -124,8; 87,7), stosowania wentylacji mechanicznej podczas hospitalizacji z powodu RSV u niemowląt (VE=100%; 95%CI: -9,1; 100), hospitalizacji z powodu LRTI wywołanego przez dowolną przyczynę u niemowląt (VE=28,9%; 95%CI: -2,0; 50,8);
- szczepionka RSVpreF nie wpłynęła na zmniejszenie ryzyka: potwierdzonego medycznie LRTI wywołanego przez dowolną przyczynę u niemowląt (VE=2,5%; 95%CI: -17,9; 19,4);
- jeden zgon wywołany przez RSV wystąpił w ramieniu placebo fazy III RCT, który został zarejestrowany po 120 dniach od urodzeniu. W badaniu fazy IIb nie odnotowano zgonów wywołanych przez RSV;
- SAE u kobiet w ciąży były podobne w grupie szczepionki i grupie placebo; SAE u 4 biorczyń szczepionki (ból ramienia, a następnie obustronny ból kończyn dolnych, przedwczesny poród, toczeń rumieniowaty układu oraz u 1 biorczyń placebo (przedwczesne oddzielenie łożyska) zostały ocenione przez badacza jako związane ze szczepionką;
- zdarzenia reakto-genności (stopień ≥ 3) u kobiet w ciąży zostały zgłoszone przez 2,3% biorców szczepionki i 2,3% biorców placebo;
- SAE u niemowląt były podobne w grupach szczepionki i placebo, ale żadne z nich nie były związane ze szczepionką;
- przedwczesne porody były niezrównoważone między ramionami szczepionki i placebo, z większą liczbą przedwczesnych porodów wśród biorców szczepionki RSVpreF niż biorców placebo.

Wnioski: analiza randomizowanych badań kontrolnych wskazuje na bezpieczeństwo i skuteczność szczepionki RSVpreF w zapobieganiu chorobom dolnych dróg oddechowych związanych z RSV u niemowląt do 6 miesiąca życia.

Zeng 2024 (wg analizy wnioskodawcy)

Przedstawione w przeglądzie systematycznym Zeng 2024 wyniki, wskazują, że szczepionka Abrysvo jest skuteczna w zapobieganiu potwierdzonemu medycznie ciężkiemu zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV, występującemu w ciągu 90 dni po urodzeniu (VE=81,8%; 95%CI: 56,8; 92,4). Ponadto autorzy publikacji informują, że szczepionka Abrysvo wykazała skuteczność w zapobieganiu: potwierdzonemu medycznie zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV, występującemu w ciągu 90 dni po urodzeniu (VE=57,3%; 95%CI: 31,3; 73,5) i hospitalizacji spowodowanej zakażeniem RSV występującej w ciągu 90 dni po urodzeniu (VE=67,9%; 95%CI: 34,6; 84,2). Skuteczność szczepionki w zapobieganiu potwierdzonemu medycznie ciężkiemu zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV, występującemu w ciągu 180 dni po urodzeniu była niższa w porównaniu do skuteczności szczepionki po 90 dniach od urodzenia.

Niemniej jednak po 180 dniach szczepionka Abrysvo wykazywała skuteczność w zapobieganiu potwierdzonemu medycznie ciężkiemu zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV (VE=69,5%; 95%CI: 49,1; 81,7). Abrysvo wykazało również skuteczność w zapobieganiu: potwierdzonemu medycznie zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV, występującemu w ciągu 180 dni po urodzeniu (VE=51,5%; 95%CI: 33,7; 64,5) i hospitalizacji spowodowanej zakażeniem RSV występującej w ciągu 180 dni po urodzeniu (VE=57,0%; 95%CI: 26,5; 74,8).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 16. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu MATISSE – populacja niemowląt (1 miesiąc po urodzeniu).

Zdarzenie niepożądane	RSVpreF			Placebo			RR (95 %CI), p-value	RD (95 %CI), p-value	NNH (95%CI)
	N	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	1324	3 568	37,1	1229	3 558	34,5	1,08 (1,01; 1,14) p=0,022	0,03 (0,00; 0,05) p=0,022	38,46 NNH (20,72; 266,95)
Niska masa urodzeniowa	181	3 568	5,1	155	3 558	4,4	1,16 (0,94; 1,44) p=0,154	-	-
Wcześnieactwo	202	3 568	5,7	169	3 558	4,7	1,19 (0,98; 1,45) p=0,084	-	-
Żółtaczką noworodkowa	257	3 568	7,2	240	3 558	6,7	1,07 (0,90; 1,27) p=0,448	-	-
Jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane	553	3 568	15,5	541	3 558	15,2	1,02 (0,91; 1,14) p=0,725	-	-
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane zagrażające życiu	34	3 568	1,0	34	3 558	1,0	1,00 (0,63; 1,59) p=1,000	-	-
Jakiegokolwiek poważne zdarzenia niepożądane	161	3 568	4,5	134	3 558	3,8	1,18 (0,95; 1,48) p=0,139	-	-
Związane ze szczepionką lub placebo	1	3 568	<0,1	0	3 558	0,0	8,11 (0,43; 152,99) p=0,162	-	-
Szczególnego zainteresowania	298	3 568	8,4	257	3 558	7,2	1,17 (0,99; 1,37) p=0,059	-	-
Wada wrodzona	172	3 568	4,8	210	3 558	5,9	0,81 (0,67; 0,99) p=0,039	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,039	90,91 NNT (46,63; 1809,03)
Nowo zdiagnozowany przewlekły stan	6	3 568	0,2	6	3 558	0,2	1,00 (0,35; 2,82) p=1,000	-	-

W badaniu MATISSE u niemowląt, których matki zostały zaszczepione szczepionką RSVpreF (Abrysvo®) między 24 a 36 tygodniem ciąży, w pierwszym miesiącu życia w porównaniu z grupą placebo zaobserwowano statystycznie istotną niższą częstość występowania wad wrodzonych. Ponadto zaobserwowano statystycznie istotne częstsze występowanie jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych: niska masa urodzeniowa, wcześniactwo, żółtaczką noworodkowa, jakiegokolwiek ciężkie zdarzenie niepożądane, jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane zagrażające życiu, jakiegokolwiek poważne zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane związane ze szczepionką lub placebo, zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania, nowo zdiagnozowany przewlekły stan.

Tabela 17. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu MATISSE – populacja niemowląt (24 miesiące po urodzeniu).

Zdarzenie niepożądane	RSVpreF			Placebo			RR (95 %CI), p-value	RD (95 %CI), p-value	NNH (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Niska masa urodzeniowa	182	3 568	5,1%	157	3 558	4,4%	1,16 (0,94; 1,43) p=0,165	-	-
Wcześnieactwo	200	3 568	5,6%	167	3 558	4,7%	1,19 (0,98; 1,46) p=0,086	-	-

W badaniu MATISSE u niemowląt, których matki zostały zaszczepione szczepionką RSVpreF (Abrysvo®) między 24 a 36 tygodniem ciąży, w ciągu 24 miesięcy po urodzeniu nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie następujących zdarzeń niepożądanych: niska masa urodzeniowa, wcześniactwo.

Tabela 18. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu MATISSE – populacja niemowląt - zgony

Zdarzenie niepożądane	Czas obserwacji (czas po urodzeniu)	RSVpreF			Placebo			RR (95 %CI), p-value	RD (95 %CI), p-value	NNH (95%CI)
		n	N	%	n	N	%			
Zgony	1 miesiąc	2	bd	<0,1%	5	bd	1%	-	-	-
	1-6 miesięcy	3	bd	<0,1%	6	bd	2%	-	-	-
	6-12 miesięcy	0	bd	0,0%	1	bd	<0,1%	-	-	-

W badaniu MATISSE u niemowląt, których matki zostały zaszczepione szczepionką RSVpreF (Abrysvo®) między 24 a 36 tygodniem ciąży, nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w porównaniu z placebo w odsetku zgonów. Wynosił on odpowiednio: w ciągu 1 miesiąca: <0,1% vs 1%, między 1 a 6 miesiącem: <0,01% vs 2%, między 6 a 12 miesiącem: 0,0% vs <0,1%.

Tabela 19. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu MATISSE – populacja matek

Zdarzenie niepożądane	RSVpreF			Placebo			RR (95 %CI), p-value	RD (95 %CI), p-value	NNH (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	508	3 682	13,8	481	3 675	13,1	1,05 (0,94; 1,18) p=0,373	-	-
Ciężkie zdarzenia niepożądane	155	3682	4,2	136	3675	3,7	1,14 (0,91; 1,42) p=0,271	-	-
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane zagrażające życiu	18	3682	0,5	11	3675	0,3	1,67 (0,79; 3,51) p=0,179	-	-
Jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane	63	3682	1,7	48	3675	1,3	1,31 (0,90; 1,90) p=0,156	-	-
Stan przedrzucawkowy	17	3682	0,5	7	3675	0,2	2,42 (1,01; 5,84) p=0,048	0,00 (0,00; 0,01) p=0,041	368,69 (188,09; 9257,89)
Ból w miejscu wstrzyknięcia	1510	3682	41,0%	368	3675	10,0%	4,10 (3,69; 4,55) p<0,001	0,31 (0,29; 0,33) p<0,001	3,23 (3,04; 3,43)
Opuchlizna	221	3682	6,0%	37	3675	1,0%	6,00 (4,24; 8,48) p<0,001	0,05 (0,04; 0,06) p<0,001	20,00 (17,15; 23,99)
Zaczerwienienie	258	3682	7,0%	37	3675	1,0%	7,00 (4,97; 9,86) p<0,001	0,06 (0,05; 0,07) p<0,001	16,67 (14,52; 19,55)
Biegunka	405	3682	11,0%	441	3675	12,0%	0,92 (0,81; 1,04) p=0,179	-	-
Ból głowy	1141	3682	31,0%	1029	3675	28,0%	1,11 (1,03; 1,19) p=0,005	0,03 (0,01; 0,05) p=0,005	33,33 (19,67; 109,06)
Ból mięśni	994	3682	27,0%	625	3675	17,0%	1,59 (1,45; 1,74) p<0,001	0,10 (0,08; 0,12) p<0,001	10,00 (8,42; 12,31)
Ból stawów	442	3682	12,0%	404	3675	11,0%	1,09 (0,96; 1,24) p=0,179	-	-
Nudności	736	3682	20,0%	698	3675	19,0%	1,05 (0,96; 1,16) p=0,279	-	-
Wymioty	295	3682	8,0%	257	3675	7,0%	1,14 (0,97; 1,34) p=0,104	-	-
Zmęczenie	1694	3682	46,0%	1617	3675	44,0%	1,05 (0,99; 1,10) p=0,085	-	-
Jakiegokolwiek zdarzenie szczególnego zainteresowania	99	3682	2,7	92	3675	2,5	1,08 (0,82; 1,43) p=0,590	-	-
Przedwczesny poród	229	3577	6,4	198	3570	5,5	1,15 (0,96; 1,39) p=0,127	-	-
Zgony*	1	bd	bd	0	bd	bd	Bd	-	-

W trakcie trwania badania MATISSE na dzień odcięcia danych (02.09.2022 – analiza bezpieczeństwa) odnotowano 1 zgon matki w grupie RSVpreF na Filipinach. Wywołany był on przez krwotok poporodowy i wstrząs hipowolemiczny. Śmierć została oceniona przez badacza jako niezwiązana z interwencją badania. W zbiorczej bazie danych dotyczących bezpieczeństwa odnotowano 1 dodatkowy zgon 48-letniej kobiety niebędącej w ciąży, która otrzymała 120 µg RSVpreF w badaniu C3671001. Przyczyną zgonu było toksyczne połączenie stosowania kwetiapiny oraz amlodypiny i zostało uznane za niezwiązaną z badaną interwencją (Abrysvo® EPAR: Assessment report 2023).

W badaniu MATISSE u kobiet, które zostały zaszczepione szczepionką RSVpreF (Abrysvo®) między 24 a 36 tygodniem ciąży, zaobserwowano statystycznie istotną wyższą częstość występowania w porównaniu do placebo

następujących zdarzeń niepożądanych: stan przedrzucawkowy, ból głowy, ból mięśni, a także objawów w miejscu wstrzyknięcia: ból w miejscu wstrzyknięcia, opuchlizna, zaczerwienienie.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w odsetku pacjentek, u których wystąpiły: jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane zagrażające życiu, jakiegokolwiek poważne zdarzenie niepożądane, biegunka, ból stawów, nudności, wymioty, zmęczenie, jakiegokolwiek zdarzenie szczególnego zainteresowania, przedwczesny poród

Odnotowano 1 zgon matki w grupie RSVpreF, wywołany był on przez krwotok poporodowy i wstrząs hipowolemiczny. Śmierć została oceniona przez badacza jako niezwiązana z interwencją badania.

BADANIA SKUTECZNOŚCI PRAKTYCZNEJ (RWE)

Tabela 20. Wyniki analizy skuteczności w badaniu obserwacyjnym Son 2024

Punkt końcowy	RSVpreF n (%) (N=1 011)	Brak szczepienia n (%) (N=1 962)	HR (95%CI)*
Przedwczesny poród	60 (5,9)	131 (6,7)	0,93 (0,64; 1,34)
Zaburzenia nadciśnieniowe w ciąży	203 (20,1)	355 (18,1)	1,43 (1,16; 1,77)
Nadciśnienie ciążowe**	153 (15,1)	273 (13,9)	NA
Stan przedrzucawkowy	67 (6,6)	130 (6,6)	NA
Rzucawka	1 (0,1)	1 (0,1)	NA
Zespół HELLP	2 (0,2)	2 (0,1)	NA
Mała masa urodzeniowa w stosunku do wieku ciążowego***	107 (10,6)	178 (9,1)	1,31 (0,97; 1,77)
Poronienie	2 (0,2)	3 (0,2)	NA
Przyjęcia niemowląt na oddział intensywnej terapii	89 (8,8)	159 (8,1)	b.d.
Niewydolność oddechowa noworodków z przyjęciem na oddział intensywnej terapii	56 (5,5)	95 (4,8)	b.d.
Żółtaczka lub hiperbilirubinemia	191 (18,1)	362 (18,5)	b.d.
Hipoglikemia	59 (5,8)	133 (6,8)	b.d.
Posocznica	3 (0,3)	9 (0,5)	b.d.

b.d. – brak danych; NA – nie dotyczy

* Zależny od czasu model regresji kowariancyjnej Coxa obejmujący te same kowariancje, co wielozmienny model regresji logistycznej;

** W mianowniku usunięto pacjentów z rozpoznaniem wcześniej istniejącego przewlekłego nadciśnienia tętniczego, 7 pacjentów w każdej badanej grupie;

*** Mały wiek ciążowy określony na podstawie wieku ciążowego (w tygodniach) przy urodzeniu i płci przy użyciu odniesienia Fentona.

W retrospektywnym badaniu obserwacyjnym Son 2024 u kobiet, które zostały zaszczepione szczepionką RSVpreF (Abrysvo®) między 24. a 36. tygodniem ciąży, zaobserwowano statystycznie istotną wyższą częstość występowania w porównaniu do grupy niezaszczepionej zaburzenia nadciśnieniowego w ciąży. Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic w zakresie częstości występowania przedwczesnego porodu, a także małej masy urodzeniowej w stosunku do wieku ciążowego.

PRZEGLĄDY SYSTEMATYCZNE

CDC 2023 (wg analizy wnioskodawcy)

- Jeden zgon wywołany przez RSV wystąpił w ramieniu placebo RCT fazy III, który został zarejestrowany po 120 dniach od urodzeniu. W badaniu fazy IIb nie odnotowano zgonów wywołanych przez RSV;
- SAE u kobiet w ciąży były podobne w grupie szczepionki i grupie placebo; SAE u 4 biorczyń szczepionki (ból ramienia, a następnie obustronny ból kończyn dolnych, przedwczesny poród, toczeń rumieniowaty układu oraz u 1 biorczyńki placebo (przedwczesne oddzielenie łożyska) zostały ocenione przez badacza jako związane ze szczepionką;

- Zdarzenia reaktywności (stopień ≥ 3) u kobiet w ciąży zostały zgłoszone przez 2,3% biorców szczepionki i 2,3% biorców placebo;
- SAE u niemowląt były podobne w grupach szczepionki i placebo, ale żadne z nich nie były związane ze szczepionką;
- Przedwczesne porody były niezrównoważone między ramionami szczepionki i placebo, z większą liczbą przedwczesnych porodów wśród biorców szczepionki RSVpreF niż biorców placebo.

Zeng 2024 (wg analizy wnioskodawcy)

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa, wystąpienie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych zaobserwowano u 596 (12,7%) kobiet w ciąży z grupy RSVpreF i u 496 (13,2%) kobiet w ciąży z grupy placebo (RR=1,11; 95%CI: 0,89; 1,37). Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 165 (4,1%) pacjentek z grupy RSVpreF i u 138 (3,7%) pacjentek z grupy placebo (RR=1,14; 95%CI: 0,91; 1,42). W odniesieniu do niemowląt, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane zaobserwowano u 1 464 (37,6%) niemowląt, które zostały urodzone przez kobiety zaszczepione RSVpreF i u 1 258 (34,6%) niemowląt, urodzonych przez kobiety, które otrzymały placebo (RR=1,08; 95%CI: 0,95; 1,21). Ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano u 622 (16,0%) niemowląt z grupy RSVpreF i u 553 (15,2%) niemowląt z grupy placebo (RR=1,04; 95%CI: 0,58; 1,21).

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Marchand 2024

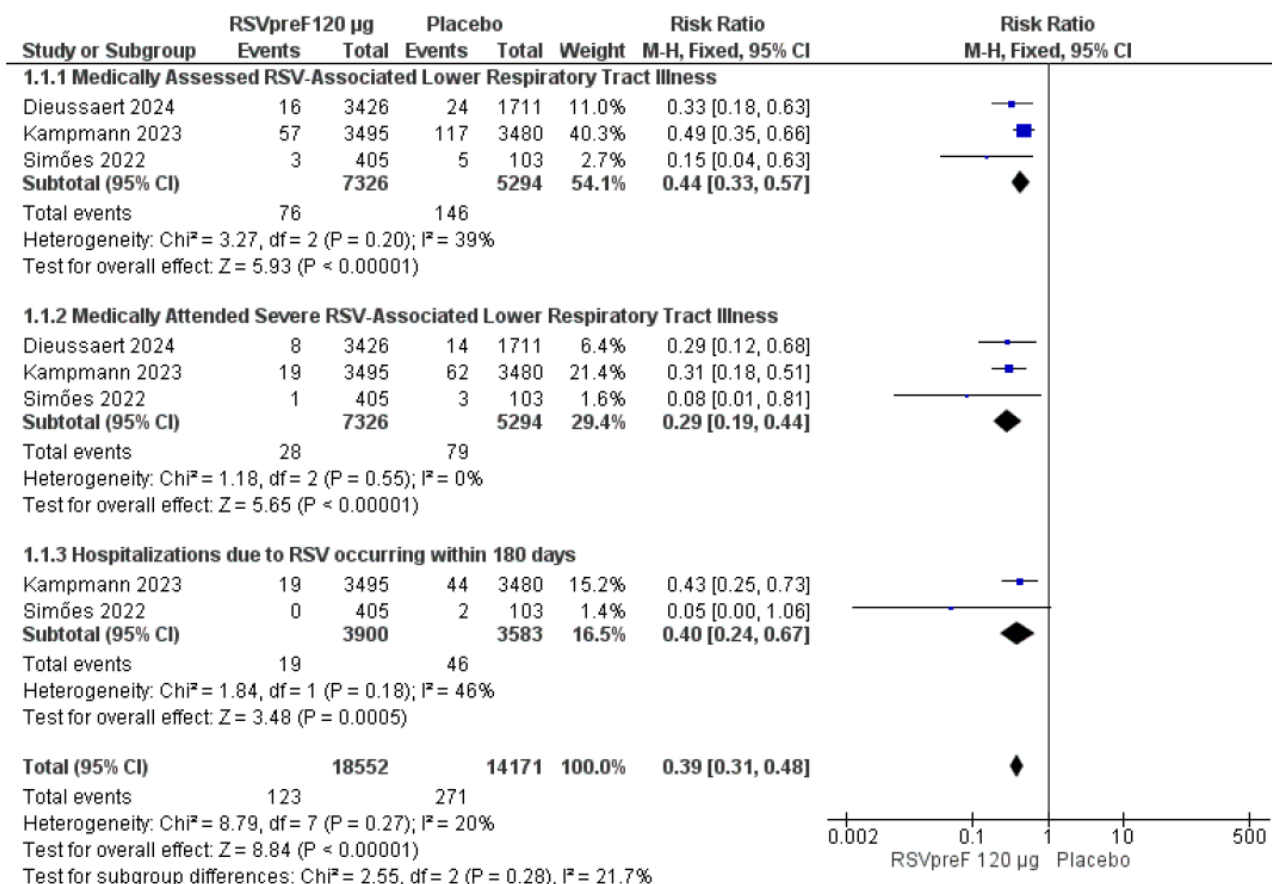
Przegląd systematyczny z metaanalizą mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RSV w zapobieganiu chorobom wywołanym przez RSV u niemowląt. Wyszukiwanie przeprowadzono 15.03.2024 r. w bazach Cochrane Library, PubMed, Scopus, Web of Science, FDA, and Clinicaltrials.gov. Włączono badania RCT porównujące szczepienie przeciw RSV u kobiet w ciąży względem placebo.

Do przeglądu włączono 3 badania RCT dotyczące kobiet w ciąży, u których zastosowano:

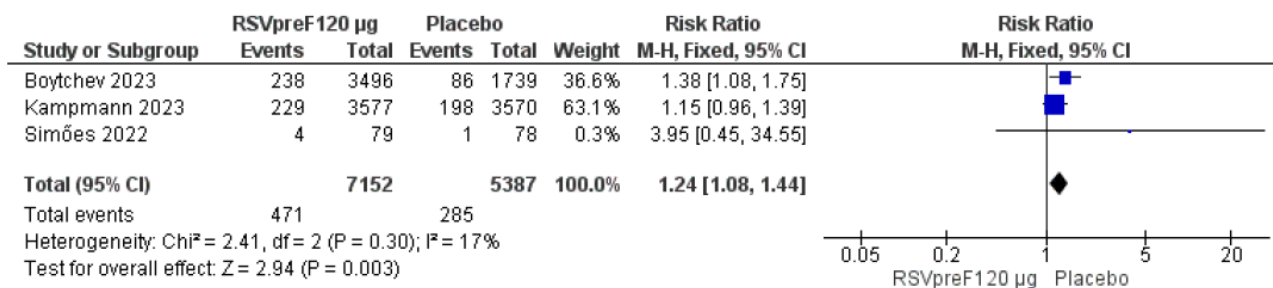
- szczepionkę RSVpreF (Abrysvo) - Kampmann 2023 (NCT04424316), Simões 2022 (NCT04032093)
- szczepionkę RSVPreF3 - Dieussaert 2023 (NCT04605159).

Według autorów przeglądu zastosowanie szczepionki przeciwko RSV u kobiet w ciąży wiąże się z wystąpieniem działań niepożądanych (RR=1,16 (95%CI: 1,01; 1,33) i zwiększeniem ryzyka przedwczesnego porodu (RR=1,16 (95%CI: 1,24; 1,33)). Krótkoterminowe bezpieczeństwo u noworodków wydaje się być akceptowalne, natomiast nie wykazano istotnego statycznie obniżenia ryzyka zgonu noworodków. Szczepienie istotnie statystycznie obniża częstość występowania punktów końcowych związanych z chorobami dolnych dróg oddechowych związane z zakażeniem RSV (RR=0,39 (95%CI: 0,31; 0,48)

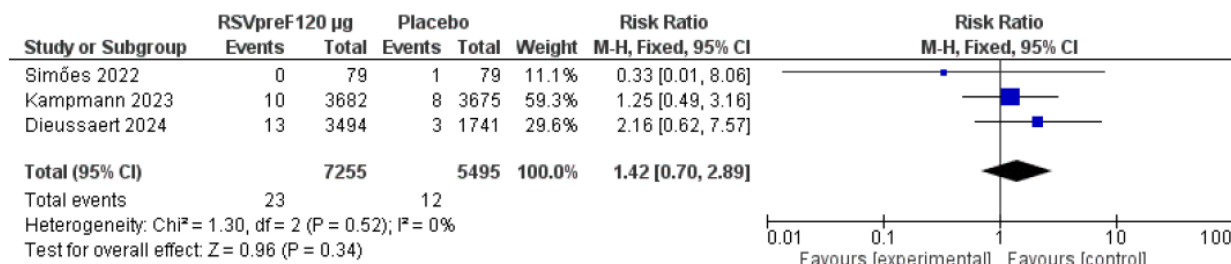
Należy zwrócić uwagę, że przegląd oprócz badań dotyczących szczepionki RSVpreF (Abrysvo), obejmował też inną szczepionkę - RSVPreF3. Wyniki dotyczące wybranych punktów końcowych w podziale na poszczególne badania, a tym samym poszczególne szczepionki, przedstawiono na wykresach poniżej.



Rysunek 1. Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Marchand 2024 – choroby dolnych dróg oddechowych związane z zakażeniem RSV



Rysunek 2. Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Marchand 2024 – przedwczesny poród



Rysunek 3. Wyniki przeglądu systematycznego z metaanalizą Marchand 2024 – zgon noworodków/niemowląt

Phijffer 2024

Przegląd systematyczny Cochrane mający na celu ocenę skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek RSV w zapobieganiu chorobom wywołanym przez RSV u niemowląt. Wyszukiwanie przeprowadzono 21.10.2023 r. w Cochrane Pregnancy and Childbirth's Trials Register i dwóch innych bazach badań klinicznych. Aktualizację wyszukiwania przeprowadzono 27.07.2023 r. w bazach MEDLINE, Embase, CENTRAL, CINAHL i dwóch bazach badań klinicznych. Przeszukiwano również referencje odnalezionych badań i doniesienia konferencyjne. Włączono badania RCT porównujące szczepienie przeciw RSV u kobiet w ciąży względem placebo lub braku interwencji.

Do przeglądu włączono 6 badań RCT opisanych w 25 publikacjach, obejmujących łącznie 17 991 kobiet w ciąży, u których zastosowano:

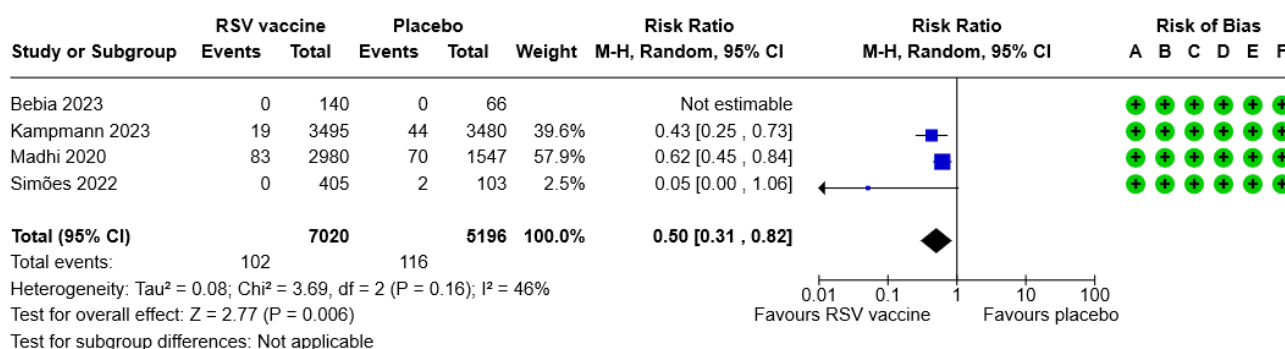
- szczepionkę RSVpreF (Abrysvo) - Kampmann 2023 (NCT04424316), Simões 2022 (NCT04032093)
- szczepionkę RSVPreF3 - Bebia 2023 (NCT04126213) i Dieussaert 2023 (NCT04605159)
- szczepionkę nanocząsteczkową firmy Novavax – Madhi 2020 (NCT02624947), Muñoz 2019 (NCT02247726).

Według autorów przeglądu zaszczepienie kobiet w ciąży szczepionką przeciw RSV zmniejsza liczbę hospitalizacji z potwierdzonym laboratoryjnie zakażeniem RSV. Nie ma wpływu na bezpieczeństwo związane z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu lub wadami wrodzonymi.

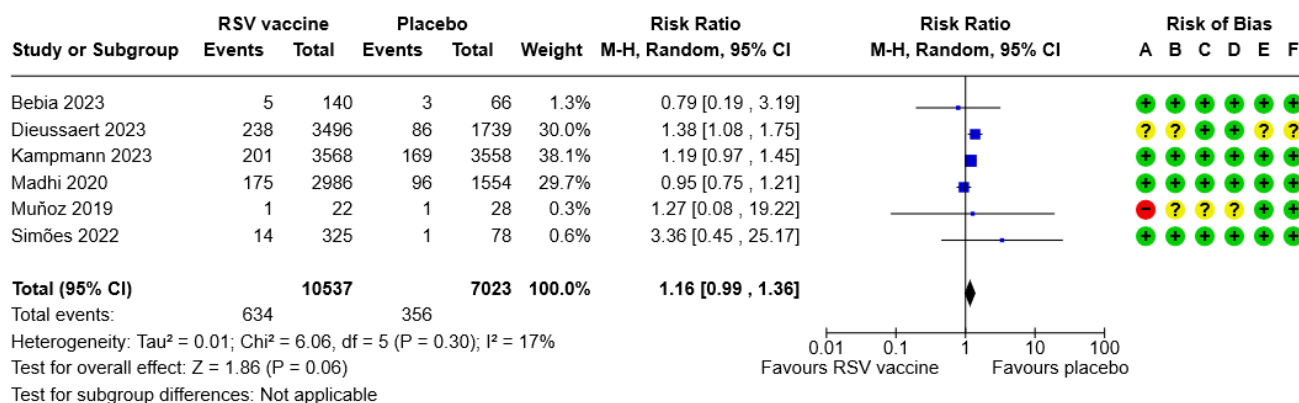
Należy natomiast zachować ostrożność w przypadku innych aspektów bezpieczeństwa ze względu na niski poziom dowodów i bardzo dużą niepewność. Dostępne dowody naukowe sugerują, że szczepienie przeciwko RSV może mieć niewielki wpływ lub brak wpływu na prawdopodobieństwo wystąpienia poronienia, śmierć matki, śmierć noworodka/niemowlęcia (w przypadku tego ostatniego dowody są niejasne). Mogą istnieć również przesłanki do dalszych badań w zakresie możliwości wystąpienia przedwczesnego porodu. Wskazują na to dane pochodzące z jednego badania klinicznego, którego wyniki nie zostały jednak w pełni opublikowane.

Zasadne jest przeprowadzenie większej liczby badań RCT obejmujących odpowiednią liczbę pacjentów oraz dobrze zaplanowanych badań obserwacyjnych z długim okresem follow-up w przypadku oceny bezpieczeństwa. Przyszłe badania powinny uwzględniać także szczepienia współistniejące, czas szczepienia, wiek ciążowy w momencie porodu, rasę, uwarunkowania geograficzne.

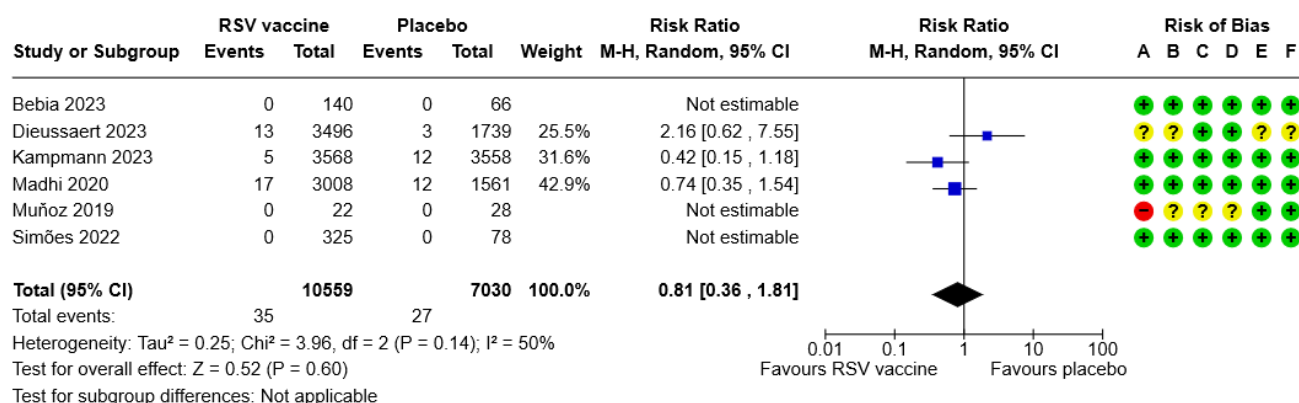
Należy zwrócić uwagę, że przegląd oprócz badań dotyczących szczepionki RSVpreF (Abrysvo), obejmował też inne szczepionki. Wyniki dotyczące wybranych punktów końcowych w podziale na poszczególne badania, a tym samym poszczególne szczepionki, przedstawiono na wykresach poniżej.



Rysunek 4. Wyniki przeglądu systematycznego Phijffer 2024 – hospitalizacje niemowląt z laboratoryjnie potwierdzoną chorobą wywołaną przez RSV



Rysunek 5. Wyniki przeglądu systematycznego Phijffer 2024 – przedwczesny poród



Rysunek 6. Wyniki przeglądu systematycznego Phijffer 2024 – zgony niemowląt

4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

ChPL Abrysvo

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Do najczęstszych działań niepożądanych u kobiet w ciąży należał ból w miejscu wstrzyknięcia.

Działania niepożądane występujące bardzo często (≥1/10) u kobiet w ciąży: ból w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy i ból mięśni.

EMA, FDA, URPL

Przeszukano strony URPL, EMA oraz FDA w celu pozyskania informacji o bezpieczeństwie szczepionki Abrysvo.

Zaobserwowano rozbieżności w ChPL opublikowanym przez **Europejską Agencję Leków (EMA)** a ulotką opublikowaną przez **Agencję Żywności i Leków (FDA)**

ChPL opublikowane przez **EMA** zawiera informację: „Dane dotyczące kobiet w ciąży (ponad 4 000 zaszczepionych) wskazują, że szczepionka nie wywołuje wad rozwojowych i nie działa szkodliwie na płód ani noworodka. Wyniki badań na zwierzętach dotyczące stosowania szczepionki Abrysvo nie wykazały bezpośredniego ani pośredniego szkodliwego wpływu na reprodukcję (...). W badaniu III fazy (badanie 1) działania niepożądane u matek zgłoszone w ciągu jednego miesiąca po szczepieniu były podobne w grupie otrzymującej szczepionkę Abrysvo (14%) i w grupie otrzymującej placebo (13%). Nie wykryto sygnałów dotyczących bezpieczeństwa u niemowląt w wieku do 24 miesięcy. Częstość działań niepożądanych zgłaszanych u niemowląt w ciągu jednego miesiąca po urodzeniu była podobna w grupie otrzymującej szczepionkę Abrysvo (37%) i w grupie otrzymującej placebo (35%). Główne punkty końcowe związane z porodem, oceniane w grupie otrzymującej szczepionkę Abrysvo w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, obejmowały przedwczesny

poród [odpowiednio 201 (6%) i 169 (5%)], niską masę urodzeniową [odpowiednio 181 (5%) i 155 (4%)] oraz wady wrodzone [odpowiednio 174 (5%) i 203 (6%)]”.

Tymczasem informacja umieszczona na ulotce **FDA** zwraca uwagę na potencjalne ryzyko przedwczesnego porodu „w dwóch badaniach klinicznych zaobserwowano nierównowagę liczbową w przypadku porodów przedwczesnych u osób otrzymujących **ABRYSVO** w porównaniu do osób otrzymujących placebo. Dostępne dane są niewystarczające do ustalenia lub wykluczenia związku przyczynowego między porodem przedwczesnym a **ABRYSVO**. Aby zminimalizować potencjalne ryzyko porodu przedwczesnego w przypadku stosowania **ABRYSVO** przed 32. tygodniem ciąży, należy podawać **ABRYSVO** tylko ciężarnym osobom w wieku ciążowym od 32 do 36 tygodni. Kobiety w ciąży, które były w zwiększonym ryzyku porodu przedwczesnego, były generalnie wykluczone z badań klinicznych dotyczących **ABRYSVO**.”

Zaktualizowano przegląd danych dotyczących zdarzeń niepożądanych. W tym celu przeszukano bazy EudraVigilance (EMA) oraz The Vaccine Adverse Event Reporting System (VAERS).

EudraVigilance to europejska baza danych, w której zgłaszane są i oceniane podejrzenia działań niepożądanych leków lub szczepionek, dopuszczonych do obrotu lub będących w trakcie badań klinicznych na terenie Europejskiej Agencji Środowiskowej. Zgodnie z danymi pozyskanymi z internetowej bazy EudraVigilance w dniu 18.10.2024 od 2023 do października 2024 roku (13.10.2024) zgłoszono 489 przypadków działań niepożądanych. 94 przypadki zgłoszeń dotyczyły ciąży i okresu poporodowego (19,2%). Wśród 91 poważnych zgłoszeń obejmujących ciążę oraz okres okołoporodowy najczęściej zgłaszane były następujące zdarzenia niepożądane: dziecko przedwcześnie urodzone (36), przedwczesny poród (21), przedwczesna akcja porodowa (14), przedwczesne pęknięcie błon płodowych (7), przedwczesne odklejenie łożyska (5), urodzenie martwego dziecka (6), śmierć płodu (5), stan przedzręczawkowy (4), hipokinezyja płodowa (4).

Zgodnie z danymi pozyskanymi z internetowej bazy danych VAERS w dniu 18.10.2024 roku, w okresie od 1 stycznia 2023 roku do 18.10.2024 roku zgłoszono łącznie 1755 działań niepożądanych, z czego 217 określono jako poważne. Wśród zgłoszeń w obrębie ciąży oraz z okresu okołoporodowego najczęściej zgłaszane były: dziecko przedwcześnie urodzone (24), przedwczesny poród (45), przedwczesna akcja porodowa (27), cesarskie cięcie (14), przedwczesne pęknięcie błon płodowych (7), przedwczesne odklejenie łożyska (4), urodzenie martwego dziecka (6), śmierć płodu (7), stan przedzręczawkowy (5), hipokinezyja płodowa (6).

4.3. Komentarz Agencji

W badaniu RCT MATISSE wykazano skuteczność kliniczną szczepionki Abrysvo w profilaktyce choroby dolnych dróg oddechowych u niemowląt w pierwszych 6 miesiącach życia, których matki zostały zaszczepione w III trymestrze ciąży. Wykazano, że jedna dawka szczepionki Abrysvo podana matce w 24.–36. tygodniu ciąży, w porównaniu z placebo zmniejszyła ryzyko ciężkiego infekcyjnego zapalenia dolnych dróg oddechowych o etiologii RSV u ich dzieci o 81,8% (99,5% CI: 40,6–96,3) w pierwszych 3 miesiącach życia oraz 69,4% (97,58% CI: 44,3–84,1) w pierwszych 6 miesiącach życia, a także zmniejszyła ryzyko zakażenia dolnych dróg oddechowych wymagającego hospitalizacji (nie wszystkie zachorowania wymagające hospitalizacji spełniały kryteria zakażenia o ciężkim przebiegu) o 67,7% (15,9–89,5) w pierwszych 3 miesiącach życia i 56,8% (10,1–80,7) w pierwszych 6 miesiącach życia.

Należy zwrócić uwagę, że wyniki badania wzbudziły pewną wątpliwość co do tego, czy szczepienie nie zwiększa ryzyka przedwczesnego porodu, co m.in. skutkowało tym, że FDA zarejestrowało szczepionkę do stosowania w późniejszym okresie ciąży, tj. między 32 a 36 tygodniem ciąży, do czasu uzyskania dodatkowych danych z zakresu bezpieczeństwa. Rejestracja EMA pokrywa się z kryteriami włączenia do badania MATISSE i obejmuje kobiety między 24 a 36 tygodniem ciąży.

W przeprowadzonym później badaniu skuteczności praktycznej Son 2024, obejmującym ciężarne, które urodziły w 32 tygodniu ciąży lub później, szczepionka RSVpreF nie była związana ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnego porodu i wystąpienia złych wyników okołoporodowych. Wskazano natomiast za zasadne dalsze badanie ryzyka wystąpienia zaburzenia nadciśnieniowego w ciąży.

W innym badaniu skuteczności praktycznej, Jasset 2024, wykazano, że wcześniejsze podanie szczepionki skutkuje najwyższym przezłożyskowym transferem matczynych przeciwciał do noworodka.

5. Ocena analizy ekonomicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą ekonomiczną i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest ocena efektywności kosztowej finansowania w ramach środków publicznych szczepionki Abrysvo w biernej ochronie niemowląt od urodzenia do 6. miesiąca życia po zaszczepieniu matki przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywoływanych przez syncytialnego wirusa oddechowego (RSV).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

Porównane interwencje

Wnioskowany produkt leczniczy porównano z brakiem szczepienia ochronnego.

Perspektywa

Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej (pacjent + NFZ).

Horyzont czasowy

Przyjęto 99-letni (dożywotni) horyzont czasowy.

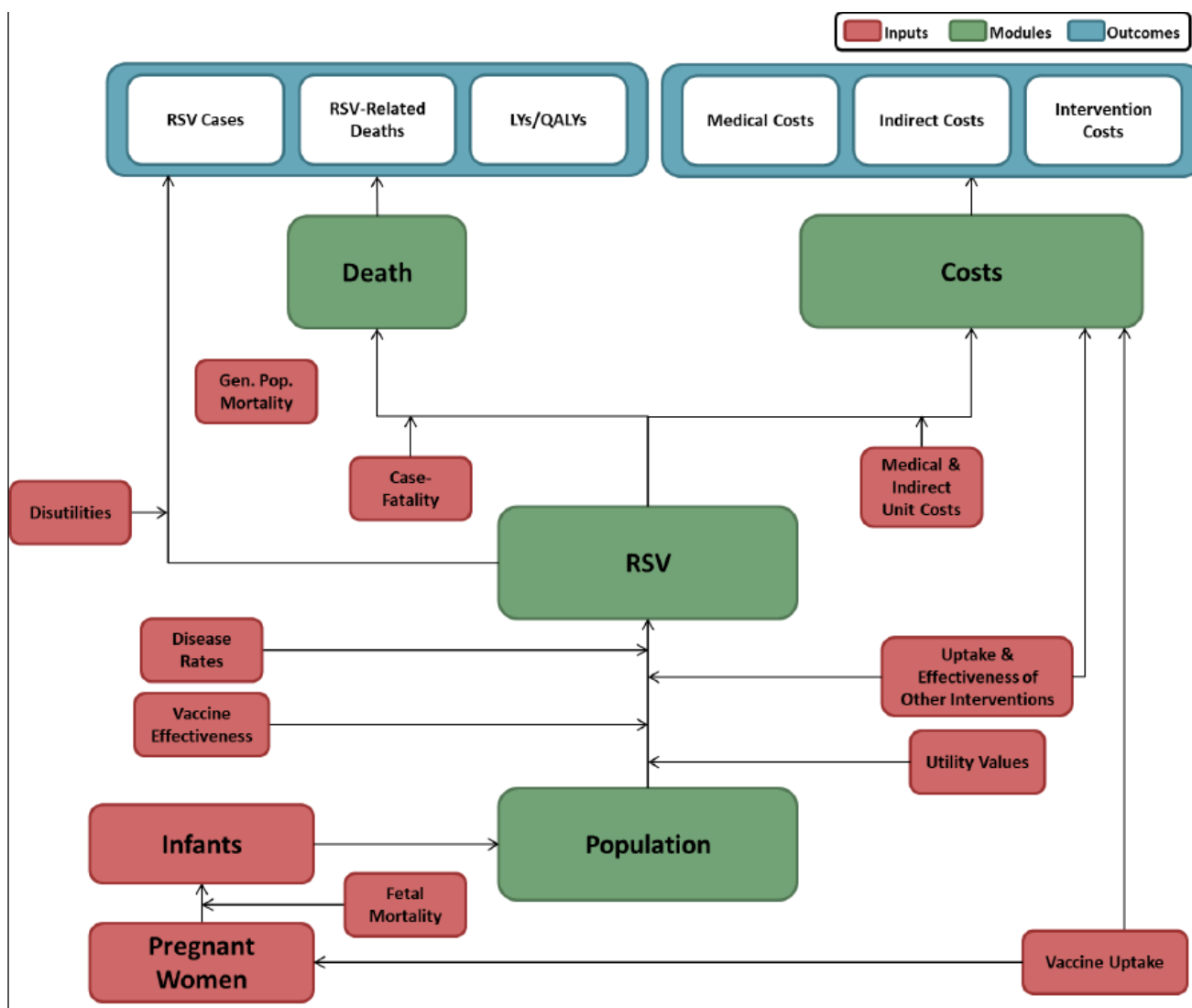
Model analizy

W analizie wykorzystano, zaadaptowano do warunków polskich, kohortowy model Markova wykonany w programie MS Excel. Z uwagi na fakt, że szczepionka chroni niemowlęta po uprzednim zaszczepieniu matek (między 24. a 36. tygodniem ciąży), model zawiera osobne moduły dotyczące kobiet w ciąży oraz niemowląt, dla których obliczono częstości zakażeń RSV, zgonu oraz koszty związane z terapią. Oszacowania liczebności populacji kobiet w ciąży oraz populacji żywych urodzeń przeprowadzono w oparciu o dane statystyczne GUS za 2022 r.

Model zakłada, że w przypadku niemowląt, których matki otrzymały szczepionkę przeciwko wirusowi RSV w czasie ciąży, ryzyko zakażenia wirusem RS w przyszłości jest mniejsze. Zakres zmniejszenia tego ryzyka zależy od: obrazu klinicznego, skuteczności szczepionki, wieku ciążowego w momencie urodzenia, czasu podania szczepionki, oraz wieku niemowlęcia. W analizie założono również, że skuteczność szczepionki zmniejsza się z każdym miesiącem od urodzenia do 12. miesiąca życia.

Długość cyklu w modelu wynosi 1 miesiąc, a wyniki kliniczne dla modelowanej populacji obliczane są na podstawie wieku, ryzyka zakażeń, współczynnika śmiertelności oraz czasu od otrzymania interwencji z uwzględnieniem zmienności w zakresie jej podawania oraz z uwzględnieniem zmienności częstości RSV w ciągu roku kalendarzowego. Wyniki kliniczne obejmują zakażenia RSV wymagające opieki medycznej z podziałem na placówkę opieki (hospitalizacje, wizyty na Szpitalnym Oddziale Ratunkowym (SOR), wizyty w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ)/ambulatoryjne oraz zgony związane z zakażeniami RSV leczonymi w ramach hospitalizacji.

Poniżej przedstawiono schemat struktury modelu wnioskodawcy.



Rysunek 7. Struktura modelu AE wnioskodawcy

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Skuteczność i bezpieczeństwo zastosowania szczepionki Abrysvo oparto na wynikach, włączonego do AKL, wieloośrodkowego, randomizowanego badania klinicznego MATISSE, w którym populacją badaną stanowiło 7 358 kobiet ≤ 49 lat oraz 7 128 niemowląt. Czas obserwacji w badaniu wynosił 12 miesięcy.

Dane kliniczne przyjęte w analizie szczegółowo opisano w analizie klinicznej AWA, odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych oraz w rozdziale 2 AE wnioskodawcy. Poniżej przedstawiono, przyjęte w analizie podstawowej, parametry dotyczące skuteczności wnioskowanej szczepionki.

Tabela 21. Parametry skuteczności szczepionki Abrysvo przyjęte w analizie podstawowej wnioskodawcy

Parametr wejściowy w modelu	Punkt końcowy w badaniu MATISSE	Wartość parametru	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Parametr wejściowy w modelu	Punkt końcowy w badaniu MATISSE	Wartość parametru	Źródło
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W badaniu oceniano wpływ szczepienia na częstość występowania zdarzeń niepożądanych ogółem (w tym zgonów wśród niemowląt), zdarzeń niepożądanych w miejscu iniekcji w populacji matek oraz zdarzeń ogólnoustrojowych. [REDACTED]

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów różniących:

- koszty szczepień;
- koszty leczenia zakażeń RSV;
- koszty zdarzeń niepożądanych.

Koszty związane z leczeniem obliczane są na podstawie częstości zdarzeń oraz kosztów jednostkowych w odniesieniu do miejsca opieki. Wszystkie koszty związane z interwencją są zliczane w momencie podawania i odpowiednio dyskontowane. W modelu można również uwzględnić koszty zdarzeń niepożądanych wynikających ze szczepienia matki. [REDACTED]

Koszt szczepień

Wnioskowane warunki finansowania szczepionki Abrysvo uwzględniają refundację apteczną [REDACTED]. Zgodnie z ChPL Abrysvo szczepionkę należy podać w ramach jednej dawki 0,5 ml między 24. a 36. tygodniem ciąży. [REDACTED]

W analizie założono, że szczepienia odbywają się w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, tym samym wizyta z realizacją szczepienia nie będzie generowała dodatkowych kosztów.

Tabela 22. Koszty produktu leczniczego Abrysvo

Produkt	CZN [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	Dopłata pacjenta [PLN]	Koszt NFZ z RSS [PLN]
Abrysvo, 0,5 ml	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Skróty: CZN – cena zbytu netto; CHB – cena hurtowa brutto, CD – cena detaliczna, RSS – instrument podziału ryzyka,

Koszt leczenia zakażeń RSV

Koszty leczenia zakażeń RSV zostały podzielone na koszty hospitalizacji z powodu zakażenia, koszty wizyty na SOR oraz koszty wizyty w ramach POZ i leczenia specjalistycznego.

Średni koszt 1 dnia hospitalizacji z powodu zakażenia RSV (1426,75 zł) został oszacowany na podstawie danych JGP (Statystyki NFZ) dotyczących leczenia ciężkiej infekcji dróg oddechowych wywołanej zakażeniem RSV oraz wg danych dotyczących średniej długości hospitalizacji dzieci, które przyjęto na podstawie publikacji Pogonowska 2022.

Koszt wizyty specjalistycznej przyjęto na poziomie 44 zł (W 11 Świadczenie specjalistyczne 1-go typu), natomiast wizyty ambulatoryjnej na poziomie [redacted]. W analizie wnioskodawcy przyjęto założenie, że leczenie pacjentów w ramach wizyty ambulatoryjnej będzie się odbywać w [redacted] przypadków w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ), a w [redacted] przypadków w ramach wizyty specjalistycznej. Jedynie w przypadku niemowląt urodzonych przedwcześnie założono, że 100% kosztów będzie równych kosztowi wizyty specjalistycznej.

Koszty zdarzeń niepożądanych

W modelu wnioskodawcy oszacowano ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych (tj. reakcji w miejscu wstrzyknięcia) na podstawie wyników z badania klinicznego Kampmann 2023. Według danych z badania reakcja w miejscu wstrzyknięcia dotyczyła 410/1000 zaszczepionych kobiet. Założono, że koszt leczenia takiego zdarzenia niepożądanego będzie rozliczany jako wizyta ambulatoryjna (przyjęto analogiczne założenia jak w przypadku wizyt ambulatoryjnych z powodu zakażeń RSV, tj. [redacted]).

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie przyjęto, że oszacowana użyteczność dla zdrowych niemowląt, niezależnie od wieku w momencie urodzenia, będzie wynosić 1,0. Utracone QALY z powodu leczenia zakażeń RSV oszacowano na podstawie publikacji Roy 2013, zakładając, że zmniejszenie użyteczności będzie utrzymywało się przez 14 dni leczenia choroby. W ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusze, w których utratę QALY przyjęto na podstawie wyników, odnalezionych w ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu systematycznego, publikacji Mao 2023 oraz Hodgson 2020.

Tabela 23. Utracone QALY z powodu leczenia zakażeń RSV

Miejsce leczenia zakażeń RSV	Liczba dni w zdrowiu	Użyteczność w zdrowiu	Czas trwania choroby (dni)	Zmniejszenie użyteczności zależne od miejsca leczenia	Użyteczność w trakcie choroby	Użyteczność dla całego roku	Utracone QALY
Oddział szpitalny	351	1,0	14	-0,41	0,59	0,9843	0,0157
Ambulatorium	351	1,0	14	-0,16	0,84	0,9939	0,0061

Użyteczności dla populacji generalnej Polski oszacowano zgodnie z polskimi normami populacyjnymi dla kwestionariusza EQ-5D-5L dla odpowiednich grup wiekowych wg publikacji Golicki 2021. Na potrzeby modelowania założono, że użyteczności w populacji poniżej 18 r.ż. będą równe użyteczności dla grupy 18 lat.

Tabela 24. Użyteczności bazowe w modelu dla populacji generalnej na podstawie publikacji Golicki 2021

Grupa wiekowa [lata]	Użyteczność
1 – 4 lata	0,9650
5 – 17 lat	0,9650
18 – 49 lat	0,9650
50 – 64 lata	0,9000
65 – 74 lata	0,8600
75 – 84 lata	0,7600
85 – 99 lat	0,7600

Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości przetestowano scenariusz uwzględniający utracone QALY dla opiekunów (wynikające z konieczności opieki nad niemowlętami w trakcie leczenia zakażeń RSV), które oszacowano na podstawie danych z analizy ekonomicznej nirsewimabu (publikacja Hutton 2023).

Dyskontowanie

W ramach analizy uwzględniono stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Szczegółowy wykaz wszystkich modelowanych parametrów przedstawiono w rozdz. 2.13 AE wnioskodawcy.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej CUA (Abrysvo vs brak szczepienia)

Parametr	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
	Abrysvo	Brak szczepienia	Abrysvo	Brak szczepienia
Perspektywa NFZ				
Koszt całkowity [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]			164 188	
Perspektywa wspólna				
Koszt całkowity [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]			489 576	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie szczepionki Abrysvo w porównaniu do braku szczepienia w docelowej populacji jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowane wartości ICUR z perspektywy NFZ wyniosły ok. [redacted] w wariantcie z RSS i ok. 164 tys. zł/QALY w wariantcie nieuwzględniającym RSS. Wartości te są niższe od wartości progowej kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł/QALY). Z perspektywy wspólnej wartości ICUR wyniosły ok. [redacted] w wariantcie z RSS i ok. 490 tys. zł/QALY w wariantcie bez RSS i były wyższe od progę opłacalności.

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Szacunkowe wartości progowe cen zbytu netto leków, przy których koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progę¹⁰, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, przedstawiono w tabeli poniżej. Ceny uwzględniające RSS oraz nieuwzględniające RSS są takie same.

¹⁰ 190 380 zł/QALY

Tabela 26. Ceny progowe wnioskowanej technologii

Produkt	Cena zbytu netto [zł]	
	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
Abrysvo, 0,5 ml		

W przypadku perspektywy NFZ oszacowana progowa cena zbytu netto wnioskowanego leku jest od ceny wnioskowanej, natomiast w przypadku perspektywy wspólnej cena ta jest od wnioskowanej ceny.

W związku z brakiem refundowanego komparatora dla wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

Analiza deterministyczna

Testowane w ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości parametry przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 27. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawcy

Zmieniany parametr	Wartość analizy podstawowej	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie
Stopa dyskontowa	3,5% dla efektów zdrowotnych i 5% dla kosztów	0% dla efektów zdrowotnych i kosztów	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT (AOTMiT 2016).
Horyzont analizy	Dożywotni	20 lat	Sprawdzenie efektywności kosztowej w krótszym horyzoncie czasowym.
Odsetki przypadków zakażeń RSV manifestowanych jako zakażenia górnych dróg oddechowych	Założenie, że wszystkie hospitalizacje będą się wiązały z występowaniem infekcji górnych dróg oddechowych (100%); proporcje dla leczenia ambulatoryjnego i w ramach SOR na podstawie danych z publikacji Rainish 2020. Scenariusz taki wiąże się również z założeniami dot. parametrów skuteczności szczepionki	Założenie, że wszystkie odnotowane przypadki będą się wiązały z występowaniem infekcji górnych dróg oddechowych (100%). Scenariusz taki wiąże się również z założeniami dot. parametrów skuteczności szczepionki	Sprawdzenie różnych założeń dot. wyboru wyników klinicznych z badania MATISSE odnoszących się do skuteczności szczepionki.
Koszt hospitalizacji	1 426,75 zł: średni koszt jednego dnia hospitalizacji	+/- 20% koszt hospitalizacji	Uwzględnienie niepewności w oszacowaniu kosztu hospitalizacji
Koszty SOR		+/- 20% koszt leczenia na SOR	Uwzględnienie niepewności w oszacowaniu kosztu leczenia na SOR
Utracone QALY z powodu leczenia RSV (Mao 2023)	Oszacowanie utraconych QALY na podstawie wyników z publikacji Roy 2013	Oszacowanie utraconych QALY na podstawie wyników z publikacji Mao 2023	Oszacowanie wpływu niepewności oszacowania utraconych QALY z powodu leczenia RSV u niemowląt
Utracone QALY z powodu leczenia RSV (Hodgson 2020)	Oszacowanie utraconych QALY na podstawie wyników z publikacji Roy 2013	Oszacowanie utraconych QALY na podstawie wyników z publikacji Hodgson 2020	Oszacowanie wpływu niepewności oszacowania utraconych QALY z powodu leczenia RSV u niemowląt
Utracone QALY z powodu leczenia RSV dla opiekunów (Wrotek 2023)	Oszacowanie utraconych QALY dla opiekunów na podstawie wyników z publikacji Hutton 2023	Oszacowanie utraconych QALY dla opiekunów na podstawie wyników z publikacji Wrotek 2023	Oszacowanie wpływu niepewności oszacowania utraconych QALY z powodu leczenia RSV dla opiekunów

Dodatkowo w odpowiedzi na prośbę analityków wnioskodawca przetestował scenariusz, w którym odsetek przypadków zakażeń RSV manifestowanych jako zakażenia dolnych dróg oddechowych będzie ustawiony w taki sposób, aby wszystkie odnotowane przypadki zakażeń RSV wiązały się z infekcją dolnych dróg oddechowych.

W przeprowadzonej analizie wrażliwości największy wzrost ICUR w stosunku do scenariusza podstawowego w wariancie z RSS uzyskano dla wariantów, w których:

[REDACTED]

[REDACTED]

- [REDACTED].

Największy spadek ICUR zanotowano w przypadku:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA)

W ramach wielokierunkowej analizy wrażliwości przeprowadzono 1 000 symulacji metodą Monte Carlo (w programie MS Excel). Testowane parametry przedstawiono w tabeli poniżej. Testowano górne i dolne zakresy ograniczeń wartości parametrów, obliczone z wykorzystaniem danych o rodzaju przypisanego rozkładu lub, jeśli nie oznaczono takowego, przedziały wartości parametru mieścić się w zakresie +/- 10% wartości średniej.

Tabela 28. Parametry uwzględnione w wielokierunkowej analizie wrażliwości wnioskodawcy

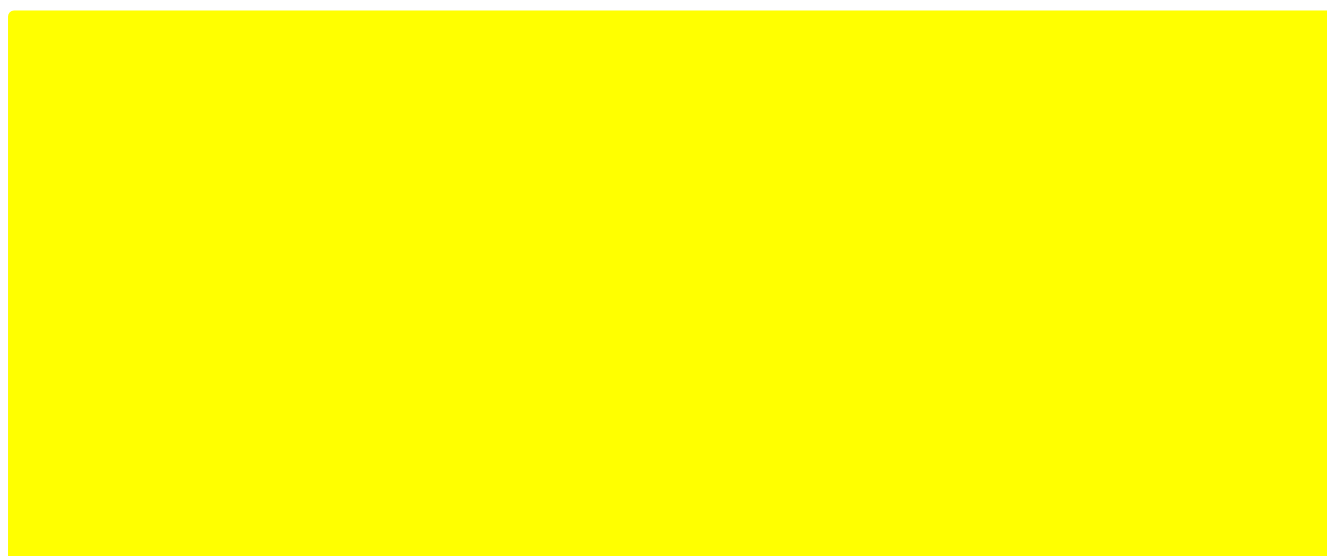
Parametr	Rozkład
Parametry związane z epidemiologią	Beta
Parametry związane ze śmiertelnością	Beta
Parametry związane ze skutecznością szczepionki	Beta
Użyteczności stanów zdrowia	Trójkątny, beta
Koszty leczenia RSV	Log-Normalny

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują, że prawdopodobieństwo tego, iż wnioskowana technologia będzie kosztowo efektywna względem braku szczepienia (poniżej progu opłacalności 190 380 PLN/QALY) wynosi [REDACTED]

Wyniki w formie graficznej (scatter plot) dla wariantów z RSS przedstawiono na poniższych wykresach.



Rysunek 8. Wyniki PSA (Abrysvo vs brak szczepienia) - wariant z RSS z perspektywy NFZ



Rysunek 9. Wyniki PSA (Abrysvo vs brak szczepienia) - wariant z RSS z perspektywy wspólnej

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 29. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W analizie wnioskodawcy jako potencjalne komparatory nie uwzględniono paliwizumabu oraz nirsewimabu (który obecnie nie jest refundowany i dostępny w Polsce). Wg wnioskodawcy wprowadzenie refundacji szczepionki Abrysvo nie zastąpi tych leków, natomiast będą one współistnieć ze szczepionką Abrysvo i uzupełniać profilaktykę RSV. W opinii ankietowanych przez AOTMiT ekspertów klinicznych, wpływ ewentualnej refundacji szczepionki Abrysvo na udziały ww. przeciwciał monoklonalnych będzie niewielki.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	W analizie podstawowej przyjęto 99-letni (dożywotni) horyzont czasowy, co budzi wątpliwości biorąc pod uwagę, że efekt zdrowotny szczepienia widoczny jest w populacji pediatrycznej. W analizie wrażliwości wnioskodawca testował przyjęcie 20-letniego horyzontu czasowego.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	-
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK	-
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (AE Wnioskodawcy, rozdz. 4)

1. *Najważniejszym ograniczeniem modelu ekonomicznego jest konieczność ekstrapolacji danych epidemiologicznych dotyczących częstości zakażeń RSV z uwagi na brak tak precyzyjnych danych z polskiej populacji. Do niedawna zakażenia RSV w Polsce kwalifikowano często jako zarażenia grypopodobne, stąd dane rejestrowe odnośnie rzeczywistej liczby przypadków zakażeń RSV i w konsekwencji hospitalizacji z powodu leczenia były istotnie niedoszacowane. Dopiero w lutym 2023 r. wprowadzono obowiązkową rejestrację zachorowań wywołanych przez RSV i coraz powszechniej zaczęto stosować testy antygenowe również w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Mając na uwadze znaczące niedoszacowanie polskich danych epidemiologicznych, zdecydowano się uwzględnić estymację częstości hospitalizacji z powodu zakażeń RSV z publikacji Riccio 2023, która opiera swoje oszacowania na danych rejestrowych z kilku krajów europejskich (Anglia, Dania, Finlandia, Norwegia, Holandia, Francja, Hiszpania).*

Jeszcze mniej danych epidemiologicznych odnaleziono do oszacowania częstości wizyt w ramach SOR oraz wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem zakażeń RSV. Wobec braku specyficznych danych z Polski zaimplementowano proporcje częstości leczonych zakażeń oszacowane na podstawie danych epidemiologicznych dla USA, które pierwotnie były zaimplementowane w modelu ekonomicznym, a które opierały się na estymacji z publikacji Curns 2022 i Lively 2019, dotyczących wizyt wśród dzieci odpowiednio poniżej 5. i poniżej 2. roku życia.

2. *Trudności w oszacowaniu ryzyka zgonu z powodu zakażenia RSV również wynikają z niedostatecznych danych epidemiologicznych. W analizie ekonomicznej zdecydowano się uwzględnić ryzyko zgonu oszacowane na podstawie wyników z publikacji Rząd 2022 z uwagi na fakt, że są to polskie dane. Mając jednak na uwadze znaczne niedoszacowanie odsetka zakażeń, przyjęto założenie, że odnotowane w publikacji zgony (populacja w badaniu poniżej 5. r.ż.) będą w większości dotyczyły subpopulacji w 1. r.ż. i na podstawie liczebności tej subpopulacji obliczono odsetek zgonów. Uwzględnienie ryzyka zgonu na podstawie publikacji Rząd 2022 można jednak uznać za założenie konserwatywne, wobec danych np. z USA, dla których ryzyko zgonu oscylowało na poziomie ok. 0,25 (vs. 0,09 z publikacji Rząd 2022).*
3. *Ograniczeniem analizy jest oszacowanie kosztów związanych z hospitalizacją, leczeniem na SOR czy założeniami dot. wizyt specjalistycznych i ambulatoryjnych. Wobec braku precyzyjnych, polskich danych o kosztach hospitalizacji z powodu RSV w podziale na wiek dziecka oraz wiek ciążowy w momencie urodzenia zdecydowano się przyjąć założenia bazujące na koszcie jednego dnia hospitalizacji i szacunkowym czasie hospitalizacji różnych w zależności od wieku dziecka w pierwszym roku życia (Pogonowska 2022). Koszt wizyty na SOR również jest obciążony niepewnością, [redacted]. Przy oszacowaniu leczenia ambulatoryjnego przyjęto założenie odnośnie częstości wizyt specjalistycznych czy wizyt w ramach POZ, ponieważ specyficzne, polskie dane kosztowe w takim podziale nie są dostępne. Mając na uwadze niepewności w oszacowaniach kosztów leczenia zakażeń RSV uwzględniono je w ramach sc. analizy wrażliwości.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono porównania z aktywnymi technologiami opcjonalnymi, tj. przeciwciałami monoklonalnymi przeciwko RSV: paliwizumabem (refundowanym w ramach programu lekowego B.40. w części wnioskowanej populacji) oraz nirsewimabem (potencjalnie finansowanym w przyszłości w ramach PPZ „Jednokrotne uodpornienie bierne przeciwciałem monoklonalnym w zakresie profilaktyki zakażeń dolnych dróg oddechowych spowodowanych wirusem RS na lata 2025–2030”).

W opinii wnioskodawcy: „Ani paliwizumab, ani nirsewimab, nie stanowią komparatorów dla szczepionki Abrysvo w rozumieniu HTA, gdyż wprowadzenie refundacji szczepionki Abrysvo, nie zastąpi obecnego stosowania paliwizumabu (oraz potencjalnego przyszłego stosowania nirsewimabu). Technologie te będą współistnieć i uzupełniać się”. Natomiast ekspertka kliniczna ankietowana przez AOTMiT, Konsultant Krajowa w dziedzinie immunologii klinicznej, dr hab. Sylwia Kołtan wskazała, że „objęcie refundacją szczepionki Abrysvo może zmniejszyć nieznacznie udział na rynku preparatów Synagis lub Beyfortus (dzieci zaszczepionych matek, które urodzą się we wrześniu - grudniu nie będą zazwyczaj wymagały podania p-ciał monoklonalnych, gdyż w kolejnym sezonie zachorowań będą już w drugim roku życia)”.

Analitycy Agencji zaakceptowali wyjaśnienia wnioskodawcy biorąc pod uwagę fakt, iż obecnie nie ma możliwości wskazania w jakiej populacji nirsewimab miałby być potencjalnie finansowany w przyszłości w Polsce, natomiast wpływ ewentualnej refundacji szczepionki Abrysvo na udziały Synagisu jest pomijalnie mały.

- W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej przyjęto dożywotni (99-letni) horyzont czasowy, który wnioskodawca uzasadnił stwierdzeniem, iż zmniejszenie śmiertelności w następstwie zakażenia wirusem RS ma wpływ na całe życie pacjenta. Należy jednak zauważyć, że w odnalezionych innych analizach ekonomicznych stosowania szczepionki w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV u niemowląt, przyjmowany był zwykle krótszy horyzont analizy, tj. 5-10 lat (jedynie w analizie Mahmud 2023 zastosowano również dożywotni horyzont czasowy). Przyjęcie 20-letniego horyzontu czasowego analizy skutkowało [redacted], natomiast przyjęcie 10-letniego horyzontu – [redacted].
- Ponadto założenia skuteczności wnioskowanej technologii przyjęto na podstawie dowodów klinicznych przedstawionych w ramach Analizy Klinicznej, zatem wszelkie ograniczenia AKL mają również zastosowanie w analizie ekonomicznej.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (aneks do analiz w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych).

[redacted]

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Przeprowadzona przez wnioskodawcę walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu.

Jednakże w aneksie do analiz przesłanym w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych, wnioskodawca wskazał, że „

Walidacja zewnętrzna

W ramach walidacji zewnętrznej wnioskodawca zamieścił jedynie informację, że została ona przeprowadzona przez autorów modelu, jednak w analizach nie przedstawiono jej wyników. Nie ma więc możliwości jej weryfikacji.

Walidacja konwergencji

W ramach walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych i odnalazł cztery publikacje oceniające efektywność kosztową zastosowania szczepionki Abrysvo w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołwanymi przez RSV u niemowląt.

W analizie Baral 2021 oceniano efektywność kosztową szczepień kobiet w ciąży w celu biernej ochrony przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołwanymi przez RSV u niemowląt oraz efektywność kosztową zastosowania przeciwciał monoklonalnych u niemowląt, dla 131 różnych państw. Efektywność kosztową szczepionki wykazano w przypadku 60 krajów.

Autorzy publikacji Mahmud 2023 analizowali efektywność kosztową szczepień kobiet w ciąży oraz efektywność kosztową zastosowania przeciwciał monoklonalnych u niemowląt z perspektywy społecznej państw o niskich i średnich dochodach. Oceniono, że zastosowanie szczepionki wiązało się z oszczędnościami w porównaniu z brakiem interwencji w 42 państwach.

W ramach analizy Li 2022 przedstawiono ocenę efektywności kosztowej zastosowania szczepionki u kobiet w ciąży lub zastosowania przeciwciał monoklonalnych u niemowląt w populacji Norwegii. W analizie nie przedstawiono jednak wyników ICUR.

Badanie Getaneh 2023 dotyczyło populacji pięciu państw Europy (Dania, Holandia, Anglia, Szkocja, Finlandia, Włochy). W analizie przedstawiono jednak wyniki w postaci prognozy efektywności WTP za QALY.

Wyniki ww. analiz przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Wyniki odnalezionych przez wnioskodawcę analiz ekonomicznych

Kod publikacji	Perspektywa analizy	Komparator	Horyzont czasowy	ICUR
Baral 2021	Płatnika	Brak interwencji oraz przeciwciała dla niemowląt	10 lat	\$ 1342 (ICER na uniknięte lata życia skorygowane o niepełnosprawność, DALY)
Mahmud 2023	Społeczna	Brak interwencji oraz przeciwciała dla niemowląt	dożywotni	0,4 x krajowy PKB na mieszkańca (ICER na uniknięte lata życia skorygowane o niepełnosprawność, DALY)
Li 2022	Płatnika	Brak interwencji oraz przeciwciała dla niemowląt	5 lat	Brak danych o ICUR
Getaneh 2023	Płatnika	Brak interwencji oraz przeciwciała dla niemowląt	5 lat	Brak danych o ICUR, wyniki przedstawiono w postaci WTP za QALY

Skróty: DALY: uniknięte lata życia skorygowane o niepełnosprawność (ang. *disability-adjusted life years averted*); WTP: próg efektywności kosztowej (ang. *willingness-to-pay*);

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wskazała nieprawidłowości wymagających przeprowadzenia obliczeń własnych. Odstąpiono również od przeliczania wyników analizy wrażliwości wnioskodawcy ze względu na niewielkie różnice w odniesieniu do wariantu podstawowego analizy.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawcy przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, w której oceniono efektywność kosztową finansowania szczepionki Abrysvo w biernej ochronie niemowląt od urodzenia do 6. miesiąca życia po zaszczepieniu matki przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywoływanych przez syncytialnego wirusa oddechowego (RSV).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie szczepionki Abrysvo w porównaniu do braku szczepienia w docelowej populacji jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowane wartości ICUR z perspektywy NFZ wyniosły ok. [redacted] w wariantcie z RSS i ok. 164 tys. zł/QALY w wariantcie nieuwzględniającym RSS. Wartości te są niższe od wartości progowej kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł/QALY). Z perspektywy wspólnej wartości ICUR wyniosły ok. [redacted] w wariantcie z RSS i ok. 490 tys. zł/QALY w wariantcie bez RSS i były wyższe od prognozy opłacalności.

Oszacowana progowa cena zbytu netto wnioskowanego leku jest [redacted] od ceny wnioskowanej z perspektywy NFZ, natomiast w przypadku perspektywy wspólnej cena ta jest [redacted] od wnioskowanej ceny. W związku z brakiem refundowanego komparatora dla wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji.**

W przeprowadzonej analizie wrażliwości największy wpływ na wyniki ICUR w stosunku do scenariusza podstawowego uzyskano dla wariantów, w których przyjęto:

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości przeprowadzonej przez wnioskodawcę wskazują, że prawdopodobieństwo tego, iż wnioskowana technologia będzie kosztowo efektywna względem braku szczepienia (poniżej progu opłacalności 190 380 PLN/QALY) wynosi

Ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest konieczność przyjęcia danych epidemiologicznych dotyczących częstości zakażeń RSV wg danych z krajów europejskich oraz częstości wizyt w ramach SOR i wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem zakażeń RSV wg danych z USA, z uwagi na brak takich danych z populacji polskiej.

Ponadto w analizie podstawowej AE przyjęto dożywotni (99-letni) horyzont czasowy, który wg wnioskodawcy pozwala w pełni uwzględnić lata życia oraz QALY utracone w wyniku zgonów spowodowanych zakażeniem RSV w okresie niemowlęcym. Zakres przyjętego horyzontu budzi wątpliwości analityków biorąc pod uwagę, że efekt zdrowotny szczepienia widoczny jest w populacji pediatrycznej, a w odnalezionych innych analizach ekonomicznych dotyczących biernej ochrony przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołwanymi przez RSV u niemowląt, przyjmowany był zwykle krótszy horyzont analizy, tj. 5-10 lat (należy zwrócić uwagę, że przyjęcie 10-letniego horyzontu wiąże się ze

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z analizą wpływu na budżet i modelem elektronicznym wnioskodawcy.

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy jest oszacowanie wpływu na budżet decyzji o refundacji szczepionki Abrysvo w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matek w okresie ciąży.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (Narodowy Fundusz Zdrowia) oraz perspektywy wspólnej (tj. perspektywa płatnika publicznego i perspektywa pacjenta).

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto 2-letni horyzont czasowy (lata 2025-2026).

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą dwa scenariusze: scenariusz istniejący, w którym założono brak refundacji szczepionki Abrysvo, oraz scenariusz nowy, w którym założono refundację produktu leczniczego Abrysvo.

Warianty analizy

Dla scenariusza nowego przyjęto 3 możliwe warianty (najbardziej prawdopodobny, minimalny i maksymalny), które różnią się szacowaną wielkością populacji docelowej. Koszty wnioskowanej szczepionki przedstawiono w oparciu o dane wnioskodawcy i przedstawiono w wariantach z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanego instrumentu podziału ryzyka.

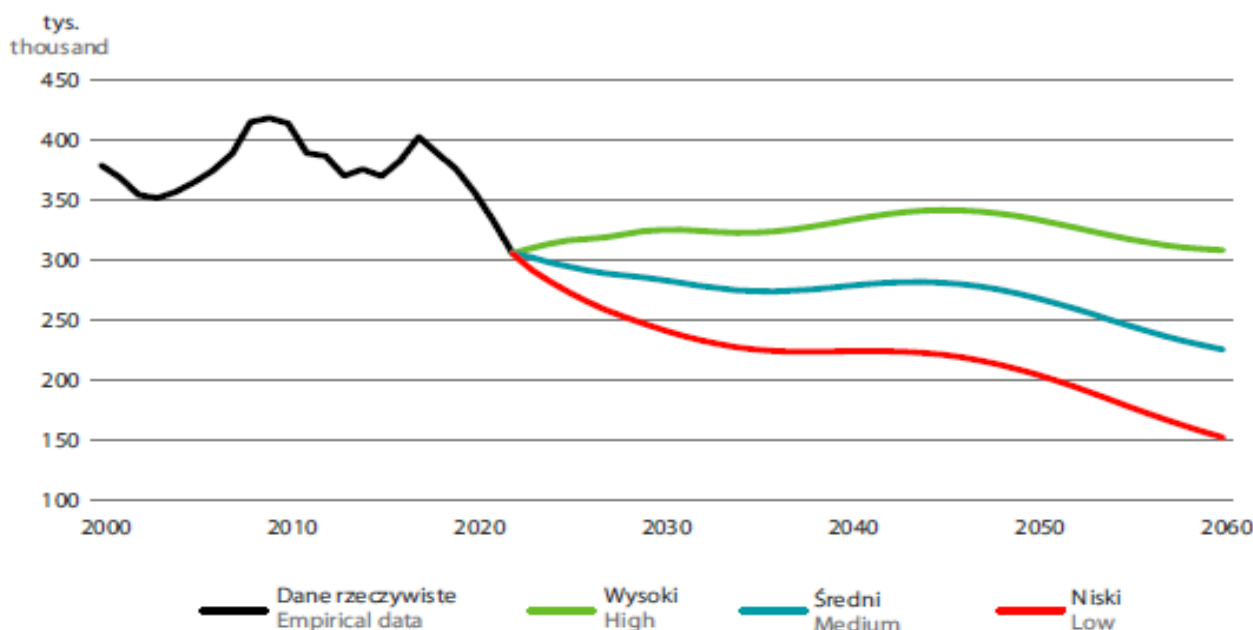
Grupa limitowa

Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Abrysvo zakładają finansowanie go jako wyrobu medycznego dostępnego w aptece na receptę za [REDAKTOWANE] w ramach nowej grupy limitowej. Jednocześnie wnioskowany produkt leczniczy będzie wyznaczać podstawę limitu we wspomnianej grupie.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

W celu oszacowania populacji docelowej, którą stanowią kobiety między 24. a 36. tygodniem ciąży, poddano modelowaniu zmiany demograficzne w Polsce w kolejnych latach analizy. Liczebność tej populacji oszacowano na podstawie danych GUS, wg których w 2022 roku zarejestrowano 306 155 urodzeń ogółem. Następnie posłużono się prognozami GUS na lata 2023-2060, z których wynika, że przewidywany jest spadek liczby urodzeń, jednak jego skala będzie różna w zależności od przyjętego scenariusza (średniego, wysokiego lub niskiego). Prognozy te przedstawiono na poniższym rysunku, a szczegółowe liczebności w tabeli poniżej.



Rysunek 10. Liczba urodzeń (w tys.) według trzech scenariuszy w latach 2000-2060 (Prognoza GUS).

Tabela 31. Liczba urodzeń żywych według trzech scenariuszy w latach 2023-2026 (Prognoza GUS).

Scenariusz prognozy GUS	2023	2024	2025	2026
Średni	301 907	297 396	294 170	290 911
Wysoki	309 370	313 048	315 712	317 056
Niski	291 583	281 740	272 855	264 982

Ponieważ wstępne dane GUS za 2023 rok wskazały, że liczba urodzeń żywych wyniosła 272,1 tys., czyli mniej niż zakładana liczba urodzeń żywych w scenariuszu niskim prognozy GUS dla 2023 roku,

Liczyby urodzeń żywych według trzech wariantów przyjętych w analizie w latach 2023-2026 przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 32. Liczba urodzeń żywych w kolejnych latach w przyjętych wariantach analizy wnioskodawcy

Scenariusz BIA	2023	2024	2025	2026
Podstawowy				
Minimalny				
Maksymalny				

Następnie przeanalizowano liczbę urodzeń ogółem względem liczby urodzeń żywych (z danych GUS za lata 2018-2022 wynika, że urodzenia ogółem stanowią zwykle 100,3% liczby urodzeń żywych) co pozwoliło wyznaczyć liczbę kobiet w ciąży, kwalifikujących się do przyjęcia szczepionki Abrysvo.

Dodatkowo przyjęto, że ok. 2,5% (7655 z 306 155 urodzeń ogółem wg GUS) stanowiły urodzenia z ciąż wielorakich. Na podstawie danych z lat wcześniejszych określono, że liczba kobiet w ciąży stanowiła średnio 97,4% z liczby urodzeń ogółem i takie założenie przyjęto w analizie. Ponadto wg danych GUS uwzględniono odsetek urodzeń po 24. tygodniu ciąży (99,9% wszystkich urodzeń).

W tabeli poniżej podsumowano kolejne kroki szacowania wnioskowanej populacji docelowej.

Tabela 33. Szacowana liczebność populacji docelowej wskazanej we wniosku

Parametr	Scenariusz podstawowy		Scenariusz minimalny		Scenariusz maksymalny	
	I rok	II rok	I rok	II rok	I rok	II rok
Liczba urodzeń żywych						
% urodzeń ogółem w stosunku do urodzeń żywych						
Liczba urodzeń ogółem						
% ciąży w stosunku do liczby urodzeń ogółem						
Liczba kobiet w ciąży						
% urodzeń po 24. tygodniu ciąży						
Liczba kobiet w ≥ 24. tygodniu ciąży						

Liczebność populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda pozytywną decyzję o objęciu jej refundacją, określono iloczynem populacji kwalifikującej się do szczepień oraz poziomem wyszczepialności.

Wnioskodawca nie odnalazł danych dotyczących wyszczepialności w populacji polskich kobiet w ciąży, w związku z czym przeanalizował dane dotyczące wyszczepialności dla

Zgodnie z założeniem wnioskodawcy ewentualne rozpoczęcie refundacji szczepionki Abrysvo nie wpłynie na udziały rynkowe obecnie stosowanego paliwizumabu (w ramach PL B.40 u dzieci z grup ryzyka) oraz potencjalnie przyszłego stosowania nirsewimabu (obecnie nie jest on refundowany i dostępny w Polsce). W analizie założono, że leki te będą stosowane niezależnie od wcześniejszego zastosowania wnioskowanej szczepionki u kobiet w ciąży (będą współistnieć ze szczepionką Abrysvo i uzupełniać profilaktykę wirusa RS).

Koszty i dawkowanie

W analizie założono finansowanie produktu leczniczego Abrysvo w ramach refundacji aptecznej, w nowej grupie limitowej. W zakresie danych kosztowych wykorzystano dane z modelu ekonomicznego (poszczególne kategorie kosztowe oraz dawkowanie przyjęto analogicznie do analizy ekonomicznej - rozdz. 5.1.2 niniejszego opracowania).

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji wg oszacowań wnioskodawcy

Populacja	I rok (min – max)	II rok (min – max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku ¹¹		
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana		
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym		

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (perspektywa NFZ)

Kategoria kosztów	Wariant bez RSS [PLN]		Wariant z RSS [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty szczepionki				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty szczepionki				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty szczepionki				
Koszty sumaryczne	523 728	1 024 791		

W przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki z perspektywy płatnika publicznego związane refundacją szczepionki Abrysvo, wyniosą w wariantcie z RSS ok. [redacted] w 2. roku refundacji, natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 524 tys. zł w 1. roku refundacji i ok. 1,02 mln w 2. roku refundacji.

Tabela 36. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (perspektywa wspólna)

Kategoria kosztów	Wariant bez RSS [PLN]		Wariant z RSS [PLN]	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty szczepionki				
Koszty sumaryczne				
Scenariusz nowy				
Koszty szczepionki				
Koszty sumaryczne				
Koszty inkrementalne				
Koszty szczepionki				
Koszty sumaryczne	1 591 508	2 576 689		

Natomiast prognozowane inkrementalne wydatki z perspektywy wspólnej związane refundacją szczepionki Abrysvo, wyniosą w wariantcie z RSS ok. [redacted] w 2. roku refundacji,

¹¹ populacja docelowa

natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 1,59 mln zł w 1. roku refundacji i ok. 2,58 mln w 2. roku refundacji.

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 37. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	NIE	Wnioskodawca przedstawił założenia dotyczące liczebności wnioskowanej populacji pacjentów oparte na danych epidemiologicznych oraz trendach obserwowanych przez GUS, co powoduje, że charakteryzują się one niepewnością. Ponadto w opinii ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT liczebność populacji docelowej leczonej wnioskowaną terapią może być wyższa ze względu na prognozowaną wyższą wyszczepialność.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wyniki przedstawiono w 2-letnim horyzoncie czasowym, co jest zgodne z Wytocznymi AOTMiT oraz Rozporządzeniem MZ w sprawie minimalnych wymagań.
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca przyjął założenie, że ewentualne rozpoczęcie refundacji szczepionki Abrysvo nie wpłynie na udział rynkowy refundowanego w ramach PL B.40 paliwizumabu oraz potencjalnie przyszłego stosowania nirsewimabu. Wg wnioskodawcy leki te będą stosowane niezależnie od wcześniejszego zastosowania wnioskowanej szczepionki u kobiet w ciąży. W opinii ankietowanych przez AOTMiT ekspertów klinicznych, wpływ ewentualnej refundacji szczepionki Abrysvo na udziały ww. przeciwciał monoklonalnych będzie niewielki.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	W wszystkich analizach wnioskodawcy jako potencjalne komparatory nie uwzględniono paliwizumabu oraz nirsewimabu. Wg wnioskodawcy wprowadzenie refundacji szczepionki Abrysvo nie zastąpi tych leków, natomiast będą one współistnieć ze szczepionką Abrysvo i uzupełniać profilaktykę RSV.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Wskazane we wniosku roczne wielkości dostaw w przypadku objęcia refundacją szczepionki Abrysvo są wystarczające względem prognozowanego zapotrzebowania na ten produkt, które oszacowano w ramach analizy wnioskodawcy.
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia dla włączenia leku do istniejącej grupy limitowej dla technologii wnioskowanej znajduje się w rozdziale 3.1.2.3 AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	W ramach AWB przedstawiono wariant minimalny i maksymalny oszacowań populacyjnych, a także przedstawiono wyniki scenariusza uwzględniającego alternatywny sposób liczenia marży detalicznej.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy

1. Ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowań dotyczących trendu zmiany urodzeń w Polsce. Ograniczenie to było podstawą do wyodrębnienia wariantów: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego. Poszczególne warianty różniły się zatem szacowaną wielkością populacji docelowej tj. liczbą kobiet w ≥ 24 . tygodniu ciąży (szacowaną na podstawie liczby urodzeń). Ze względu na niepewność co do zmian demograficznych w kolejnych latach, analizie poddano dane z prognozy GUS na lata 2023-2060 w scenariuszu średnim, wysokim oraz niskim. Z prognoz GUS na lata 2023-2060 wynika, że zarówno w scenariuszu średnim, jak i niskim przewidywany jest spadek liczby urodzeń, chociaż jego skala będzie różna.

Wstępne dane GUS za 2023 rok wskazały na liczę urodzeń żywych niższą niż zakładana liczba urodzeń żywych w scenariuszu niskim prognozy GUS dla 2023 roku (272,1 tys. vs. 291,6 tys.). W związku z powyższym docelowa liczba populacji przyjęta w analizie ulegała zmianie na podstawie liczby urodzeń żywych szacowanej na podstawie prognozy GUS w 3 wariantach i danych empirycznych za 2023 rok.

2. W analizowanych scenariuszach przyjęto, że wyszczepialność szczepionką Abrysvo®

Komentarz analityków:

Przyjęta w analizie wnioskodawcy prognozowana wyszczepialność różni się od szacunków ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT. W związku z powyższym analitycy przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające alternatywną wartość prognozowanej wyszczepialności. Wyniki takiego scenariusza przedstawiono w rozdz. 6.3.3. Należy zwrócić jednak uwagę na zastrzeżenia zgłaszane przez ekspertów klinicznych, m.in. przez prof. Kołtan, która napisała: „Problemem w Polsce będzie jednak przekonanie lekarzy ginekologów i położników, opiekujących się ciężarnymi oraz samych ciężarnych do szczepień. Obawiam się, że odsetek szczepiących się ciężarnych będzie dramatycznie niski. Z tym problemem mamy do czynienia w przypadku szczepień przeciwko grypie i krztuścowi. Nie ma dokładnych danych ile kobiet ciężarnych stosuje się do rekomendacji dotyczących szczepień, jednak skoro przeciwko grypie szczepi się zaledwie 3-5,5% populacji ogólnej, to odsetek ciężarnych jest moim zdaniem jeszcze mniejszy.”

3. Koszty leczenia zakażeń wywołanych przez RSV oraz koszty zdarzeń niepożądanych oszacowano na podstawie danych ze Statystyk NFZ, Informatora o Umowach NFZ oraz w oparciu o komunikaty NFZ zawierające informacje o kwocie refundacji. Analizę przeprowadzono dla ceny Abrysvo® w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia proponowanej umowy podziału ryzyka. W niniejszej dyskusji ograniczono opis rezultatów do wyników z uwzględnieniem umów podziału ryzyka. Wyniki dla wariantu bez RSS przedstawiono w poprzednich rozdziałach analizy. Z uwagi na złożenie propozycji RSS do wniosku, przyjęcie przez płatnika wariantu bez RSS jest skrajnie mało prawdopodobne.
4. W niniejszej analizie nie uwzględniono oszczędności związanych ze zmniejszeniem liczby porad lekarza POZ z uwagi, że są one rozliczane na zasadzie rocznej stawki kapitałowej. Należy jednak podkreślić, że po

zaszczepieniu populacji docelowej należy się spodziewać zmniejszenia liczby porad w POZ związanych z zakażeniem RSV u niemowląt do 6. miesiąca życia, co wpłynie pozytywnie na poprawę dostępności do lekarza POZ w sezonie największej zachorowalności na choroby przenoszone drogą kropelkową.

Ograniczenia AWB według analityków Agencji

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przyjął założenie, że ewentualne rozpoczęcie refundacji szczepionki Abrysvo nie wpłynie na udział rynkowy refundowanego w ramach PL B.40 u dzieci z grup ryzyka paliwizumabu oraz potencjalnie przyszłego stosowania nirsewimabu (który obecnie nie jest refundowany i dostępny w Polsce). Wg wnioskodawcy leki te będą stosowane niezależnie od wcześniejszego zastosowania wnioskowanej szczepionki u kobiet w ciąży, tj. będą uzupełniać profilaktykę wirusa RS.

W opinii ankietowanych przez AOTMiT ekspertów klinicznych, założenie to jest trudne do zweryfikowania m. in. ze względu na brak dostępności nirsewimabu na rynku polskim (nie wiadomo na jakich warunkach i w jakiej populacji miałyby on być w przyszłości stosowany). Natomiast prof. Kołtan zwróciła uwagę, iż „objęcie refundacją szczepionki Abrysvo może zmniejszyć nieznacznie udział na rynku preparatów Synagis lub Beyfortus (dzieci zaszczepionych matek, które urodzą się we wrześniu - grudniu nie będą zazwyczaj wymagały podania p-ciał monoklonalnych), gdyż w kolejnym sezonie zachorowań będą już w drugim roku życia”.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wnioskodawca przedstawił warianty analizy: prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny, w ramach których testowano wpływ wielkości oszacowanej populacji na wydatki płatnika związane z refundacją wnioskowanej technologii medycznej.

Tabela 38. Minimalny i maksymalny scenariusz analizy podstawowej wnioskodawcy

Wariant	Wariant bez RSS [PLN]		Wariant z RSS [PLN]	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Perspektywa NFZ				
Prawdopodobny	523 728	1 024 791		
Minimalny				
maksymalny				
Perspektywa wspólna				
Prawdopodobny	1 591 508	2 576 689		
Minimalny				
maksymalny				

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił wyniki BIA z perspektywy NFZ uwzględniające sposób liczenia marży detalicznej, który obowiązuje obecnie do dnia 31 grudnia 2024 roku. Wyniki takiego scenariusza analizy wrażliwości wykazały, że zmiana w zakresie sposobu liczenia marży detalicznej (a tym samym obniżenie kosztu szczepionki Abrysvo), spowoduje obniżenie dodatkowych wydatków budżetowych [redacted]. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Wyniki analizy wrażliwości – scenariusz uwzględniający inny sposób liczenia marży detalicznej Abrysvo

Wariant	Wariant z RSS [PLN]	
	1. rok refundacji	2. rok refundacji
Prawdopodobny		
Scenariusz uwzględniający obecny sposób liczenia marży detalicznej		

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Ponieważ prognozowana w analizie wnioskodawcy wyszczepialność szczepionką Abrysvo () różni się od wartości prognozowanych przez ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT, w ramach obliczeń własnych przedstawiono wyniki BIA zakładające alternatywną wyszczepialność wnioskowanej technologii.

W tabeli poniżej zebrano otrzymane od ekspertów klinicznych prognozowane wartości wyszczepialności szczepionką przeciw RSV oraz średnią wartość, którą podstawiono do modelu wnioskodawcy. Pozostałe parametry analizy BIA nie uległy zmianie.

Tabela 40. Wyszczepialność Abrysvo prognozowana przez ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT

Ekspert	dr hab. n. med. Sylwia Kołtan, Konsultant Krajowy w dziedzinie immunologii klinicznej	prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich, Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	prof. dr hab. n. med. Mirosław Wielgoś, Konsultant Krajowy w dziedzinie perinatologii
Prognozowana wyszczepialność szczepionką Abrysvo	5-6%	2%	5%
Średnia prognozowana wyszczepialność szczepionką Abrysvo	4,17%		

Przyjęcie alternatywnej wyszczepialności wnioskowanej technologii spowoduje

Tabela 41. Obliczenia własne scenariusza zakładającego alternatywną wyszczepialność Abrysvo

Wydatki inkrementalne BIA	Wariant z RSS [PLN]	
	I rok	II rok
Scenariusz podstawowy		
Scenariusz uwzględniający wyższą wyszczepialność Abrysvo		

Należy mieć na uwadze, iż wyniki wyżej przedstawionego scenariusza powinny być traktowane jako wariant maksymalny BIA, gdyż jak zwracają uwagę sami eksperci, problemem w przypadku finansowania wnioskowanej szczepionki prawdopodobnie będzie małe zainteresowanie szczepieniem mimo refundacji. W swojej opinii prof. Kołtan wskazała, że „Problemem w Polsce będzie przekonanie lekarzy ginekologów i położników, opiekujących się ciężarnymi oraz samych ciężarnych do szczepień. Obawiam się, że odsetek szczepiących się ciężarnych będzie dramatycznie niski”.

6.4. Komentarz Agencji

Celem przedłożonej analizy wpływu na budżet (AWB) było oszacowanie skutków finansowych dla budżetu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w przypadku objęcia refundacją szczepionki Abrysvo w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matek w okresie ciąży.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w przypadku wydania pozytywnej decyzji refundacyjnej prognozowane inkrementalne wydatki z perspektywy płatnika publicznego związane refundacją szczepionki Abrysvo, wyniosą w wariantcie z RSS ok. w 2. roku refundacji, a w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 0,52 mln zł w 1. roku refundacji i ok. 1,02 mln w 2. roku refundacji. Natomiast prognozowane inkrementalne wydatki z perspektywy wspólnej wyniosą w wariantcie z RSS ok. w 2. roku refundacji, natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 1,59 mln zł w 1. roku refundacji i ok. 2,58 mln w 2. roku refundacji.

Wyniki przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wrażliwości wskazują, że w wariantcie z RSS w scenariuszu minimalnym wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ w 2. roku refundacji, natomiast w wariantcie maksymalnym w 2. roku refundacji. Z perspektywy wspólnej wydatki inkrementalne w scenariuszu

minimalnym [redacted] o ok. [redacted] w 2. roku refundacji, natomiast w wariancie maksymalnym będzie to odpowiednio [redacted] w 2. roku refundacji.

W opinii analityków Agencji głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest niepewność założeń dotyczących oszacowań populacji, które wnioskodawca oparł m.in. o dane epidemiologiczne oraz trendy wg danych GUS. Dodatkowo przyjęta w analizie wnioskodawcy prognozowana wyszczepialność różni się od szacunków ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT, w związku z czym analitycy przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające alternatywną wartość prognozowanej wyszczepialności. Wyniki takiego scenariusza wskazują, na możliwe niedoszacowanie liczebności populacji stosującej Abrysvo w scenariuszu nowym i ewentualnych wydatków płatnika publicznego [redacted]

[redacted]). W opinii analityków taki scenariusz należy traktować jednak jako wariant maksymalny analizy, ponieważ jak zwracają uwagę sami eksperci, problemem w przypadku finansowania wnioskowanej szczepionki, będzie prawdopodobnie małe zainteresowanie szczepieniem pomimo jego refundacji.

W ramach analizy wpływu na budżet wnioskodawca przyjął również założenie, że ewentualne rozpoczęcie refundacji szczepionki Abrysvo nie wpłynie na udział rynkowy refundowanego w ramach PL B.40 paliwizumabu oraz potencjalnego przyszłego stosowania nirsewimabu (który obecnie nie jest refundowany i dostępny w Polsce). Wg wnioskodawcy leki te będą stosowane niezależnie od wcześniejszego zastosowania wnioskowanej szczepionki u kobiet w ciąży, tj. będą uzupełniać profilaktykę wirusa RS. Jak zwróciła uwagę prof. Kołtan: „*objęcie refundacją szczepionki Abrysvo może zmniejszyć nieznacznie udział na rynku preparatów Synagis lub Beyfortus (dzieci zaszczepionych matek, które urodzą się we wrześniu - grudniu nie będą zazwyczaj wymagały podania p-ciał monoklonalnych), gdyż w kolejnym sezonie zachorowań będą już w drugim roku życia*”.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Nie dotyczy.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania leku Abrysvo we wnioskowanym wskazaniu 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 – <https://awttc.nhs.wales/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <https://www.pbs.gov.au/pbs/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/public-summary-documents-by-product>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - www.tlv.se oraz <https://www.sbu.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 02.10.2024 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Abrysvo. Korzystano również z wyszukiwarki Google. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 2 rekomendacje pozytywne (francuską HAS 2024 i brytyjską JCVI 2023), australijską rekomendację pozytywną warunkową PBAC 2024 oraz kanadyjską rekomendację negatywną NACI 2024. W odnalezionych rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wyniki punktów końcowych dotyczących skuteczności szczepienia oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa, a także na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej. W rekomendacji australijskiej jako warunek objęcia refundacją wskazano dalsze obniżenie ceny leku. Rekomendacja negatywna kanadyjskiego National Advisory Committee on Immunization (NACI) wskazuje na wyższą skuteczność i możliwość zapewniania dłuższej ochrony przez nirsewimab. Szczegóły odnalezionych rekomendacji przedstawia tabela poniżej.

Tabela 42. Rekomendacje refundacyjne dla leku Abrysvo

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2024 (Francja)	Bierna ochrona przed chorobą dolnych dróg oddechowych wywołaną przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u niemowląt od urodzenia do wieku 6 miesięcy po szczepieniu matki w czasie ciąży wyłącznie pomiędzy 32 a 36 tygodniem ciąży	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rekomendacja wskazuje na niezaspokojoną potrzebę medyczną, wykazaną skuteczność szczepienia w porównaniu z placebo w zakresie redukcji liczby przypadków ciężkiej infekcji dolnych dróg oddechowych spowodowanej przez RSV do 180 dni po podaniu szczepionki oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa szczepienia. Z drugiej strony podkreślone zostały ograniczenia dotyczące wyników niektórych pozostałych punktów końcowych dotyczących skuteczności szczepienia oraz brak danych umożliwiających porównanie z immunizacją bierną po urodzeniu za pomocą przeciwciał monoklonalnych.</p> <p>W rekomendacji zalecono podawanie szczepienia wyłącznie pomiędzy 32 a 36 tygodniem ciąży, argumentując to dostępnością jedynie ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa, potencjalnie zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego (w przypadku Abrysvo nie stwierdzono istotnego zwiększenia tego ryzyka, ale doprowadziło ono do zaprzestania rozwoju w tym wskazaniu konkurencyjnej szczepionki) oraz brakiem danych dotyczących skuteczności szczepienia w przypadku noworodków urodzonych przedwcześnie.</p> <p>Ponadto podkreślono, że przy obecnym stanie wiedzy szczepienie kobiet w ciąży i immunizacja bierna za pomocą przeciwciał monoklonalnych są dwoma alternatywnymi sposobami postępowania i zalecono dostępność w oddziałach położniczych obydwóch tych metod.</p> <p>W rekomendacji wyrażono również poparcie dla zwiększonego monitorowania bezpieczeństwa szczepienia, w szczególności w celu udokumentowania potencjalnego ryzyka porodów przedwczesnych, oraz zalecono wdrożenie od kolejnego sezonu epidemicznego RSV łącznego monitorowania rzeczywistej skuteczności i tolerancji szczepienia oraz przeciwciał monoklonalnych, a także wirusologicznego monitorowania RSV występującego we Francji (wykrywania nowych opornych szczepów wirusa).</p>

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
JCVI 2023 (Wielka Brytania)	Ochrona noworodków i niemowląt przed RSV za pomocą immunizacji biernej noworodków lub szczepienia kobiet w ciąży	<p>Rekomendacja pozytywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W rekomendacji zalecono wdrożenie opłacalnego kosztowo programu immunizacji przeciwko RSV m.in. populacji niemowląt. W treści rekomendacji stwierdzono, iż zarówno bierna immunizacja noworodków za pomocą przeciwciał monoklonalnych Beyfortus (nirsewimab), jak i aktywna immunizacja kobiet w ciąży za pomocą szczepienia Abrysvo są odpowiednie do zastosowania w zalecany programie. W rekomendacji zawarto także informację, że opłacalne kosztowo może być prowadzenie programu zarówno w formie okresowej, jak i całorocznej, ale zalecono formę całoroczną, aby zapewnić wyższe rozpowszechnienie oraz ze względu na prostszą organizację niż w przypadku kampanii sezonowych.</p>
PBAC 2024 (Australia)	Szczepienie kobiet w ciąży między 24 a 36 tygodniem ciąży w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych związanej z zakażeniem RSV u niemowląt w wieku od 0 do 6 miesięcy	<p>Rekomendacja pozytywna warunkowa (wymagana dalsza redukcja ceny)</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Rekomendacja z marca 2024 r. z uzupełnieniem z maja 2024 r. W treści rekomendacji zwrócono uwagę na skuteczność szczepienia (w porównaniu z brakiem szczepienia) w redukcji ryzyka choroby dolnych dróg oddechowych wymagającej porady lekarskiej (ang. <i>medically attended-lower respiratory tract illness</i>, MA-LRTI) oraz ciężkiej MA-LRTI z powodu infekcji RSV u niemowląt w ciągu pierwszych 6 miesięcy życia. Stwierdzono także, że profil bezpieczeństwa szczepienia w porównaniu z placebo był akceptowalny. W rekomendacji podkreślono, iż PBAC podtrzymuje swoje wcześniejsze stanowisko, że oceny skuteczności szczepienia w modelu ekonomicznym należy dokonać z użyciem danych z 12-miesięcznego okresu obserwacji (zamiast okresu 6-miesięcznego) i w związku z tym niezbędne jest dalsze obniżenie ceny szczepionki w celu osiągnięcia efektywności kosztowej.</p>
NACI 2024 (Kanada)	Zapobieganie chorobie wywołanej przez RSV u niemowląt	<p>Rekomendacja negatywna</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>W treści rekomendacji stwierdzono, że Abrysvo może być wzięte pod uwagę w ramach indywidualnej decyzji o szczepieniu, ale aktualnie NACI nie zaleca programu immunizacji za pomocą tej szczepionki. Podano również, że zalecenie to zostanie rozważone ponownie w przyszłości, gdy pojawią się nowe dane i informacje na temat tego leku. Rekomendowanym produktem leczniczym dla programów immunizacji niemowląt przeciwko RSV podanym w stanowisku jest nirsewimab, ponieważ zgodnie z treścią rekomendacji ma on wyższą skuteczność i może zapewniać dłuższy okres ochrony. Odnotowano również kwestię nierównowagi występowania porodów przedwczesnych w badaniu klinicznym Abrysvo, lecz oceniono także, że to potencjalne ryzyko zostało ograniczone przez zatwierdzony w Kanadzie czas podawania szczepionki – od 32 do 36 tygodnia ciąży.</p> <p>W rekomendacji podano, że w przypadku przewidywanego podania nirsewimabu po urodzeniu, szczepienie Abrysvo w czasie ciąży może nie przynieść dodatkowej korzyści zdrowemu niemowlęciu. Stwierdzono także, że w przypadku niemowląt, u których nie stwierdzono czynników ryzyka ciężkiego przebiegu infekcji RSV, a których matka otrzymała szczepionkę Abrysvo co najmniej 2 tygodnie przed porodem, podanie nirsewimabu nie jest zalecane. Według treści rekomendacji, w przypadku podania matce w czasie ciąży szczepionki Abrysvo, podanie nirsewimabu jest zalecane u niemowląt z czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu infekcji RSV oraz u niemowląt urodzonych w czasie krótszym niż 2 tygodnie od podania matce leku Abrysvo.</p> <p>W treści rekomendacji podano także, że w modelach ekonomicznych program stosowania nirsewimabu u wszystkich niemowląt i szczepienie Abrysvo wszystkich kobiet w ciąży nie były opłacalne kosztowo, nawet przy założeniu dłuższego trwania ochrony przed zakażeniem. Natomiast programy, które ograniczały stosowanie nirsewimabu do niemowląt o zwiększonym ryzyku medycznym z powodu RSV (zdefiniowanych jako wcześniaki urodzone do 36^{ty} hbd włącznie) lub mieszkających w środowiskach o wyższym wskaźniku hospitalizacji z powodu RSV i wyższych kosztach opieki zdrowotnej, zostały uznane za opłacalne przy progu opłacalności wynoszącym 50 000 USD/QALY. W stanowisku podano, że szczepienie Abrysvo wszystkich kobiet w ciąży w połączeniu z programem stosowania nirsewimabu u niemowląt o zwiększonym ryzyku może być opłacalne w środowiskach o wyższym wskaźniku hospitalizacji z powodu RSV i wyższych kosztach opieki zdrowotnej.</p>

Skróty: HAS – Haute Autorité de Santé; hbd – tydzień ciąży; JCVI – Joint Committee on Vaccination and Immunisation; NACI - National Advisory Committee on Immunization; PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee; QALY – rok życia skorygowany o jakość (ang. *quality-adjusted life year*)

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 43. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Czy lek jest refundowany?*	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie		
Belgia	Nie		
Bułgaria	Nd		
Chorwacja	Nie		
Cypr	Nie		
Czechy	Nie		
Dania	Nie		
Estonia	Nie		
Finlandia	Nie		
Francja	Nd		
Grecja	Nie		
Hiszpania	Tak (wskazanie: bierna ochrona przed chorobami d.d.o. wywołanymi przez RSV u niemowląt od urodzenia do 6 m.ż. po zaszczepieniu matki w okresie ciąży)		
Holandia	Nie		
Irlandia	Nie		
Islandia	Nie		
Liechtenstein	Nd		
Litwa	Nie		
Luksemburg	Nie		
Łotwa	Nie		
Malta	Nd		
Niemcy	Tak (wskazania: 1. bierna ochrona przed chorobami d.d.o. wywołanymi przez RSV u niemowląt od urodzenia do 6 m.ż. po zaszczepieniu matki w okresie ciąży, 2. czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom d.d.o. wywołanym przez RSV)		
Norwegia	Nie		
Portugalia	Nie		
Rumunia	Nie		
Słowacja	Nd		
Słowenia	Nie		
Szwajcaria	Nd		
Szwecja	Nie		
Węgry	Nie		
Włochy	Nie		

* nie dotyczy odnosi się do braku dostępności w obrocie

Źródło: Wniosek refundacyjny Abrysvo z dnia 10.05.2024 r. i korekta z dnia 18.06.2024 r.

Skróty: ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego; d.d.o. – dolne drogi oddechowe; m.ż. – miesiąc życia; nd – nie dotyczy; RSV – syncytialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus*)

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę (stan na 18.06.2024 r.) Abrysvo w ocenianym wskazaniu jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych): w Hiszpanii [redacted] i w Niemczech [redacted]. Szczegółowe warunki refundacji przedstawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.07.2024 r., znak PLR.4500.1544.2024.4.WMO, Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Abrysvo (szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV), biwalentna, rekombinowana), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka z proszkiem (antygeny), 1 ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem, 1 adapter fiolki z 1 igłą, GTIN: 05415062116210

we wskazaniu: bierna ochrona przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matki w okresie ciąży.

Wnioskowane wskazanie odpowiada jednemu z dwóch zarejestrowanych wskazań. Wnioskodawca proponuje finansowanie produktu leczniczego Abrysvo w ramach katalogu A1, tj. leki refundowane dostępne w aptece na receptę. Lek będzie dostępny dla pacjentów na poziomie odpłatności [REDAKTOWANE]. Poziom odpłatności wnioskowanego leku jest zgodny z zapisami art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Wnioskowane warunki objęcia refundacją produktu leczniczego Abrysvo zakładają finansowanie go w ramach nowej grupy limitowej. Zaproponowane warunki są zgodne z przepisami art. 15 ustawy o refundacji. [REDAKTOWANE]

Problem zdrowotny

RSV stanowi jedną z głównych przyczyn ostrych infekcji dróg oddechowych zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. U większości pacjentów infekcja RSV przebiega łagodnie, zwykle pod postacią nieżyty górnych dróg oddechowych. Szczególnie narażone na ciężki przebieg zakażenia są dzieci w pierwszym roku życia. Szacuje się, że w tej grupie wiekowej aż 40% pierwotnych infekcji kończy się zapaleniem oskrzelików. Dokładne dane pokazują, że w pierwszym roku życia 60-70% dzieci zostaje zakażonych RSV, a 23% tych zakażeń kończy się hospitalizacją. RSV jest główną przyczyną zachorowalności i śmiertelności wśród dzieci w wieku <5 lat, szczególnie w krajach słabo i średnio rozwiniętych. W Polsce w sezonie 2022/2023 odnotowano 20 000 zakażeń RSV, z czego 70% dotyczyło dzieci w pierwszym roku życia. U zdecydowanej większości dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV nie stwierdzono żadnych czynników ryzyka.

Nie istnieje przyczynowe leczenie zakażenia RSV, postępowanie ogranicza się do leczenia objawowego oraz czujnej obserwacji pacjenta. Nasilenie się dolegliwości, szczególnie u najmłodszych dzieci, może wymagać leczenia w szpitalu.

Śmiertelność w zapaleniu oskrzelików u dzieci leczonych szpitalnie wynosi około 1%. Dotyczy to dzieci zwłaszcza z niedorozwojem układu oddechowego (dysplazją oskrzelowo-płucną, ciężkimi wadami serca). U 50-60% dzieci hospitalizowanych z powodu RSV rozwija się później astma.

Alternatywne technologie medyczne

Komparatorem przyjętym przez wnioskodawcę we wszystkich analizach załączonych do wniosku jest brak szczepienia (placebo). Nieuwzględnienie jako komparatorów zarejestrowanych w Polsce przeciwciał monoklonalnych przeciwko RSV (paliwizumabu i nirsewimabu) uzasadniono m.in. przewidywanym brakiem zastąpienia stosowania tych produktów leczniczych przez szczepienie Abrysvo.

Spośród otrzymanych opinii ekspertów (patrz rozdział 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych) dwie wskazują na wytyczne PTW 2024 (przywołane także przez wnioskodawcę) stwierdzające, że *szczepienie matki nie powinno być powodem wykluczenia dziecka z profilaktyki biernej za pomocą nirsewimabu*, natomiast według jednej z otrzymanych opinii eksperckich u dziecka matki zaszczepionej Abrysvo przez pierwsze 6 miesięcy życia nie ma konieczności stosowania przeciwciał monoklonalnych przeciwko RSV. Według większości odnalezionych wytycznych klinicznych (PTP 2024, BSP 2024, BMASGK 2024, NPA 2024, AAP 2024, ACOG 2024, ACIP, CDC 2023; patrz rozdział 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne) większość noworodków i niemowląt nie będzie potrzebowała zarówno szczepienia matki, jak i stosowania przeciwciał monoklonalnych, jedno wytyczne (PTW 2024) zawierają zacytowane powyżej stwierdzenie przeciwne, a dwa dokumenty wytycznych (WHO 2024 i DGPI, STIKO 2024) nie odnoszą się do tej kwestii.

Należy zwrócić uwagę, że aktualnie nirsewimab nie jest dostępny w Polsce, na co wskazują zarówno otrzymane przez Agencję stanowiska eksperckie jak i dane z bazy CeZ. Polskie Towarzystwo Pediatryczne we współpracy z ekspertami medycznymi opracowało Program Polityki Zdrowotnej pt.: „Jednokrotne uodpornienie bierne przeciwciałem monoklonalnym w zakresie profilaktyki zakażeń dolnych dróg oddechowych spowodowanych wirusem RS na lata 2025–2030”^{12,13}, natomiast brak jest informacji na temat tego, kiedy ten program może zostać wprowadzony. W związku z tym, pomimo tego, że zgodnie z wymową części zagranicznych wytycznych klinicznych szczepienie Abrysvo może stanowić alternatywę dla szczepienia nirsewimabem, obecnie w warunkach polskich nirsewimab nie stanowi komparatora dla szczepionki Abrysvo.

W przypadku paliwizumabu, należy zwrócić uwagę, że w Polsce jest on dostępny obecnie w ramach programu lekowego B.40 jedynie dla dzieci z grup ryzyka. Zgodnie z opiniami eksperckimi w warunkach polskich w rzeczywistej praktyce klinicznej dla większości wnioskowanej populacji nie będzie stanowił komparatora dla Abrysvo. Jak wskazała prof. Helwich, Synagis jest podawany w programie lekowym B.40 głównie noworodkom urodzonym znacznie przedwcześnie, a więc przed terminem ewentualnego zaszczepienia matki szczepionką. Prof. Kołtan zwróciła uwagę, że dzieci z grup ryzyka powinny być chronione przez 2 kolejne sezony zakażeń RSV. Prof. Wielgoś wskazał, że zastosowanie szczepionki u kobiety ciężarnej ma za zadanie chronić urodzone przez nią dziecko przez pierwsze 6 miesięcy życia; w tym okresie nie ma zatem konieczności stosowania u dziecka paliwizumabu ani nirsewimabu. Równocześnie zaznaczył jednak, że byłoby to zasadne, gdyby z jakichś powodów do szczepienia nie doszło (np. poród przedwczesny) i należy pamiętać, że paliwizumab jest stosowany wyłącznie w ramach programu lekowego u dzieci z grup ryzyka, a nirsewimab jest wciąż niedostępny w Polsce.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- jedno pierwotne badanie z randomizacją III fazy: MATISSE (Kampmann 2023) - dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF w porównaniu do placebo w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez wirus RS u niemowląt;
- dwa badania dotyczące skuteczności praktycznej: Jasset 2024, Son 2024;
- trzy przeglądy systematyczne: CDC 2023, Zeng 2024, Marchand 2024.

W badaniu RCT MATISSE wykazano skuteczność kliniczną szczepionki Abrysvo w profilaktyce choroby dolnych dróg oddechowych u niemowląt w pierwszych 6 miesiącach życia, których matki zostały zaszczepione w III trymestrze ciąży. Wykazano, że jedna dawka szczepionki Abrysvo podana matce w 24.–36. tygodniu ciąży, w porównaniu z placebo zmniejszyła ryzyko ciężkiego infekcyjnego zapalenia dolnych dróg oddechowych o etiologii RSV u ich dzieci o 81,8% (99,5% CI: 40,6–96,3) w pierwszych 3 miesiącach życia oraz 69,4% (97,58% CI: 44,3–84,1) w pierwszych 6 miesiącach życia, a także zmniejszyła ryzyko zakażenia dolnych dróg oddechowych wymagającego hospitalizacji (nie wszystkie zachorowania wymagające hospitalizacji spełniały kryteria zakażenia o ciężkim przebiegu) o 67,7% (15,9–89,5) w pierwszych 3 miesiącach życia i 56,8% (10,1–80,7) w pierwszych 6 miesiącach życia.

W badaniu skuteczności praktycznej, Jasset 2024, wykazano, że wcześniejsze podanie szczepionki skutkuje najwyższym przezłożyskowym transferem matczynych przeciwciał do noworodka.

Analiza bezpieczeństwa

Należy zwrócić uwagę, że wyniki badania MATISSE wzbudziły pewną wątpliwość co do tego, czy szczepienie nie zwiększa ryzyka przedwczesnego porodu, co m.in. skutkowało tym, że FDA zarejestrowało szczepionkę do stosowania w późniejszym okresie ciąży, tj. między 32 a 36 tygodniem ciąży, do czasu uzyskania dodatkowych danych z zakresu bezpieczeństwa. Rejestracja EMA pokrywa się z kryteriami włączenia do badania MATISSE i obejmuje kobiety między 24 a 36 tygodniem ciąży.

W badaniu MATISSE odsetek pacjentek, u których odnotowano przedwczesny poród w grupie zaszczepionej szczepionką RSVpreF (Abrysvo) wyniósł 6,4%, w grupie placebo 5,5%, różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (RR=1,15 (0,96; 1,39) p=0,127). W przeprowadzonym później badaniu skuteczności praktycznej Son 2024, obejmującym ciężarne, które urodziły w 32 tygodniu ciąży lub później, szczepionka RSVpreF nie była związana ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnego porodu (5,9% vs 6,7%, HR=0,93 (0,64; 1,34)) i wystąpienia złych wyników okołoporodowych. Wskazano natomiast za zasadne dalsze badanie ryzyka wystąpienia zaburzenia nadciśnieniowego w ciąży (20,1% vs 18,1%, HR=1,43 (1,16; 1,77)).

¹² <https://www.rynekzdrowia.pl/Polityka-zdrowotna/Program-profilaktyki-RSV-pozytywnie-przyjety-w-MZ-Trzeba-go-wdrozyc-jak-najszybciej.256247.14.html>

¹³ <https://www.sejm.gov.pl/sejm10.nsf/agent.xsp?symbol=POSIEDZENIAZESP&Zesp=969>

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie szczepionki Abrysvo w porównaniu do braku szczepienia w docelowej populacji jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowane wartości ICUR z perspektywy NFZ wyniosły ok. [redacted] w wariantcie z RSS i ok. 164 tys. zł/QALY w wariantcie nieuwzględniającym RSS. Wartości te są niższe od wartości progowej kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość (190 380 zł/QALY). Z perspektywy wspólnej wartości ICUR wyniosły ok. [redacted] w wariantcie z RSS i ok. 490 tys. zł/QALY w wariantcie bez RSS i były wyższe od progu opłacalności.

Oszacowana progowa cena zbytu netto wnioskowanego leku jest [redacted] od ceny wnioskowanej z perspektywy NFZ, natomiast w przypadku perspektywy wspólnej cena ta jest [redacted] od wnioskowanej ceny. W związku z brakiem refundowanego komparatora dla wnioskowanej technologii w ocenianym wskazaniu w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**.

Największy wpływ na wyniki ICUR ma przyjęcie: [redacted]

[redacted] Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości wskazują, że prawdopodobieństwo tego, iż wnioskowana technologia będzie kosztowo efektywna względem braku szczepienia wynosi [redacted].

Ograniczeniem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest konieczność przyjęcia danych epidemiologicznych dotyczących częstości zakażeń RSV wg danych z krajów europejskich oraz częstości wizyt w ramach SOR i wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem zakażeń RSV wg danych z USA, z uwagi na brak takich danych z populacji polskiej. Dodatkowo przyjęty w analizie podstawowej AE dożywni (99-letni) horyzont czasowy budzi wątpliwości analityków biorąc pod uwagę, że efekt zdrowotny szczepienia widoczny jest w populacji pediatrycznej.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wg oszacowań wnioskodawcy prognozowane inkrementalne wydatki z perspektywy płatnika publicznego związane refundacją szczepionki Abrysvo, wyniosą w wariantcie z RSS ok. [redacted] w 2. roku refundacji, natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 0,52 mln zł w 1. roku refundacji i ok. 1,02 mln w 2. roku refundacji. Prognozowane inkrementalne wydatki z perspektywy wspólnej wyniosą w wariantcie z RSS ok. [redacted] w 2. roku refundacji, natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o ok. 1,59 mln zł w 1. roku refundacji i ok. 2,58 mln w 2. roku refundacji.

W scenariuszu minimalnym w wariantcie z RSS wydatki inkrementalne z perspektywy NFZ [redacted] w 2. roku refundacji, natomiast w wariantcie maksymalnym [redacted] w 2. roku refundacji. Z perspektywy wspólnej wydatki inkrementalne w scenariuszu minimalnym [redacted] o ok. [redacted] w 2. roku refundacji, natomiast w wariantcie maksymalnym będzie to odpowiednio [redacted] w 2. roku refundacji.

Głównym ograniczeniem analizy wnioskodawcy jest niepewność założeń dotyczących oszacowań populacji, które wnioskodawca oparł m.in. o dane epidemiologiczne oraz trendy wg danych GUS. Dodatkowo przyjęta w analizie wnioskodawcy prognozowana wyszczepialność różni się od szacunków ekspertów klinicznych ankietowanych przez AOTMiT, w związku z czym analitycy przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające alternatywną wartość prognozowanej wyszczepialności. Wyniki takiego scenariusza wskazują, na możliwe niedoszacowanie liczebności populacji stosującej Abrysvo w scenariuszu nowym i ewentualnych wydatków płatnika publicznego [redacted]). W opinii analityków taki scenariusz należy traktować jednak jako wariant maksymalny analizy, ponieważ jak zwracają uwagę sami eksperci, problemem w przypadku finansowania wnioskowanej szczepionki, będzie prawdopodobnie małe zainteresowanie szczepieniem pomimo jego refundacji

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono 4 rekomendacje międzynarodowych agencji HTA dotyczące stosowania leku Abrysvo we wnioskowanym wskazaniu: 2 rekomendacje pozytywne (francuską HAS 2024 i brytyjską JCVI 2023), australijską rekomendację pozytywną warunkową PBAC 2024 oraz kanadyjską rekomendację negatywną NACI 2024. W odnalezionych rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wyniki punktów końcowych dotyczących skuteczności szczepienia oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa, a także na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej. W rekomendacji australijskiej jako warunek objęcia refundacją wskazano dalsze obniżenie ceny leku. Rekomendacja negatywna wskazuje na wyższą skuteczność i możliwość zapewnienia dłuższej ochrony przez nirsewimab.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Analizy przedłożone przez wnioskodawcę zdaniem Agencji spełniały wymagania zawarte w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Jasset 2024	Jasset MOJ, et al. Longer interval between maternal RSV vaccination and birth increases placental transfer efficiency. Preprint. <i>medRxiv</i> . 2024;2024.07.14.24310390. Published 2024 Jul 15. doi:10.1101/2024.07.14.24310390
Kampmann 2023	Kampmann B, et al. Bivalent Prefusion F Vaccine in Pregnancy to Prevent RSV Illness in Infants. <i>N Engl J Med</i> . 2023;388(16):1451-1464. doi:10.1056/NEJMoa2216480
Marchand 2024	Marchand GJ, et al. RSVpreF vaccination in pregnancy: a meta-analysis of maternal-fetal safety and infant efficacy. <i>Obstet Gynecol Sci</i> . Published online September 27, 2024. doi:10.5468/ogs.24213
Phijffer 2024	Phijffer EW, de Bruin O, Ahmadizar F, et al. Respiratory syncytial virus vaccination during pregnancy for improving infant outcomes. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2024;5(5):CD015134. Published 2024 May 2. doi:10.1002/14651858.CD015134.pub2
Son 2024	Son M, Riley LE, Staniczenko AP, et al. Nonadjuvanted Bivalent Respiratory Syncytial Virus Vaccination and Perinatal Outcomes. <i>JAMA Netw Open</i> . 2024;7(7):e2419268. Published 2024 Jul 1. doi:10.1001/jamanetworkopen.2024.19268
Zeng 2024	Zeng B, Liu X, Yang Q, Wang J, Ren Q, Sun F. Efficacy and safety of vaccines to prevent respiratory syncytial virus infection in infants and older adults: A systematic review and meta-analysis. <i>Int J Infect Dis</i> . 2024;146:107118. doi:10.1016/j.ijid.2024.107118

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAP 2024	AAP Recommendations for the Prevention of RSV Disease in Infants and Children https://publications.aap.org/redbook/resources/25379/AAP-Recommendations-for-the-Prevention-of-RSV (data dostępu: 09.10.2024 r.)
ACOG 2024	Maternal Respiratory Syncytial Virus Vaccination https://www.acog.org/clinical/clinical-guidance/practice-advisory/articles/2023/09/maternal-respiratory-syncytial-virus-vaccination (data dostępu: 09.10.2024 r.)
BMASGK 2024	Impfplan Österreich 2024/2025 https://www.sozialministerium.at/Themen/Gesundheit/Impfen/Impfplan-%C3%96sterreich.html (data dostępu: 09.10.2024 r.)
BSP 2023	Strategies to prevent severe Respiratory Syncytial Virus (RSV) infections in infants: the Belgian expert opinion https://www.belgipaediatrics.com/index.php/bjp/article/view/284/388 (data dostępu: 09.10.2024 r.)
CDC 2023	RSV Vaccine Guidance for Pregnant People https://www.cdc.gov/rsv/hcp/vaccine-clinical-guidance/pregnant-people.html (data dostępu: 09.10.2024 r.)
DGPI 2024	S2k-Leitlinie „Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern https://register.awmf.org/assets/guidelines/048-012l_S2k_Prophylaxe-von-schweren-Erkrankungen-durch-Respiratory-Syncytial-Virus-RSV-bei-Risikokindern_2024-10.pdf (data dostępu: 09.10.2024 r.)
HAS 2024	Haute Autorité de santé. Avis sur les médicaments, Vaccin du virus respiratoire syncytial (bivalent, recombinant) ABRYSSVO, poudre et solvant pour solution injectable, Primo-inscription, Adopté par la Commission de la transparence le 10 juillet 2024. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3535401/fr/abrysvo-vaccin-du-virus-respiratoire-syncytial-bivalent-recombinant-virus-respiratoire-syncytial-vrs-chez-les-nourissons (data dostępu: 09.10.2024 r.)
JCVI 2023	Joint Committee on Vaccination and Immunisation. Respiratory syncytial virus (RSV) immunisation programme for infants and older adults: JCVI full statement, 11 September 2023. https://www.gov.uk/government/publications/rsv-immunisation-programme-jcvi-advice-7-june-2023/respiratory-syncytial-virus-rsv-immunisation-programme-for-infants-and-older-adults-jcvi-full-statement-11-september-2023 (data dostępu: 09.10.2024 r.)
MZ 2024	Programy lekowe https://www.gov.pl/web/zdrowie/programy-lekowe (data dostępu: 09.10.2024 r.)
NACI 2024	National Advisory Committee on Immunization. Statement on the prevention of respiratory syncytial virus disease in infants. https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/vaccines-immunization/national-advisory-committee-immunization-statement-prevention-respiratory-syncytial-virus-disease-infants.html (data dostępu: 09.10.2024 r.)

NPA 2024 National Perinatal Association 2024 Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention Clinical Practice Guideline: Clinical Presentation, Prevention Strategies, and Social Impacts in Children: An Evidence-Based Interdisciplinary Collaboration (data dostępu: 09.10.2024 r.) https://www.nationalperinatal.org/files/ugd/4e0e9e_0a3e8dc65f5e4c9693cfb67127b65a13.pdf

PBAC 2024 Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. Public Summary Document – March 2024 PBAC Meeting with May 2024 Addendum, Respiratory syncytial virus vaccine, Injection (0.5 mL), Abrysvo®, Pfizer Australia Pty Ltd. <https://www.pbs.gov.au/info/industry/listing/elements/pbac-meetings/psd/2024-03/respiratory-syncytial-virus-vaccine-psd-march-2024> (data dostępu: 09.10.2024 r.)

PTP 2024 Profilaktyka zakażeń syncytialnym wirusem oddechowym (RSV) u dzieci. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego i Konsultanta krajowego w dziedzinie pediatrii (sierpień 2024 r.) <https://przegladpediatryczny.pl/magazine/shownumber/545> (data dostępu: 17.10.2024 r.)

PTW 2024 Rekomendacje dotyczące profilaktyki biernej zakażenia syncytialnym wirusem oddechowym (RSV) w populacji niemowląt w sezonie 2024/2025 Zalecenia Polskiego Towarzystwa Wakcynologii https://podyplomie.pl/pediatria/40545_rekomendacje_dotyczace_profilaktyki_biernej_zakazenia_syncytialnym_wirusem_oddechowym_rsv_w (data dostępu: 09.10.2024 r.)

WHO 2024 Highlights from the Meeting of the Strategic Advisory Group of Experts (SAGE) on Immunization 23-26 September 2024 https://cdn.who.int/media/docs/default-source/immunization/sage/2024/september/sage-sept_2024-highlights_final.pdf (data dostępu: 09.10.2024 r.)

Pozostałe publikacje

Chmielewska 2024 <https://infekcje.mp.pl/choroby/rsv/odpowiedzi-ekspertow/347510,czy-rsv-mutuje-podobnie-jak-wirus-grypy>

ChPL Abrysvo Charakterystyka Produktu Leczniczego Abrysvo (data ostatniej aktualizacji: 10.09.2024 r.) https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/abrysvo-epar-product-information_pl.pdf (data dostępu: 09.10.2024 r.)

DeSilva 2024 <https://www.cdc.gov/acip/downloads/slides-2024-10-23-24/03-RSV-Mat-Peds-DeSilva-508.pdf>

Duszczek 2023 Duszczek E. Zakażenia RSV – objawy, leczenie, powikłania. 18.04.2023. <https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/choroby/zakazenia-wirusowe/321332,zakazenia-rsv-objawy-leczenie-powiklania> (data dostępu: 09.10.2024 r.)

ELF 2024 European Lung Foundation. Astma wieku dziecięcego. Ostatnia aktualizacja 14.06.2024. <https://europeanlung.org/pl/information-hub/lung-conditions/astma-wieku-dzieciecego> (data dostępu: 09.10.2024 r.)

Pogonowska 2022 Pogonowska M, Guzek A, Gościńska A, et al. Epidemia wyrównawcza zakażeń RSV podczas pandemii COVID-19. Analiza zakażeń u dzieci hospitalizowanych w Klinice Pediatrii, Nefrologii i Alergologii Dziecięcej Wojskowego Instytutu Medycznego w Warszawie w latach 2020–2021. *Pediatrics i Medycyna Rodzinna* 2022;18(1):52-57.

Rząd 2022 Rząd M, Kanecki K, Lewtak K, Tyszko P, Szwejkowska M, Goryński P, Nitsch-Osuch A. Human Respiratory Syncytial Virus Infections among Hospitalized Children in Poland during 2010-2020: Study Based on the National Hospital Registry. *J Clin Med*. 2022 Oct 31;11(21):6451.

Ściubisz 2024 <https://infekcje.mp.pl/choroby/rsv/odpowiedzi-ekspertow/364058,co-wiadomo-o-skuteczności-szczepienia-cieżarnych-przeciwko-rsv-w-profilaktyce-biernej-zakazen-u-niemowlat>

Treston 2024 Treston B, Geoghegan S. Exploring parental perspectives: Maternal RSV vaccination versus infant RSV monoclonal antibody. *Hum Vaccin Immunother*. 2024;20(1):2341505. doi:10.1080/21645515.2024.2341505

Willemsen 2024 Willemsen JE, et al. Disagreement FDA and EMA on RSV Maternal Vaccination: Possible Consequence for Global Mortality. *Pediatr Infect Dis J*. 2024;43(1):e1-e2. doi:10.1097/INF.0000000000004173

14. Załączniki

- Załącznik 1. [REDAKTOWANE], Abrysvo® w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV u niemowląt po zaszczepieniu matki w okresie ciąży. Analiza problemu decyzyjnego, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2024
- Załącznik 2. [REDAKTOWANE], Abrysvo® w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV u niemowląt po zaszczepieniu matki w okresie ciąży. Analiza kliniczna, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2024
- Załącznik 3. [REDAKTOWANE], Abrysvo® w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV u niemowląt po zaszczepieniu matki w okresie ciąży. Analiza ekonomiczna, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2024
- Załącznik 4. [REDAKTOWANE], Abrysvo® w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV u niemowląt po zaszczepieniu matki w okresie ciąży. Analiza wpływu na budżet, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2024
- Załącznik 5. [REDAKTOWANE], Abrysvo® w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV u niemowląt po zaszczepieniu matki w okresie ciąży. Odpowiedź na pismo nr OT.423.0.3.2024.8.JD, HealthQuest sp. z o.o., Warszawa 2024