



## Rekomendacja nr 125/2024

z dnia 13 listopada 2024 r.

### **Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie oceny szczepionki Abrysvo (szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV), biwalentna, rekombinowana) we wskazaniu: bierna ochrona przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanych przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matki w okresie ciąży**

**Prezes Agencji rekomenduje** objęcie refundacją szczepionki Abrysvo we wskazaniu: bierna ochrona przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanych przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matki w okresie ciąży, z poziomem odpłatności dla pacjenta 50%, w nowej grupie limitowej **pod warunkiem** pogłębienia zaproponowanego RSS poprzez obniżenie zaproponowanej ceny zbytu netto do poziomu zapewniającego efektywność kosztową niezależnie od przyjętej perspektywy oraz wprowadzenie mechanizmu zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego zgodnie z wynikami podstawowego scenariusza analizy wpływu na budżet.

Prezes nie wskazuje dodatkowych warunków objęcia refundacją, o których mowa w art. 35 ust. 8a ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (ustawa o refundacji).

#### **Uzasadnienie rekomendacji**

Ocenianą interwencję stanowi szczepionka Abrysvo (RSVpreF) w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanych przez RSV u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia (m.ż.) po zaszczepieniu matki w okresie ciąży.

Aktualnie refundowaną ze środków publicznych formą profilaktyki przeciwko zakażeniom RSV jest immunoglobulina paliwizumab (Synagis®). Technologia ta jest stosowana w ramach programu lekowego B.40 „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P 07.2, P 07.3, P 27.1)” obejmuje jednak wyłącznie populację dzieci z grupy ryzyka.

Według większości odnalezionych wytycznych klinicznych rekomenduje się stosowanie profilaktyki zakażenia RSV u niemowląt poprzez szczepienie kobiet w ciąży. Wytyczne przeważnie wskazują 32 a 36 tydz. ciąży krótko przed lub w trakcie trwania sezonu RSV jako

właściwy do podania RSVpreF. Warto podkreślić, że we wszystkich odnalezionych dokumentach za wyjątkiem Polskiego Towarzystwa Wakcynologii (PTW) wskazuje się, że większość noworodków i niemowląt nie będzie wymagała zarówno szczepienia matki, jak i stosowania przeciwciał monoklonalnych. Ponadto należy dodać, że włączone do analizy wytyczne praktyki klinicznej zalecają stosowanie nirsewimabu u młodszych niemowląt, jednak obecnie nie jest on dostępny w Polsce.

Mając powyższe na uwadze można uznać, że potrzeba zdrowotna nie jest aktualnie wystarczająco zabezpieczona dostępnymi i refundowanymi technologiami.

Skuteczność analizowanej szczepionki została oceniona na podstawie randomizowanego badania fazy III (MATISSE), w którym populacja obejmowała kobiety pomiędzy 24 a 36 tygodniem ciąży. Należy podkreślić, że jednym z ograniczeń tego badania jest fakt, iż ostateczne wyniki skuteczności oraz bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF nie są jeszcze znane. Przedstawione w analizie wyniki wskazują, że zastosowanie u ciężarnych RSVpreF w porównaniu z placebo (PLC) w pierwszych 6 m.ż. ich dzieci zmniejszyło ryzyko ciężkiego infekcyjnego zapalenia dolnych dróg oddechowych o etiologii RSV o 69,4%, zakażenia dolnych dróg oddechowych wymagającego hospitalizacji o 56,8%. W badaniu skuteczności praktycznej, Jasset 2024, wykazano, że wcześniejsze podanie szczepionki skutkuje najwyższym przełożyskowym transferem matczyńskich przeciwciał do noworodka.

W zakresie analizy bezpieczeństwa należy zwrócić uwagę, że wyniki badania MATISSE 2023 wzbudziły wątpliwości co do tego, czy szczepienie nie zwiększa ryzyka przedwczesnego porodu. Mając na uwadze powyższe FDA zarejestrowało szczepionkę do stosowania między 32 a 36 tygodniem ciąży. W badaniu skuteczności praktycznej Son 2024 autorzy wskazali, że szczepienie RSVpreF nie było związane ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnego porodu, natomiast za uzasadnione uznali dalsze badanie ryzyka wystąpienia zaburzenia nadciśnieniowego w ciąży.

Wartość oszacowanego przez wnioskodawcę współczynnika ICUR, przy uwzględnieniu RSS, wynosi z perspektywy NFZ ok. [redacted] (poniżej progu opłacalności), a z perspektywy wspólnej ok. [redacted] (powyżej progu opłacalności). Na niepewność wnioskowania wpływają ograniczenia analizy w zakresie przyjętych przez wnioskodawcę danych epidemiologicznych oraz horyzontu czasowego analizy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ocenianej technologii ze środków publicznych, prognozowany wzrost wydatków, z uwzględnieniem RSS, wyniesie z perspektywy NFZ ok. [redacted] w 1. r. i ok. [redacted] w 2. r. refundacji, natomiast dla perspektywy wspólnej ok. [redacted] w 1. r. i ok. [redacted] w 2. r. refundacji. Głównym ograniczeniem jest niepewność założeń dotyczących oszacowań populacji docelowej i przyjętego poziomu wszczepialności. Na podstawie obliczeń własnych Agencji (przyjęcie wyższej wyszczepialności) dla perspektywy NFZ w wariancie z RSS prognozowany wzrost wydatków płatnika publicznego odpowiednio w I i II roku analizy to [redacted].

Rekomendacje refundacyjne wydane przez zagraniczne agencje HTA były pozytywne (HAS 2024, JCVI 2023), pozytywne warunkowo (PBAC 2024) oraz negatywne (NACI 2024). W rekomendacjach pozytywnych wskazywano wyższą skuteczność ocenianej technologii w porównaniu z PLC, akceptowalny profil bezpieczeństwa a także istnienie niezaspokojonej

potrzeby medycznej. Warunek podany w rekomendacji PBAC dotyczył dalszego obniżenia ceny leku. W rekomendacji negatywnej natomiast wskazano na wyższą skuteczność i możliwość zapewniania dłuższej ochrony przez nirsevimab.

Mając na względzie powyższe, w szczególności wyniki i ograniczenia analizy ekonomicznej i wpływu na budżet płatnika publicznego Prezes Agencji rekomenduje jak w sentencji.

### **Przedmiot wniosku**

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy oceny zasadności finansowania ze środków publicznych 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, proponowana cena zbytu netto:

Proponowana odpłatność i kategoria dostępności refundacyjnej: poziom odpłatności dla pacjenta 50%, lek dostępny w aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym, finansowany w nowej grupie limitowej. Wnioskodawca zaproponował instrument dzielenia ryzyka.

### **Problem zdrowotny**

Syncytialny wirus oddechowy (RSV) to jedna 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. Nie istnieje przyczynowe leczenie zakażenia RSV, a postępowanie ogranicza się do leczenia objawowego oraz czujnej obserwacji pacjenta. Nasilenie się dolegliwości, szczególnie u najmłodszych dzieci, może wymagać leczenia w szpitalu.

Szczególnie narażone na ciężki przebieg zakażenia są dzieci w 1 r.ż. według oszacowań w tej grupie wiekowej 40% pierwotnych infekcji kończy się zapaleniem oskrzelików. Według dostępnych danych 60-70% dzieci w 1 r.ż. zostaje zakażonych RSV, a 23% tych zakażeń kończy się hospitalizacją.

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.

W Polsce w sezonie 2022/2023 odnotowano 20 000 zakażeń RSV, z czego 70% dotyczyło dzieci w 1 r.ż. U zdecydowanej większości dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV nie stwierdzono żadnych czynników ryzyka.

Według danych NFZ w programie lekowym B.40. od stycznia 2022 r. do czerwca 2024 r. (niepełne dane za czerwiec) uczestniczyło łącznie 10 480 pacjentów (źródło: baza SWIAD). Ponadto warto dodać, że z bazy CEZ wynika, iż od stycznia 2022 r. do początku października 2024 r. dla 62 pacjentów w wieku od 0 do 1 lat zrealizowano pełnopłatne recepty na lek Synagis.

### **Alternatywna technologia medyczna**

Biorąc pod uwagę wytyczne kliniczne aktualną praktykę kliniczną w Polsce wnioskodawca za komparator dla Abrysvo uznał brak szczepienia/placebo (PLC).

Wnioskodawca odniósł się do potencjalnych komparatorów tj. immunoglobuliny Synagis® (paliwizumab) oraz przeciwciała monoklonalnego Beyfortus® (nirsevimab) przy czym nie ujął ich jako komparatorów uzasadniając swoją decyzję tym, że wprowadzenie refundacji szczepionki Abrysvo, nie zastąpi paliwizumabu (oraz potencjalnego przyszłego stosowania nirsevimabu). W jego ocenie technologie te będą współistnieć i się uzupełniać.

Mając na uwadze wytyczne kliniczne, opinie ekspertów, a także fakt, że stosowanie paliwizumabu ograniczone jest do dzieci z grup ryzyka, a nirsewimab aktualnie nie jest dostępny w Polsce, przyjęto wyjaśnienia wnioskodawcy i ostatecznie uznano wskazany przez niego komparator.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Szczepionka Abrysvo zawiera dwa rekombinowane antygeny F wirusa RSV stabilizowane w konformacji przedfuzyjnej, reprezentujące podgrupy RSV-A i RSV-B. Po podaniu domięśniowym antygeny F w konformacji przedfuzyjnej wywołują odpowiedź immunologiczną, która chroni przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV. U niemowląt urodzonych przez zaszczepione matki (między 24 a 36 tygodniem ciąży), ochrona przed zakażeniem dolnych dróg oddechowych o etiologii RSV wynika z przezłożyskowego transportu przeciwciał neutralizujących RSV.

Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego (ChPL) Abrysvo jest wskazany m.in. w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV u niemowląt od urodzenia do 6 m.ż. po zaszczepieniu matki w okresie ciąży.

Wnioskowane wskazanie jest spójne z ww. wskazaniem.

### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

*Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.*

*Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.*

Do głównej części analizy klinicznej wnioskodawcy w rozpatrywanej populacji włączono:

- MATISSE (Kampmann 2023) – podwójnie zaślepienie, wieloośrodkowe, międzynarodowe, badanie z randomizacją III fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RSVpreF w porównaniu do PLC w biernej ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez RSV u niemowląt<sup>1</sup>. Liczba kobiet w ciąży biorących udział w badaniu N=7358 (RSVpreF: n=3 682; PLC: n=3 676). Okres obserwacji: 12 miesięcy<sup>2</sup>.

Ryzyko błędu systematycznego wg narzędzia RoB 2 Cochrane zostało ocenione jako niskie (ocena wnioskodawcy).

Wnioskodawca włączył także:

- dwa badania dotyczące skuteczności praktycznej: Jasset 2024, Son 2024 (wnioskodawca nie przedstawił oceny jakości badań).
- trzy przeglądy systematyczne: CDC 2023, Zeng 2024, Marchand 2024. Pierwszy z nich charakteryzował się umiarkowaną, a dwa kolejne wysoką jakością metodologiczną według skali AMSTAR (ocena wnioskodawcy).

<sup>1</sup> Niemowlęta urodzone przez zdrowe kobiety w wieku ≤ 49 lat z niepowikłaną ciążą pojedynczą i bez znanego zwiększonego ryzyka powikłań ciążowych, zaszczepione pomiędzy 24 a 36 tygodniem ciąży [wiek ciąży (tygodnie) w momencie wstrzyknięcia RSVpreF vs PLC: średni: 30,8±3,5 vs 30,8±3,6; mediana (zakres): 31,3 (24,0–36,6) vs 31,3 (24,0–36,9)].

<sup>2</sup> 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 m.ż. u niemowląt.

Ponadto w ramach dodatkowych dowodów wnioskodawca włączył badanie RCT fazy IIb Simões 2022a (oceniające immunogenność i bezpieczeństwo dwóch dawek (120 µg i 240 µg)). Wyniki tego badania są uwzględnione w przeglądach systematycznych.

Wszystkie badania włączone do analizy wnioskodawcy są omówione w dostarczonej przez niego Analizie Klinicznej (AKL) oraz uzupełnieniach tej analizy.

#### *Skuteczność kliniczna*

##### RSVpreF vs PLC (MATISSE)

Wyniki istotne statystycznie na korzyść ocenianej technologii w porównaniu z PLC uzyskano dla (wyniki przedstawiono dla okresu obserwacji: 180 dni po urodzeniu):

- zapobiegania potwierdzonemu medycznie zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV: 1,6% (57/3495) RSVpreF vs 3,4% (117/3480) PLC; skuteczność szczepionki VE=51,3% (97,58%CI: 29,4%; 66%).
- zapobiegania potwierdzonemu medycznie ciężkiemu zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV: 0,5% (19/3495) RSVpreF vs 1,8 % (62/3480) PLC; VE=69,4 % (97,58%CI: 44,3%; 84,1%).
- hospitalizacji spowodowanej zakażeniem RSV występującej w ciągu 360 dni po urodzeniu: 0,5% (19/3495) RSVpreF vs 1,3 % (44/3480) PLC; VE=56,8 % (99,17%CI: 10,1%; 80,7%). W 360 dniu obserwacji wynik nie osiągnął istotności statystycznej.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic (okres obserwacji: 180 dni po urodzeniu) w zakresie: 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.

##### Efektywność praktyczna (Jasset 2024)

Wyniki prospektywnego badania obserwacyjnego obejmującego 124 kobiety w ciąży wg. wnioskodawcy wskazują, że 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<sub>10</sub>MFI (średnia intensywność fluorescencji (ang. Mean Fluorescence Intensity)), p < 0,0001 - matka; 5,81 vs 5,03 log<sub>10</sub>MFI, p < 0,0001 - pępowina). Ponadto wskazano, iż podanie szczepionki wcześniej (co najmniej 5 tygodni przed porodem) daje najwyższy przezłożyskowy transfer matczynych przeciwciał do noworodka.

##### Opracowania wtórne (CDC 2023, Zeng 2024)

Wnioski płynące z przeglądów systematycznych są spójne z danymi pochodzącymi z badania pierwotnego MATISSE.

#### *Bezpieczeństwo*

##### RSVpreF vs PLC (MATISSE)

Populacja niemowląt.

Wyniki istotne statystycznie dla porównania ocenianej technologii z PLC w 1 m.ż. noworodka uzyskano dla częstości występowania:

- wad wrodzonych 4,8% (172/3598) RSVpreF vs 5,9% (210/3558) PLC; RD=-0,01 (95 %CI -0,02; 0,00) p=0,039;
- jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych 37,1% (1324/3568) RSVpreF vs 34,5% (1229/3558) PLC; RD=1,08 (95 %CI 1,01; 1,14) p=0,022.

Nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami w zakresie m.in.: niskiej masy urodzeniowej, wcześniactwa (okres obserwacji: 24 m.ż.).

Nie raportowano pomiędzy grupami istotnych statystycznie różnic w odsetku zgonów.

Populacja matek.

Wyniki istotne statystycznie dla porównania ocenianej technologii z PLC uzyskano dla częstości występowania:

- stanu przedrzucawkowego 0,5% (17/3598) RSVpreF vs 0,2% (7/3558) PLC; RR=-2,42 (95 %CI: 1,01; 5,84) p=0,041;
- bólu głowy 31% (1141/3598) RSVpreF vs 28% (1029/3558) PLC; RR=-1,11 (95 %CI: 1,03; 1,19) p=0,005;
- bólu mięśni 27% (994/3598) RSVpreF vs 17% (625/3558) PLC; RR=-1,59 (95 %CI: 1,45; 1,74) p=0,001;
- objawów w miejscu wstrzyknięcia 41% (1510/3598) RSVpreF vs 10% (368/3558) PLC; RR=-4,10 (95 %CI: 3,69; 4,55) p=0,001.

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. Należy zauważyć, że u badaczy pojawiły się wątpliwości czy szczepienie ocenianą interwencją nie zwiększa u kobiet ryzyka przedwczesnego porodu (6,4% RSVpreF vs 5,5% PLC ; RR=1,15 (0,96; 1,39) p=0,127).

Odnotowano 1 zgon matki w grupie RSVpreF jednak badacz ocenił, że nie był on związany z ocenianą interwencją.

#### Efektywność praktyczna (Son 2024)

W populacji kobiet zaszczepionych RSVpreF między 24 a 36 tygodniem ciąży w porównaniu do grupy niezaszczepionej raportowano istotną statystycznie wyższą częstość występowania zaburzenia nadciśnieniowego w ciąży (20,1% vs 18,1%; HR=1,43 (95%CI: 1,16; 1,77)).

W ocenie autorów badania 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.

#### Opracowania wtórne (CDC 2023, Zeng 2024)

Wnioski płynące z przeglądów systematycznych są spójne z danymi pochodzącymi z badania pierwotnego MATISSE.

#### *Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa*

- Marchand 2024 – przegląd systematyczny, w którym uzyskano wyniki istotne statystycznie dla porównania szczepionek przeciwko RSV (RSVpreF i RSVPreF3) z PLC dla:
  - działań niepożądanych RR=1,16 (95%CI: 1,01; 1,33);
  - przedwczesnego porodu RR=1,16 (95%CI: 1,24; 1,33);
  - choroby dolnych dróg oddechowych związanej z zakażeniem RSV RR=0,39 (95%CI: 0,31; 0,48).

Autorzy przeglądu wskazują, że krótkoterminowe bezpieczeństwo u noworodków wydaje się być akceptowalne, natomiast nie wykazano istotnego statystycznie obniżenia ryzyka zgonu noworodków.

- Phijffer 2024 – przegląd systematyczny w którym autorzy wskazują, że zaszczepienie kobiet w ciąży szczepionką przeciw RSV (RSVpreF, RSVPreF3, nanocząsteczkowa firmy Novavax) zmniejsza liczbę

hospitalizacji z potwierdzonym laboratoryjnie zakażeniem RSV. Szczepienie nie ma wpływu na bezpieczeństwo związane z wewnątrzmacicznym zahamowaniem wzrostu lub wadami wrodzonymi.

- ChPL Abrysvo - do zdarzeń niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) u kobiet w ciąży zalicza się: ból w miejscu wstrzyknięcia, ból głowy i ból mięśni.
- EudraVigilance (okres od 2023 do 13.10.2024 roku) - zgłoszono 94 działania niepożądane dotyczące ciąży i okresu poporodowego. Do najczęściej raportowanych należały: dziecko przedwcześnie urodzone (36), przedwczesny poród (21), przedwczesna akcja porodowa (14).
- VAERS (okres od 1.01.2023 roku do 18.10.2024 roku) - najczęściej zgłaszanymi zdarzeniami w okresie ciąży oraz z okresu okołoporodowego było: przedwczesny poród (45), przedwczesna akcja porodowa (27), dziecko przedwcześnie urodzone (24), cesarskie cięcie (14).

#### Ograniczenia

Głównym ograniczeniem analizy jest brak finalnych danych z badania MATISSE dotyczących skuteczności klinicznej RSVpreF w ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez syncytialny wirus oddechowy (oczekiwana jest publikacja z końcową analizą (ang. final analysis) dotyczącą skuteczności szczepionki i bezpieczeństwa po 180 dniach od narodzin). Ponadto należy zauważyć, że z badania MATISSE wykluczono kobiety z ciążami wysokiego ryzyka (z obecnym ryzykiem przedwczesnego porodu, ciążą mnogą lub po wcześniejszym urodzeniu niemowlęcia z klinicznie istotną wadą wrodzoną) co także wpływa na niepewność wnioskowani na podstawie przeprowadzonej analizy.

Pozostałe ograniczenia omówiono w Analizie Weryfikacyjnej (AWA) oraz AKL wnioskodawcy.

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

#### Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

*Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.*

*Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.*

*Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.*

*Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.*

*Aktualnie próg opłacalności wynosi 217 641 zł (3 x 72 547 zł).*

*Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym.*

Ocenę opłacalności przeprowadzono dla porównania Abrysvo (RSVpreF) z brakiem szczepienia z wykorzystaniem analizy kosztów użyteczności (ang. *cost-utility analysis*, CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym (99 lat). Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ), oraz wspólną (NFZ i pacjent). W analizie ujęto koszty: szczepień, leczenia zakażeń RSV, zdarzeń niepożądanych. Uwzględniono stopy dyskontowe 3,5% dla efektów i 5% dla kosztów.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy dla perspektywy:

- NFZ w wariantcie z RSS ICUR= [REDACTED] zł/QALY (bez RSS ICUR=164 tys. zł/QALY), progowa CZN= [REDACTED] zł.
- wspólnej w wariantcie z RSS ICUR= [REDACTED] zł/QALY (bez RSS ICUR=490 tys. zł/QALY), progowa CZN= [REDACTED] zł.

Analiza wrażliwości wnioskodawcy:

- deterministyczna – w wariantcie z RSS wyniki w odniesieniu do scenariusza podstawowego wskazują największy:
  - wzrost ICUR o:  
[REDACTED]
  - spadek ICUR o:  
[REDACTED]
- probabilistyczna (1 000 symulacji) – prawdopodobieństwo, że RSVpreF jest terapią kosztowo opłacalną wynosi z perspektywy NFZ [REDACTED] a z perspektywy wspólnej [REDACTED].

#### Ograniczenia

Główny wpływ na niepewność oszacowań przeprowadzonych w analizie ekonomicznej ma przyjęcie 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, a także przyjętego przez wnioskodawcę dożywotniego (99-letni) horyzontu czasowego analizy.

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

#### **Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 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).**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to cena zbytu netto leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.*

Nie zachodzą.

#### **Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego**

*Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.*



Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym, ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Analizę wpływu na budżet w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych wnioskowanego leku przeprowadzono w dwuletnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono koszty spójne z analizą ekonomiczną. Przyjęto perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólną (NFZ i pacjent). W analizie założono finansowanie produktu leczniczego Abrysvo w ramach refundacji aptecznej, przy 50% odpłatności pacjenta. Wyszczepialność przyjęta przez wnioskodawcę w analizie to odpowiednio w I i II roku analizy [REDACTED]

Liczebność populacji docelowej oszacowano na [REDACTED] pacjentów w I oraz [REDACTED] w II roku w scenariuszu nowym.

Wyniki analizy wskazują, że objęcie refundacją leku Abrysvo spowoduje odpowiednio w I i II roku refundacji, wzrost wydatków płatnika dla perspektywy:

- NFZ o:
  - [REDACTED] wariant z RSS;
  - ok. 524 tys. zł i 1,02 mln zł wariant bez RSS.
- wspólnej o:
  - [REDACTED] wariant z RSS;
  - ok. 1,59 mln zł i 2,58 mln zł wariant bez RSS.

Wyniki analizy wrażliwości (warianty: prawdopodobny, minimalny oraz maksymalny), w ramach której testowano wpływ wielkości oszacowanej populacji na wydatki płatnika związane z refundacją Abrysvo znajdują się w AWA.

#### *Obliczenia własne Agencji*

Z uwagi na fakt, że przyjęta w analizie wnioskodawcy prognozowana wyszczepialność różni się od tej wskazanej przez ekspertów klinicznych ankietowanych przez Agencję, przeprowadzono obliczenia dla alternatywnej wartości tj. 4,17% (średnia na podstawie opinii ekspertów). W związku z tym założeniem liczebność populacji stosującej Abrysvo w scenariuszu nowym [REDACTED]

#### *Ograniczenia*

Główne ograniczenia analizy obejmowały niepewność dotyczącą: liczebności populacji docelowej oraz przyjętego poziomu wyszczepialności.

Pozostałe ograniczenia omówiono w AWA.

### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

### **Uwagi do programu lekowego**

Nie dotyczy.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana, jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Nie dotyczy.

### **Omówienie rekomendacji w odniesieniu do ocenianej technologii**

#### *Rekomendacje kliniczne*

Włączono 10 wytycznych dotyczących szczepień przeciwko RSV: polskie PTW 2024, PTP 2024, ogólnoswiatowe WHO 2024, amerykańskie CDC/ACIP 2023, ACOG 2024, NPA 2024, AAP 2024, belgijskie BSP 2024, austriackie BMASGK 2024, niemieckie DGPI/STIKO 2024.

Większość odnalezionych wytycznych klinicznych zaleca stosowanie szczepienia u matek w ciąży w celu ochrony ich niemowląt przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez RSV (ACOG 2024, BMASGK 2024, PTW 2024, PTP 2024, BSP 2024, WHO 2024, ACIP/CDC 2023). Wytyczne przeważnie wskazują, że stosowanie profilaktyki zakażenia RSV u niemowląt poprzez szczepienie kobiet powinno być prowadzone między 32 a 36 tyg. ciąży krótko przed lub w trakcie trwania sezonu RSV.

Niemieckie wytyczne (DGPI/STIKO) nie rekomendują szczepienia kobiet w ciąży, ze względu na brak dostatecznych danych dotyczących bezpieczeństwa szczepionki.

Według części odnalezionych wytycznych klinicznych (PTP 2024, BSP 2024, BMASGK 2024, NPA 2024, AAP 2024, ACOG 2024, ACIP, CDC 2023) większość noworodków i niemowląt nie będzie potrzebowała zarówno szczepienia matki, jak i stosowania przeciwciał monoklonalnych, dwie wytyczne (WHO 2024 i DGPI, STIKO 2024) nie odnoszą się do tej kwestii. Wytyczne (PTW 2024) stwierdzają natomiast, że szczepienie matki nie powinno być powodem wykluczenia dziecka z profilaktyki biernej za pomocą nirsewimabu.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono cztery rekomendacje refundacyjne dotyczące leku Abrysvo w tym: dwie pozytywne (HAS 2024, JCVI 2023) oraz pozytywną warunkowo (PBAC 2024) oraz negatywną (NACI 2024)

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na wyższą skuteczność ocenianej technologii w porównaniu z PLC oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. Ponadto wskazuje się także na istnienie niezaspokojonej potrzeby medycznej. Warunek ujęty przez PBAC dotyczył dalszego obniżenia ceny leku. W przypadku rekomendacji negatywnej wskazuje się na wyższą skuteczność i możliwość zapewniania dłuższej ochrony przez nirsewimab.

Ponadto warto dodać, że HAS w rekomendacji zalecił podawanie szczepienia wyłącznie pomiędzy 32 a 36 tygodniem ciąży, uzasadniając m.in.: dostępnością ograniczonych danych dotyczących bezpieczeństwa oraz potencjalnie zwiększonym ryzykiem porodu przedwczesnego.

PREZES

Daniel Rutkowski

*/dokument podpisany elektronicznie/*

### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 15.07.2024 r. Ministra Zdrowia (znak pism: PLR.4500.1544.2024.4.WMO) w sprawie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie oceny leku Abrysvo (szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV), biwalentna, rekombinowana), 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, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 120/2024 z dnia 12 listopada 2024 roku w sprawie oceny leku Abrysvo szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV) (biwalentna, rekombinowana) we wskazaniu: bierna ochrona u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matki w okresie ciąży.

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 120/2024 z dnia 12 listopada 2024 roku w sprawie oceny leku Abrysvo szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV) (biwalentna, rekombinowana) we wskazaniu: bierna ochrona u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matki w okresie ciąży.
2. Raport nr OT.423.0.3.2024 Wniosek o objęcie refundacją leku szczepionki Abrysvo (szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV), biwalentna, rekombinowana) 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. Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 29 października 2024 r.