

Abrysvo[®] w czynnym uodpornianiu osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirusa RS

Analiza kliniczna

Warszawa, 2024

Autorzy

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

Wkład pracy

[REDACTED]: wyszukiwanie, selekcja i krytyczna ocena badań, ekstrakcja danych, synteza jakościowa;

[REDACTED]: ekstrakcja danych, synteza jakościowa, formułowanie wniosków;

[REDACTED]: koncepcja raportu, selekcja i krytyczna ocena badań, synteza jakościowa;

[REDACTED]: kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków;

[REDACTED]: kontrola wszystkich etapów, formułowanie wniosków.

Konflikt interesów

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością Sp. K.

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B

02-092 Warszawa

Spis treści

Spis treści.....	2
Wykaz skrótów i akronimów	4
Streszczenie	6
1 Analiza problemu decyzyjnego	10
2 Cel analizy	11
3 Metodyka.....	12
3.1 Strategia wyszukiwania badań.....	12
3.2 Kryteria kwalifikacji badań	13
3.3 Strategia ekstrakcji danych.....	14
3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań.....	14
3.5 Metody syntezy danych	15
4 Wyniki	17
4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych	17
4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych	18
4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy	20
4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy	20
4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań	22
4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach.....	25
4.2.1.4 Opis populacji	26
4.2.1.5 Opis punktów końcowych	29
4.3 Analiza skuteczności	30
4.3.1 Skuteczność szczepionki RSVpreF w porównaniu z brakiem szczepienia.....	30
4.3.1.1 Zapobieganie RSV-LRTI z ≥ 2 objawami.....	30
4.3.1.2 Zapobieganie RSV-LRTI z ≥ 3 objawami.....	32
4.3.1.3 Pierwszy epizod RSV-ARI	35
4.4 Analiza bezpieczeństwa	37
4.4.1 Bezpieczeństwo szczepionki RSVpreF w porównaniu z brakiem szczepienia	37
4.4.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem	38
4.4.1.2 Zdarzenia niepożądane w obrębie klas układów i narządów.....	39
4.4.1.3 Reakcje miejscowe	41
4.4.1.4 Zdarzenia ogólnoustrojowe.....	43
4.5 Analiza immunogenności	45
4.6 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL	46
5 Ograniczenia	50
6 Dyskusja.....	52
6.1 Dostępne dane i zastosowane metody	52

6.2	Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych	53
6.2.1	Skuteczność szczepionki RSVpreF	53
6.2.2	Bezpieczeństwo szczepionki RSVpreF	54
6.2.3	Immunogenność	55
6.3	Wyniki innych analiz	55
6.3.1	Falsey 2022	55
6.3.2	Topalidou 2023	59
7	Wnioski	61
8	Aneks	62
8.1	Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych	62
8.2	Kryteria Cook'a	63
8.3	Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane	63
8.4	Zestawienie odrzuconych badań wtórnych	65
8.5	Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych	66
8.6	Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych	66
8.7	Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej	69
	Spis rycin	70
	Spis tabel	71
	Bibliografia	73

Wykaz skrótów i akronimów

AE	Zdarzenie niepożądane (ang. <i>Adverse Event</i>)
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARI	Ostra choroba układu oddechowego (ang. <i>Acute Respiratory Illness</i>)
CADTH	<i>Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health</i>
CCT	Próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>Clinical Controlled Trial</i>)
CDC	Centrum ds. Kontroli i Zapobiegania Chorobom (ang. <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>)
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
DMC	Komitet monitorujący dane (ang. <i>Data Monitoring Committee</i>)
e-diary	Dziennik elektroniczny (ang. <i>Electronic Diary</i>)
EMA	Europejska Agencja do spraw leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja żywności i leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
GMFR	Średni geometryczny wzrost krotności (ang. <i>Geometric Mean Fold Rise</i>)
GMT	Średnie geometryczne miana (ang. <i>Geometric Mean Titers</i>)
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
INAHTA	<i>International Network of Agencies for Health Technology Assessment</i>
IQWiG	<i>Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen</i>
IRT	Interaktywny system odpowiedzi (ang. <i>Interactive Response Technology System</i>)
LRTI	Choroba dolnych dróg oddechowych (ang. <i>Lower Respiratory Tract Infection</i>)
MAE	Potwierdzone medycznie zdarzenie niepożądane (ang. <i>Medically Attended Adverse</i>)
MD	Średnia różnica (ang. <i>Mean Difference</i>)
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	Liczba pacjentów w grupie
NDCMC	Nowo zdiagnozowany przewlekły stan chorobowy (ang. <i>Newly Diagnosed Chronic Medical Condition</i>)
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
NNH	Liczba pacjentów, których poddanie określonej interwencji wiąże się z wystąpieniem jednego dodatkowego niekorzystnego punktu końcowego (ang. <i>Number Needed to Treat for an Additional Harmful Outcome</i>)
NNT	Liczba pacjentów, których należy poddać określonej interwencji przez, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny punkt końcowy (ang. <i>Number Needed to Treat for an Additional Beneficial Outcome</i>)
PBAC	<i>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee</i>
PICOS	Populacja, interwencja, komparator, efekty zdrowotne, typ badań (ang. <i>population, intervention, comparison, outcome, study</i>)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
pRCT	Pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>Pragmatic Randomized Controlled Trial</i>)
PSO	Program Szczepień Ochronnych
RCT	Randomizowane badanie kliniczne (ang. <i>Randomized Control Trial</i>)
RD	Różnica ryzyka (ang. <i>Risk Difference</i>)

RENOIR	Akronim badania klinicznego szczepionki RSVpreF (ang. <i>RSV Vaccine Efficacy Study in Older Adults Immunized against RSV Disease</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>Relative Risk</i>)
RSV/wirus RS	Syncytialny wirus oddechowy (ang. <i>Respiratory Syncytial Virus</i>)
RSV-ARI	Ostra choroba układu oddechowego (ang. <i>Acute Respiratory Illness</i>) wywołana wirusem RS
RSV-LRTI	Choroba dolnych dróg oddechowych (ang. <i>Lower Respiratory Tract Infection</i>) wywołana wirusem RS
RSVpreF	Szczepionka podjednostkowa z wykorzystaniem dwóch wersji białka F
RT-PCR	Test reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą (ang. <i>Real-Time Polymerase Chain Reaction</i>)
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. <i>Serious Adverse Event</i>)
sLRTI	Ciężka choroba dolnych dróg oddechowych (ang. <i>Serious Lower Respiratory Tract Infection</i>)
VAERS	<i>Vaccine Adverse Event Reporting System</i>
VE	Skuteczność szczepionki (ang. <i>Vaccine Efficacy</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)

Streszczenie

Tło kliniczne

Syncytialny wirus oddechowy (RSV) to wirus wysoce zaraźliwy, który jest jedną z najczęstszych przyczyn zakażeń dolnych dróg oddechowych na całym świecie we wszystkich grupach wiekowych. Wirus RS jest bardzo niebezpieczny w przypadku osób starszych, szczególnie u tych, które są obciążone niektórymi chorobami przewlekłymi, jak na przykład choroby układu oddechowego lub krążenia. Na skutek zakażenia RSV u chorego może rozwinąć się zapalenie płuc, ostre zapalenie oskrzeli, czy przewlekła obturacyjna choroba płuc. Na chwilę obecną nie istnieją sposoby na przyczynowe leczenie zakażenia RSV, w związku z czym stosuje się leczenie objawowe, w tym tlenoterapię, płynoterapię lub wentylację mechaniczną. W Polsce jedyną dostępną i refundowaną terapią, stosowaną w celu zapobiegania ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez wirus RS jest Synagis®. Przeciwciało monoklonalne Synagis® refundowane jest w ramach programu lekowego B.40. „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24, G12.0, G12.1, E84.0)”, jednak przeznaczone jest wyłącznie dla populacji dzieci. Dla osób w wieku od 60. roku życia nie ma obecnie refundowanej terapii, którą można byłoby stosować jako środek profilaktyczny w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołanych RSV. Od października 2023 Program Szczepień Ochronnych (PSO) zaleca szczepienie przeciw RSV osobom od 60. roku życia, zgodnie ze wskazaniem lekarza.

Od 25 lutego 2023 roku lekarz, który rozpoznaje zakażenie RSV - potwierdzone dodatnim wynikiem testu antygenowego albo badaniem laboratoryjnym, mającym na celu izolację wirusa RS lub wykrycie kwasu nukleinowego RSV, ma obowiązek zgłoszenia tego faktu państwowemu inspektorowi sanitarnemu. W związku z tym, w 2023 roku oraz na początku 2024 roku, zaobserwowano gwałtowny wzrost przypadków RSV w Polsce. Według danych z PZH na koniec grudnia 2023 roku odnotowano łącznie 11 995 zachorowań, a na koniec stycznia 2024 - 18 969. W kolejnych miesiącach obserwowany jest spadek liczby nowych przypadków wystąpienia chorób wywołanych wirusem RS w Polsce, niemniej jednak jest on wciąż obecny. Do pierwszej połowy kwietnia 2024 odnotowano łącznie 36 866 przypadków zachorowań na choroby wywołane wirusem RS. Zastosowanie profilaktyki jaką jest zaszczepienie osoby starszej w wieku 60 lat i więcej, mogłoby znacząco zmniejszyć ryzyko zachorowania w tej populacji, a także ewentualnej hospitalizacji, na skutek pojawienia się powikłań, m. in. zapalenia płuc lub oskrzeli.

Abrysvo® jest wskazany w czynnym uodparnianiu osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywoływanym przez RSV. Szczepionka RSVpreF po rekonstrukcji składa się antygeny F wirusa RS podgrupy A i antygeny F wirusa RS B. Oba antygeny stabilizowane są w konformacji przedfuzyjnej i każdy z nich występuje w ilości 60 mikrogramów.

Cel opracowania

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa biwalentnej, rekombinowanej szczepionki przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSVpreF, Abrysvo®) w czynnym uodparnianiu osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywoływanym przez RSV.

Metody

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa biwalentnej, rekombinowanej szczepionki przeciwko syncytialnemu wirusowi układu oddechowego (RSVpreF, Abrysvo®) w bazach MEDLINE, EMBASE i Cochrane Library (data wyszukiwania: 16.04.2024). Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań pierwotnych, wtórnych oraz badania efektywności praktycznej, spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędów systematycznych wg Cochrane Handbook.

Przegląd systematyczny przeprowadzono zgodnie z zaleceniami Wytycznych Oceny Technologii Medycznych (HTA) AOTMiT z 2016 r. oraz wymaganiami do analiz zawartymi w Rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 roku. Wyszukiwanie, selekcja oraz ocena jakości badań były prowadzone niezależnie przez dwie osoby. Wyekstrahowane dane zostały poddane syntezie jakościowej.

Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Do dnia 16.04.2024 zidentyfikowano jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne RENOIR (*RSV Vaccine Efficacy Study in Older Adults Immunized against RSV Disease*), w którym oceniano skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki RSVpreF w porównaniu z brakiem szczepienia/placebo, w populacji osób w wieku ≥ 60 lat (Walsh 2023). Badanie RENOIR było badaniem wielośrodkowym, obejmującym łącznie 34 284 pacjentów. Dostępne dane pochodzą z analizy pośredniej, która obejmuje 1 sezon epidemiczny RSV (6 miesięcy). Badanie charakteryzowało się wysoką jakością i niskim ryzykiem błędów systematycznych wg Cochrane Handbook.

Pierwszorzędowymi punktami końcowymi w badaniu RENOIR były: skuteczność szczepionki w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS z co najmniej dwoma objawami, skuteczność szczepionki w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS z co najmniej trzema objawami, reakcje miejscowe występujące do 7 dni po podaniu badanej interwencji, zdarzenia ogólnoustrojowe występujące do 7 dni po podaniu badanej interwencji, zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 1 miesiąca po podaniu badanej interwencji, odsetek uczestników zgłaszających nowo zdiagnozowany przewlekły stan chorobowy i ciężkie zdarzenia niepożądane zgłaszane w trakcie badania. W ramach drugorzędowych punktów końcowych oceniono: skuteczność szczepionki w zapobieganiu pierwszemu epizodowi ostrej choroby układu oddechowego wywołanego przez wirus RS, definiowanego jako wystąpienie co najmniej jednego objawu ostrej choroby układu oddechowego w pierwszym sezonie zakażeń RSV, średnie miano geometryczne przeciwciał dla RSV A i RSV B w każdym punkcie czasowym pobierania próbek krwi po szczepieniu i przed szczepieniem oraz średni geometryczny wzrost krotności miana przeciwciał dla RSV A i RSV B w każdym punkcie czasowym pobierania próbek krwi po szczepieniu.

Skuteczność szczepionki RSVpreF w randomizowanym badaniu klinicznym RENOIR

Analiza skuteczności została przeprowadzona w populacji określonej jako *evaluable efficacy population* (populacja spełniająca określone wymagania, m.in.: otrzymanie analizowanej interwencji, do której pacjenci zostali przypisani losowo (RSVpreF lub placebo), poddanie się obserwacji co najmniej 15 dni po szczepieniu i niedoświadczanie żadnych poważnych naruszeń protokołu) oraz *randomized population* (wszyscy uczestnicy poddani randomizacji). Skuteczność w populacji określonej jako *evaluable efficacy population* stanowiła podstawową analizę w zakresie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych.

Wyniki analizy pośredniej (data odcięcia danych: 14.07.2022) badania RENOIR wśród populacji określonej jako *evaluable efficacy population* wykazały, że szczepionka RSVpreF w porównaniu z brakiem szczepienia zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia:

- choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej przez wirus RS z co najmniej dwoma objawami (VE=66,7%; 96,66%CI: 28,8; 85,8),
- choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej przez wirus RS z co najmniej trzema objawami (VE=85,7% (96,66%CI: 32,0; 98,7),
- ostrej choroby układu oddechowego wywołanej przez wirus RS i definiowanej jako obecność przynajmniej jednego objawu ostrej choroby układu oddechowego (VE=62,1%; 95%CI: 37,1; 77,9).

Wyniki analizy pośredniej (data odcięcia danych: 14.07.2022) badania RENOIR wśród populacji określonej jako *randomized population* również wykazały istotną statystycznie skuteczność szczepionki RSVpreF w porównaniu do braku szczepienia w zmniejszaniu ryzyka wystąpienia:

- choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej przez wirus RS z co najmniej dwoma objawami (VE=65,1%; 95%CI: 35,9; 82,0),
- choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej przez wirus RS z co najmniej trzema objawami (VE=88,9%; 95%CI: 53,6; 98,7),
- ostrej choroby układu oddechowego wywołanej przez wirus RS i definiowanej jako obecność przynajmniej jednego objawu ostrej choroby układu oddechowego (VE=62,2%; 95%CI: 44,4; 74,9).

Bezpieczeństwo szczepionki RSVpreF w randomizowanym badaniu klinicznym RENOIR

Analizę bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF względem braku szczepienia/placebo przeprowadzono na podstawie danych z randomizowanego badania klinicznego RENOIR. W badaniu RENOIR 17 215 uczestników otrzymało RSVpreF 120 µg, a 17 069 otrzymało placebo. Populacja ta określona jako *safety population* (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali interwencję w ramach badania), obserwowana była pod kątem wystąpienia zdarzeń niepożądanych do 1 miesiąca po zaszczepieniu. Do daty odcięcia danych (14.07.2022), 13 273 (77,1%) osób z grupy RSVpreF i 13 122 (76,9%) osób z grupy placebo ukończyło 6-miesięczny okres obserwacji. Wyniki analizy bezpieczeństwa dotyczą zdarzeń niepożądanych pojawiających się w trakcie 1 miesiąca po zaszczepieniu badaną interwencją.

W ramach badania RENOIR oceniono ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych po zaszczepieniu pacjenta z populacji określonej jako *safety population* szczepionką RSVpreF. **Ryzyko względne wystąpienia zdarzeń niepożądanych związanych z zaszczepieniem w ciągu 1 miesiąca po szczepieniu było istotnie statystycznie wyższe w grupie osób przyjmujących RSVpreF w porównaniu do grupy placebo (RR=1,45; 95%CI:1,19; 1,77; p<0,001).** Ryzyko względne wystąpienia zdarzeń takich jak: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, ciężkie zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane pojawiające się w ciągu 30 min od szczepienia, jakiegokolwiek poważne zdarzenia niepożądane prowadzące do przerwania leczenia lub do śmierci oraz nowo zdiagnozowane choroby nie różniły się istotnie statystycznie pomiędzy grupą RSVpreF a grupą placebo.

Analizę reaktywności oraz zdarzeń ogólnoustrojowych przeprowadzono w populacji *e-diary subset safety population* (3 630 pacjentów w grupie RSVpreF i 3 539 pacjentów w placebo), która składała się z uczestników pochodzących ze Stanów Zjednoczonych i Japonii, którzy otrzymali interwencję w ramach badania, a następnie odnotowywali reakcje miejscowe i zdarzenia ogólnoustrojowe w dzienniku elektronicznym.

Odsetek osób z populacji określonej jako *e-diary subset safety population*, zgłaszających jakiegokolwiek reakcje miejscowe lub zdarzenia ogólnoustrojowe w ciągu 7 dni po szczepieniu był wyższy w grupie RSVpreF (odpowiednio 12,0% i 27,0%) w porównaniu z grupą placebo (7,0% i 26,0%). **Ryzyko względne wystąpienia reakcji miejscowej było istotnie statystycznie wyższe w grupie RSVpreF niż w grupie placebo (RR=1,68; 95%CI:1,45; 1,94; p<0,001).** Ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek zdarzeń ogólnoustrojowych nie różniło się istotnie statystycznie między grupą RSVpreF a grupą z brakiem szczepienia/placebo. Najczęściej zgłaszaną reakcją miejscową w obu grupach był ból w miejscu wstrzyknięcia, zgłaszany przez 11,0% pacjentów w grupie RSVpreF i 6,0% pacjentów w grupie placebo. **Ryzyko względne wystąpienia bólu w miejscu wstrzyknięcia było istotnie statystycznie wyższe w grupie RSVpreF w porównaniu do grupy placebo (RR=1,79; 95%CI: 1,53; 2,10; p<0,001).** Większość reakcji miejscowych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Z kolei najczęściej zgłaszanym zdarzeniem ogólnoustrojowym było zmęczenie (16,0% w grupie RSVpreF i 14,0% w grupie placebo). Większość reakcji ogólnoustrojowych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie.

Wśród reakcji miejscowych oraz zdarzeń ogólnoustrojowych, które odnotowywano istotnie statystycznie częściej w grupie zaszczepionych RSVpreF wymienia się:

- zaczerwienienia (RR=2,93; 95%CI: 2,02; 4,25; p<0,001),
- opuchlizny (RR=2,44; 95%CI: 1,59; 3,74; p<0,001),
- zmęczenie (RR=1,14; 95%CI:1,02; 1,28; p=0,018,

- ból mięśni (RR=1,25; 95%CI:1,08; 1,45; p=0,003),
- nudności (RR=0,75; 95%CI:0,59; 0,96; p=0,022).

Immunogenność w randomizowanym badaniu klinicznym RENOIR

W ramach drugorzędowego punktu końcowego w badaniu RENOIR oceniano: średnie miano geometryczne przeciwciał dla RSV A i RSV B przed szczepieniem i po szczepieniu oraz średni geometryczny wzrost krotności miana przeciwciał dla RSV A i RSV B w każdym punkcie czasowym pobierania próbek krwi po szczepieniu. W abstrakcie konferencyjnym Fukushima 2023 przedstawiono dane dotyczące odpowiedzi immunologicznej wywołanej po 1 miesiącu od zaszczepienia pacjentów z badania RENOIR szczepionką RSVpreF.

Średnie geometryczne krotności wzrostu miana neutralizacji (GMFR) wynosiły od 11,6 do 12,7 odpowiednio dla RSV A i B, a GMFR dla połączonych odpowiedzi neutralizujących RSV A/B wynosiły od 12,0 do 13,0 dla podgrup stratyfikowanych według wieku (60-69, 70-79 i 80+ lat). GMFR RSV A/B u uczestników z określonymi chorobami przewlekłymi były podobne lub wyższe niż u osób bez nich, odpowiednio 11,4, 13,0 i 14,8 dla podgrup stratyfikowanych w oparciu o brak, co najmniej jedną określoną przewlekłą chorobę lub co najmniej jedną przewlekłą chorobę sercowo-płucną.

Badanie wykazało podobnie silne odpowiedzi w podgrupach wiekowych i wyjściowych chorobach przewlekłych. Chociaż nie ma ustalonego korelatu ochrony, te wysokie odpowiedzi przeciwciał odpowiadały wysokiej skuteczności szczepionki RSVpreF w pierwszym sezonie RSV.

Wnioski

Wyniki niniejszego przeglądu systematycznego wskazują, że szczepionka RSVpreF jest skuteczną formą ochrony osób starszych przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez RSV. Wyniki analizy pośredniej randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego RENOIR dla pierwszego sezonu epidemicznego RSV wskazały na wysoką skuteczność szczepionki RSVpreF w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia chorób dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV u osób od 60. roku życia. Zastosowanie szczepionki RSVpreF zmniejszyło o 66,7% ryzyko wystąpienia zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV, definiowanego jako obecność co najmniej dwóch objawów, takich jak: świszczący oddech, kaszel, wytwarzanie płwociny, duszność lub przyspieszony oddech. Przyjęcie szczepienia RSVpreF zmniejszyło o 85,7% ryzyko wystąpienia choroby dolnych dróg oddechowych wywołanych RSV, definiowanej jako obecność co najmniej trzech wymienionych wyżej objawów. Szczepionka Abrysvo® przyczyniła się także do zmniejszenia o 62,1% ryzyka wystąpienia ostrej choroby układu oddechowego wywołanej przez wirus RS, którą zdefiniowano jako obecność przynajmniej jednego objawu ostrej choroby układu oddechowego.

Szczepionka RSVpreF wykazała korzystny profil bezpieczeństwa. Ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z zaszczepieniem oraz jakiegokolwiek reakcji miejscowej było istotnie statystycznie wyższe w grupie osób zaszczepionych RSVpreF w porównaniu do osób z brakiem szczepienia/placebo. Wśród reakcji miejscowych i zdarzeń ogólnoustrojowych ryzyko względne wystąpienia zdarzeń takich jak: ból w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie, opuchlizna, zmęczenie i ból mięśni, było istotnie statystycznie wyższe u osób, które zostały zaszczepione RSVpreF w porównaniu do osób z grupy braku szczepienia/placebo. Zdarzenia te miały nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Przedstawione wyniki skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF wskazują, że powinna być ona stosowana w zakresie profilaktyki u osób starszych (od 60. roku życia) w celu czynnego uodparniania przeciw chorobom dolnych dróg oddechowych wywoływanych przez RSV. Na chwilę obecną 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 kolei w przypadku osób w wieku od 60. roku życia nie ma obecnie refundowanej szczepionki, którą można byłoby stosować jako środek profilaktyczny w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołanego RSV.

1 Analiza problemu decyzyjnego

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego wraz z przeglądem dostępnych wskaźników epidemiologicznych, opisem docelowej populacji, analizowanej interwencji oraz technologii opcjonalnych z określeniem sposobu i poziomu ich finansowania zawiera oddzielny dokument Analiza problemu decyzyjnego (APD).

2 Cel analizy

Celem niniejszej analizy jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa biwalentnej, rekombinowanej szczepionki przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSVpreF, Abrysvo®) w ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez syncytialny wirus oddechowy w populacji osób starszych (≥ 60 lat). Poniższa tabela zawiera szczegółowy opis celu analizy przedstawiony wg schematu PICOS (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*).

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.

Kryterium	Charakterystyka
Populacja (P)	Osoby w wieku 60 lat i starsze, poddane czynnemu uodpornianiu przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV.
Interwencja (I)	Szczepionka biwalentna, rekombinowana, przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSVpreF, Abrysvo®) podawana domięśniowo, zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego.
Komparator (C)	Brak szczepienia/placebo
Efekty zdrowotne (O)	Ocena skuteczności: <ul style="list-style-type: none">wystąpienie choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS z co najmniej dwoma objawami podmiotowymi,wystąpienie choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS z co najmniej trzema objawami podmiotowymi,wystąpienie ostrej choroby układu oddechowego wywołanej wirusem RS. Ocena bezpieczeństwa: <ul style="list-style-type: none">zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach.
Typ badań (S)	<ul style="list-style-type: none">prospektywne, kontrolowane badania kliniczne z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub grup naprzemiennych,badania kliniczne bez randomizacji,badania kliniczne jednoramienne,badania efektywności praktycznej (pragmatyczne próby kliniczne z randomizacją, badania obserwacyjne, rejestry pacjentów),przeglądy systematyczne.

3 Metodyka

Poniżej przedstawiono metodykę przeglądu systematycznego dotyczącego badań pierwotnych oraz wtórnych skuteczności oraz bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF (Abrysvo®) w populacji osób w wieku ≥ 60 lat.

3.1 Strategia wyszukiwania badań

Przeszukano następujące bazy danych pod kątem badań pierwotnych oraz wtórnych (przeглядów systematycznych i metaanaliz) dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki biwalentnej, rekombinowanej RSVpreF (Abrysvo®) w ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez wirus RS w populacji osób starszych w wieku ≥ 60 lat.

- Medline (PubMed): do 16.04.2024,
- EMBASE (Embase.com): do 16.04.2024,
- Cochrane Library: do 16.04.2024.

Następujące bazy danych przeszukiwano pod kątem istniejących, niezależnych raportów oceny technologii medycznej (raportów HTA), przeglądów systematycznych i metaanaliz:

- *Center for Reviews and Dissemination*,
- strony agencji oceny technologii medycznych i organizacji zrzeszonych w INAHTA (*International Network of Agencies for Health Technology Assessment*), w tym
 - NICE (*National Institute for Health and Care Excellence*),
 - IQWiG (*Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen*),
 - CADTH (*Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health*),
 - HAS (*Haute Autorité de Santé*),
 - PBAC (*Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*).

W procesie wyszukiwania korzystano również z:

- referencji odnalezionych doniesień,
- rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu), w celu odnalezienia badań zakończonych, ale nieopublikowanych,
- wyszukiwarek internetowych.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana przez dwóch badaczy (■ i ■). W procesie wyszukiwania badań klinicznych zastosowano opracowane uprzednio, zaprojektowane iteracyjnie strategie (aneks 8.1). Strategie zostały zaprojektowane przy założeniu, że priorytetem jest osiągnięcie maksymalnej czułości.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■, ■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwóch autorów (■, ■).

3.2 Kryteria kwalifikacji badań

Badania włączano do analizy końcowej systematycznego przeglądu piśmiennictwa, jeśli spełniały kryteria włączenia, wymienione w poniższej tabeli (Tab. 2).

Do przeglądu badań wtórnych kwalifikowano przeglądy systematyczne, spełniające co najmniej 4 spośród 5 kryteriów Cook'a: sprecyzowane pytanie badawcze, przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania, predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych, krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy, ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badania (aneks 8.2), a także pod warunkiem, iż miały zdefiniowane źródła danych oraz strategie wyszukiwania w co najmniej 2 bazach danych, w których oceniano skuteczność i/lub bezpieczeństwo szczepionki bivalentnej, rekombinowanej RSVpreF (Abrysvo®), przeciwko zakażeniom RSV w populacji w wieku ≥60 lat.

Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wyłączenia
Populacja	Dorośli w wieku 60 lat i starsi	Niespełnienie kryteriów włączenia
Interwencja	Szczepionka RSVpreF (Abrysvo®)	Niespełnienie kryteriów włączenia
Komparator	Brak szczepienia/placebo	Niespełnienie kryteriów włączenia
Punkty końcowe	<p>Punkty końcowe dotyczące skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> wystąpienie choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS z co najmniej dwoma objawami podmiotowymi, wystąpienie choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS z co najmniej trzema objawami podmiotowymi, wystąpienie ostrej choroby układu oddechowego wywołanej wirusem RS. <p>Punkty końcowe dotyczące bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> raportowane w badaniach zdarzenia niepożądane. 	Doniesienia dotyczące mechanizmów choroby i mechanizmów leczenia, immunogenności
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> prospektywne, kontrolowane badanie kliniczne III fazy z randomizacją, przeprowadzone metodą grup równoległych lub naprzemiennych, badania dotyczące efektywności praktycznej (badania obserwacyjne) z grupą kontrolną, przeglądy systematyczne. 	<ul style="list-style-type: none"> opisy przypadków, serie przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe.
Stan publikacji	Badania opublikowane w formie pełnotekstowej oraz w przypadku RCT wyniki prezentowane w postaci abstraktów konferencyjnych, dostarczające dodatkowych informacji o skuteczności, bezpieczeństwie leczenia i/lub immunogenności	<ul style="list-style-type: none"> raporty badań klinicznych, listy do redakcji.
Inne kryteria	publikacje w języku angielskim i polskim	publikacje w innych językach niż angielski i polski

3.3 Strategia ekstrakcji danych

Dane były ekstrahowane z doniesień klinicznych przy użyciu przygotowanego uprzednio formularza przez jednego z autorów opracowania (■■■■, ■■■■), a następnie sprawdzane niezależnie przez drugiego badacza (■■■■, ■■■■), pod kątem dokładności. Formularz zakładał ekstrakcję następujących danych:

- metodologia badania,
- charakterystyka badanej populacji,
- wyniki zdrowotne,
- działania niepożądane.

3.4 Metody oceny wiarygodności i użyteczności badań

Przeprowadzono ocenę jakości badań włączonych do analizy w celu określenia ich wiarygodności wewnętrznej i zewnętrznej. W ramach oceny rozważano kwestie takie jak:

- metodyka poszczególnych badań,
- ryzyko błędu systematycznego,
- spójność między wynikami poszczególnych badań włączonych do przeglądu,
- stopnia w jakim wyniki z badań można uogólnić na populację objętą wnioskiem (AOTMiT 2016).

Wiarygodność randomizowanych badań klinicznych oceniono przy użyciu procedury oceny ryzyka błędu systematycznego (aneks 8.3) opisaną w podręczniku *Cochrane* (Cochrane Handbook).

Prace oceniano także pod kątem:

- wielkości badanej populacji,
- liczby ośrodków biorących udział w badaniu,
- czasu obserwacji,
- odsetka pacjentów, którzy nie ukończyli badania,
- populacji, w której analizowane były wyniki badania (ITT, ACA, PP),
- udziału sponsora,
- hipotezy zerowej (*superiority, non-inferiority, equivalent*).

Badania kwalifikowano zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych odnoszących się do terapii według Wytycznych przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych AOTMiT z 2016 roku (Tab. 3).

Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).

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

3.5 Metody syntezy danych

Wyniki badań (dane liczbowe: liczby pacjentów, odsetki pacjentów, średnie wartości, wartości odchylenia standardowego, współczynniki istotności statystycznej) prezentowano za pierwotnymi publikacjami. Tam, gdzie to było możliwe, brakujące wartości współczynników istotności statystycznej doliczano za pomocą dokładnego testu Fishera dla zmiennych dychotomicznych.

W odniesieniu do zmiennych dychotomicznych obliczano ryzyko względne (*relative risk*, RR) oraz różnicę ryzyka (ang. *risk difference*, RD). W przypadku zmiennych ciągłych średnią różnicę (ang. *mean difference*, MD) obliczano na podstawie dostępnych danych w publikacjach źródłowych. W zakresie analizy bezpieczeństwa w przypadku uzyskania istotnego statystycznie wyniku obliczano liczbę pacjentów wymagających leczenia, aby uzyskać jeden dodatkowy niekorzystny punkt końcowy (NNH, ang. *number needed to harm*).

W badaniach klinicznych szczepionek i niniejszym raporcie stosowano miarę efektywności ochronnej szczepionek zwaną **skutecznością szczepionki**, zdefiniowaną jako względne zmniejszenie ryzyka wystąpienia punktu końcowego w grupie, której podano szczepionkę, w porównaniu z grupą, która otrzymała placebo. Można ją obliczyć ze wzoru (tzw. *równania Greenwooda i Youle'a*):

$$VE = 1 - \text{ryzyko względne (RR)} = 1 - \frac{\text{odsetek zachorowań w grupie zaszczonej}}{\text{odsetek zachorowań w grupie placebo}}$$

Dane analizowano przy pomocy Microsoft Excel (Microsoft 365). Do sczytywania danych z wykresów wykorzystano program WebPlotDigitizer.

4 Wyniki

4.1 Wyniki przeglądu badań wtórnych

Do dnia 16.04.2024 nie odnaleziono przeglądów systematycznych i metaanaliz dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki przeciwko zakażeniom wirusem RS.

Wykluczone badania wraz z przyczynami odrzucenia zostały przedstawione w aneksie 8.4.

Wśród potencjalnych opracowań wtórnych odnaleziono opracowanie Topalidou 2023, w którym przedstawiono przegląd wszystkich potencjalnych szczepionek przeciwko RSV wśród populacji dzieci, kobiet w ciąży i osób starszych. Przegląd został odrzucony na podstawie niespełnienia kryteriów systematyczności wg Cook'a (Cook 1997, aneks 8.2). Przegląd ten nie zawierał predefiniowanych kryteriów włączenia i wykluczenia dla badań klinicznych oraz nie oceniano w nim wiarygodności włączonych do analizy badań. Niemniej jednak wyniki opracowania Topalidou 2023 omówiono w dyskusji w rozdziale 6.3.2.

4.2 Wyniki przeglądu badań pierwotnych

Prace zidentyfikowane w procesie wyszukiwania badań skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF biwalentnej, rekombinowanej w czynnym uodparnianiu osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV oceniono pod kątem zgodności tytułu i abstraktu z celem pracy. Wykluczano publikacje napisane w językach innych niż polski i angielski.

Przeszukiwanie i selekcja abstraktów prowadzone były przez dwie osoby (■■■■, ■■■■). W przypadku niezgodności, dyskusję prowadzono do momentu osiągnięcia porozumienia. Wyselekcjonowane abstrakty uzupełniono o pełne teksty artykułów i przeprowadzono drugi etap kwalifikacji prac. Pełne teksty artykułów były oceniane pod kątem spełnienia kryteriów kwalifikacji do analizy klinicznej przez dwie osoby (■■■■, ■■■■).

Schemat kolejnych etapów wyszukiwania badań pierwotnych przedstawiono na Ryc. 1.

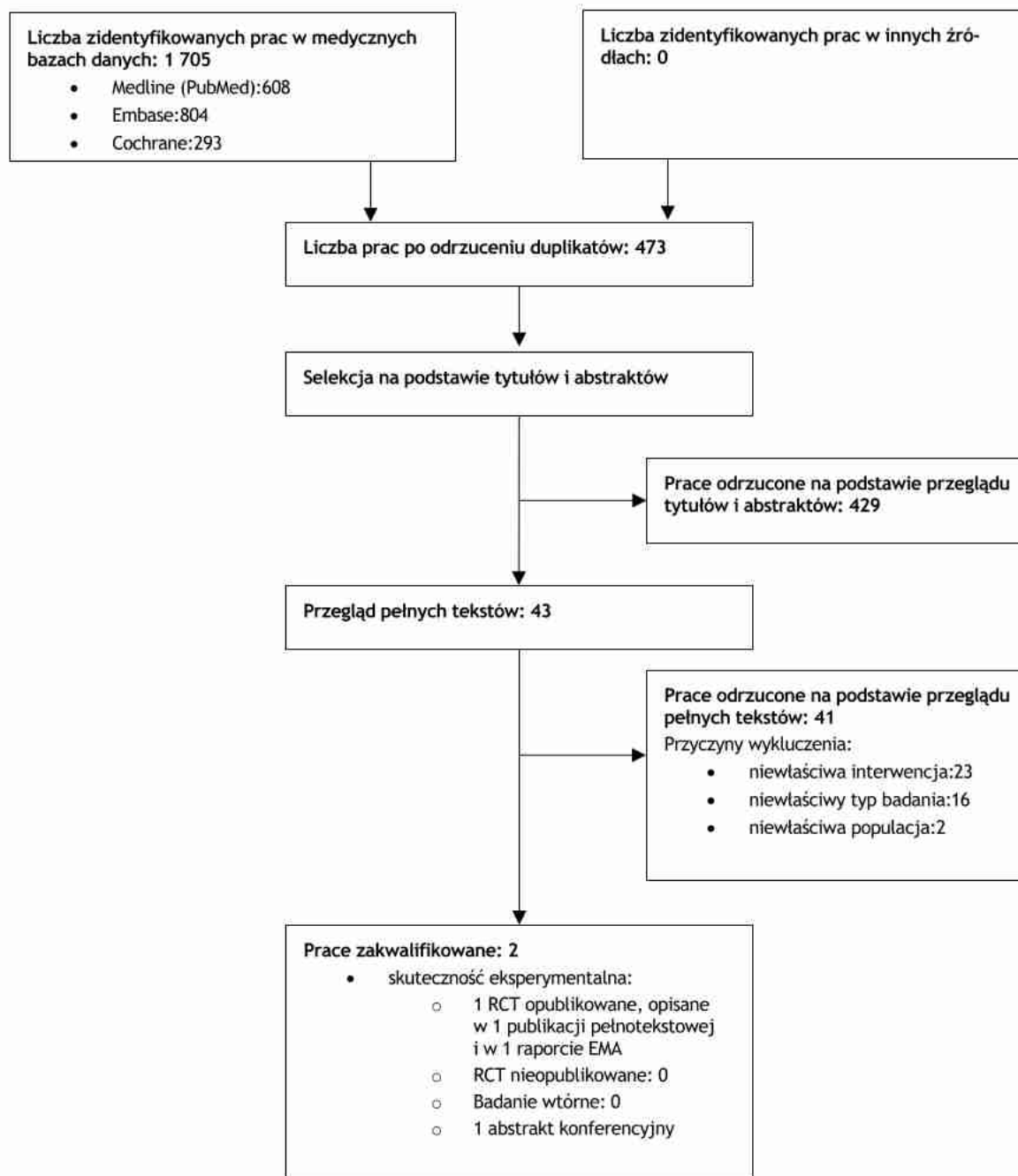
Do dnia 16.04.2024 zidentyfikowano i włączono do analizy klinicznej 1 randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF w czynnym uodparnianiu osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez wirus RS: RENOIR (ang. *RSV Vaccine Efficacy Study in Older Adults Immunized against RSV Disease*), opisane w:

- 1 artykule z czasopisma recenzowanego - Walsh 2023 (wyniki analizy pośredniej ang. *interim analysis*).

Dodatkowe informacje oraz wyniki z badania RENOIR zaczerpnięto z 1 raportu Europejskiej Agencji Leków (Abrysvo® EPAR: Assessment Report 2023) oraz z abstraktu konferencyjnego Fukushima 2023.

Badanie pierwotne zakwalifikowane do analizy zestawiono w aneksie 8.5, z kolei badania wykluczone wraz z powodem odrzucenia w aneksie 8.6.

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA).



4.2.1 Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.2.1.1 Metodologia badań włączonych do analizy

Do przeglądu systematycznego włączono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie kliniczne RENOIR (ang. *RSV Vaccine Efficacy Study in Older Adults Immunized against RSV Disease*), dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa biwalentnej, rekombinowanej szczepionki RSVpreF (Abrysvo®) w zapobieganiu chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS (Walsh 2023).

Badanie RENOIR było badaniem wieloośrodkowym, obejmującym łącznie 34 284 pacjentów w wieku 60 lat i starszych, zdrowych lub ze stabilnymi chorobami przewlekłymi, w tym przewlekłą chorobą krążeniowo-oddechową (np. przewlekła obturacyjna choroba płuc i astma). Pacjentów zakwalifikowanych do badania losowo przydzielano do jednej z dwóch grup: otrzymujących jedną dawkę szczepionki RSVpreF lub placebo w proporcjach 1:1. Do grupy otrzymującej szczepionkę RSVpreF włączono 17 215 pacjentów, a do grupy placebo - 17 069 pacjentów.

Pacjentów rekrutowano w 240 ośrodkach zlokalizowanych w 7 krajach, pomiędzy 31 sierpnem 2021 roku a lipcem 2022 roku. Szczepionki przeciwko grypie i COVID-19 można było podać pacjentowi na 14 dni lub dłużej przed podaniem szczepionki RSVpreF lub placebo. Dostępne w publikacji dane do badania RENOIR dotyczą 1 sezonu epidemicznego RSV, stanowiąc tym samym analizę pośrednią (ang. *interim analysis*), w której czas obserwacji wynosił 6 miesięcy (Walsh 2023).

Analiza skuteczności szczepionki została przeprowadzona w populacji określonej jako *evaluable efficacy population*, która zdefiniowana została jako populacja spełniająca określone wymagania, wśród których można było wyróżnić: zakwalifikowanie do badania, otrzymanie analizowanej interwencji, do której pacjenci zostali przypisani losowo (RSVpreF lub placebo), poddanie się obserwacji co najmniej 15 dni po szczepieniu (1. dzień to dzień szczepienia) i niedoświadczanie żadnych poważnych naruszeń protokołu. Skuteczność szczepionki przeciwko pierwszemu epizodowi zachorowania na chorobę wywołaną przez wirusa RS do końca trwania sezonu, została także oceniona w populacji określonej jako *randomized population*. W skład tej populacji wchodziłi wszyscy uczestnicy poddani randomizacji (którym przypisano numer randomizacji).

Analiza bezpieczeństwa szczepionki została przeprowadzona wśród populacji określonej jako *safety population*. Populację, którą poddano analizie pod kątem bezpieczeństwa stanowili wszyscy pacjenci, którzy otrzymali interwencję w ramach badania. Analizowaną w badaniu populacją była także populacja określona jako *e-diary subset safety population*. Pacjentami w tej grupie byli uczestnicy pochodzący z wybranych ośrodków badawczych w Stanach Zjednoczonych i Japonii, którzy otrzymali interwencję w ramach badania, a następnie odnotowywali reakcje miejscowe i zdarzenia ogólnoustrojowe w dzienniku elektronicznym. Uczestników obserwowano przez ≥ 1 dzień. Nie wszyscy uczestnicy zostali uwzględnieni w pierwotnej analizie reaktogenności (odsetek uczestników z gorączką, zaczerwienieniem i obrzękiem nie obejmuje 2 uczestników z grupy szczepionki RSVpreF i 7 uczestników z grupy placebo, ponieważ nie otrzymali oni termometru lub suwmiarki, niezbędnych do wykonania pomiarów).

W Tab. 4 oraz Tab. 5 przedstawiono charakterystykę badania RENOIR włączonego do analizy.

Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF bivalentnej, rekombinowanej RSVpreF (Abrysvo®) przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu u osób w wieku ≥60 lat.

Badanie	Liczba i lokalizacja ośrodków	Liczebność populacji	Czas obserwacji	Populacja	Rodzaj interwencji (N)	Porównanie (N)	Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania, n(%)	Metoda badania
RENOIR	240 ośrodków badawczych w 7 krajach ^a	34 284	Data odcięcia: 14 lipiec 2022 (analiza pośrednia ang. <i>interim analysis</i>): 6 miesięcy	Pacjenci w wieku ≥60 lat, zdrowi lub ze stabilnymi chorobami przewlekłymi, w tym przewlekłą chorobą krążeniowo-oddechową (np. przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i astmą)	RSVpreF 1 dawka (N=17 215)	Placebo (N= 17 069)	3 942 (22,9%) z gr. RSVpreF i 3 947 (23,1%) z gr. placebo ^b	Randomizowane, kontrolowane, podwójnie zaślepione badanie kliniczne III fazy
<p>^a - Argentyna, Kanada, Finlandia, Japonia, Holandia, RPA, USA;</p> <p>^b - % pacjentów, którzy nie ukończyli 6-miesięcznej obserwacji w dniu odcięcia danych.</p>								

Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF bivalentnej, rekombinowanej RSVpreF (Abrysvo®) przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu u osób w wieku ≥60 lat – cd.

Badanie	Podtyp badania ^a	Metody statystyczne	Uzasadnienie liczebności próby	Hipoteza zerowa	Typ analizy	Udział sponsora
RENOIR	IIA	Opisane	Tak	<i>Superiority</i>	<i>per protocol</i> ^b	Pfizer
<p>^a - wg Klasyfikacji doniesień naukowych odnoszących się do terapii, Wytyczne Oceny Technologii Medycznych z 2016 r. (Tab. 3);</p> <p>^b - analiza <i>per protocol</i> została zrealizowana wśród następujących populacji w ocenie skuteczności: <i>evaluable efficacy population</i>, <i>randomized population</i>; w ocenie bezpieczeństwa: <i>safety population</i>; w ocenie reaktywności: <i>e-diary subset safety population</i> (populacja USA i Japończyków).</p>						

4.2.1.2 Wiarygodność zakwalifikowanych badań

Ocenę wiarygodności badania klinicznego włączonego do przeglądu systematycznego, zgodnie z Wytycznymi oceny technologii medycznych AOTMiT z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w *Cochrane Handbook* (aneks 8.3). W analizie brano pod uwagę następujące typy błędów: błąd selekcji, błąd związany z odmiennym traktowaniem pacjentów (błąd wykonania), błąd detekcji, błąd utraty, błąd raportowania.

Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego i jej podsumowanie dla włączonego do analizy badania klinicznego została przedstawiona w Tab. 6. Badanie RENOIR charakteryzowało się wysoką jakością i niskim ryzykiem błędu systematycznego (Tab. 7).

Tab. 6. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Inne źródła błędów
RENOIR	Pacjenci zostali losowo przydzieleni do grupy otrzymującej szczepionkę RSVpreF i placebo w stosunku 1:1. Randomizację stratyfikowano według wieku pacjentów (60-69 lat, 70-79 lat, 80 lat i starsi). W celu randomizacji wykorzystano interaktywny system odpowiedzi (ang. <i>interactive response technology system</i> , IRT). System IRT generuje raport potwierdzający numer pacjenta, numer randomizacji oraz przypisany numer strzykawki.	Randomizacja uczestników odbyła się z wykorzystaniem interaktywnego systemu odpowiedzi (IRT), co umożliwiło prawidłowe ukrycie kodu alokacji. Lek i placebo podawane były w identycznej postaci.	Badanie podwójnie zaślepione. Uczestnicy, koordynator badania i cały personel ośrodka byli zaślepieni. Cały personel laboratoryjny wykonujący testy serologiczne lub testy diagnostyczne pozostał zaślepiony. Następujący pracownicy sponsora byli niezaślepieni: - dostawca wspierający interakcje z komitetem monitorującym dane (ang. <i>data monitoring committee</i> , DMC), obejmowało to statystyka i programistę, - oddzielny dostawca (analizy pośredniej), który przeprowadził podział przypadków pomiędzy grupy RSVpreF i placebo podczas analizy pośredniej i przekazał wyniki DMC, - po upublicznieniu danych wykorzystanych do przedłożenia, zaślepiony zespół badawczy również będzie miał dostęp do tych danych i zostanie odślepiiony na poziomie grupy. Zespół badawczy zostanie odślepiiony na poziomie uczestnika, gdy wszystkie dane z badania (3 sezony RSV po szczepieniu) zostaną udostępnione do ostatecznej analizy.	Uczestnik, badacz, personel, delegaci sponsora, którzy byli zaangażowani w ocenę kliniczną uczestników, nie byli świadomi przynależności do grup terapeutycznych.	Dla każdej z grup przedstawiono liczbę pacjentów, którzy nie ukończyli badania oraz podano powody nieukończenia badania z liczbą osób, których one dotyczyły.	Wyniki zostały przedstawione dla wszystkich wskazanych punktów końcowych.	Nie zidentyfikowano.

Tab. 7. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego włączonych do analizy.

Badanie	Randomizacja	Ukrycie kodu randomizacji	Zaślepienie badaczy i pacjentów	Zaślepienie oceny efektów	Niekompletne dane zaadresowane	Selektywne raportowanie	Ogólna jakość
RENOIR	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie	niskie

4.2.1.3 Kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów w badaniach

Do badania RENOIR kwalifikowano zdrowych pacjentów w wieku ≥ 60 lat, którzy zobowiązali się do przestrzegania wszystkich zaplanowanych wizyt, szczepień, badań laboratoryjnych oraz do raportowania oceny objawów przy pomocy aplikacji na urządzeniu mobilnym. Do badania mogli być również zakwalifikowani pacjenci mieszkający w placówkach ambulatoryjnych wymagający minimalnej opieki tj. uczestnicy samodzielnie wykonujący czynności dnia codziennego (domy opieki, hospicja, wspólnoty seniorów itp.). W przypadkach pacjentów płci męskiej, którzy potencjalnie mogliby zostać ojcami, wymagana była zgoda na stosowanie przez nich wysoce skutecznej metody antykoncepcyjnej, od momentu wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu, do co najmniej 28 dni po podaniu badanej interwencji.

W przypadku uczestników płci żeńskiej, jednym z kryteriów wykluczających było bycie w wieku rozrodczym. Dodatkowo istotnymi kryteriami wykluczającymi z udziału w badaniu, była historia poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepionką lub reakcja na którykolwiek z jej składników. Pacjent nie mógł także wykazywać zaburzeń krzepliwości, które mogłyby stanowić dla niego zagrożenie przy wstrzyknięciu domięśniowym. Ponadto do badania nie mogli być włączeni pacjenci z poważnymi chorobami przewlekłymi, pacjenci z obniżoną odpornością (lub podejrzanym niedoborem odporności) oraz ze złym stanem psychicznym lub przyjmujący przewlekłe leczenie systemowe, polegające na leczeniu immunosupresyjnym.

Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia z badania włączonego do analizy przedstawiono w Tab. 8.

Tab. 8. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania RENOIR zakwalifikowanego do analizy.

Badanie	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
RENOIR ^a	<ul style="list-style-type: none"> - mężczyźni i kobiety w wieku ≥ 60 lat^b; - zdrowi uczestnicy lub zdrowi uczestnicy z istniejącą wcześniej stabilną chorobą, zdefiniowaną jako choroba niewymagająca znaczących zmian w leczeniu lub hospitalizacji z powodu pogorszenia się choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania; - wyrażenie świadomej zgody na udział w badaniu; - wyrażenie zgody uczestników płci męskiej, którzy potencjalnie mogą zostać ojcami, na stosowanie wysoko skutecznej metody antykoncepcji od momentu wyrażenia świadomej zgody na udział w badaniu do co najmniej 28 dni po podaniu badanej interwencji. 	<ul style="list-style-type: none"> - kobiety w wieku rozrodczym; - skaza krwotoczna lub stan związany z przedłużonym krwawieniem; - historia poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepionką i/lub ciężkiej reakcji alergicznej na którykolwiek składnik interwencji; - poważna choroba przewlekła, w tym nowotwór złośliwy z przerzutami, schyłkowa niewydolność nerek z dializą lub bez, klinicznie niestabilna choroba serca, lub jakiegokolwiek inna choroba; - osoby z obniżoną odpornością, ze znanym lub podejrzanym niedoborem odporności; - zły stan psychiczny; - nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych; - udział w innych badaniach obejmujących interwencję badawczą w ciągu 28 dni przed wyrażeniem zgody i/lub w trakcie udziału w badaniu; - przyjmowanie przewlekłego leczenia systemowego polegające na leczeniu immunosupresyjnym, w tym lekami cytotoksycznymi, przeciwciałami monoklonalnymi, kortykosteroidami ogólnoustrojowymi lub radioterapią (np. z powodu nowotworu lub choroby autoimmunologicznej, od 60 dni przed zastosowaniem interwencji badawczej lub planowanym przyjęciem w trakcie badania)^c; - przyjmowanie produktów krwiopochodnych, osoczipochodnych lub immunoglobulin w okresie 60 dni przed podaniem interwencji w ramach badania; - wcześniejsze lub planowane szczepienie jakiegokolwiek licencjonowaną lub badaną szczepionką przeciwko RSV; - personel ośrodka badawczego lub pracownicy firmy Pfizer bezpośrednio zaangażowani w prowadzenie badania, personel ośrodka nadzorowany w inny sposób przez badacza i członków jego rodziny.
<p>^a - informacje zostały uzupełnione o dane przedstawione na stronie clinicaltrials.gov (NCT05035212);</p> <p>^b - pacjentami mogli być także dorośli ambulatoryjnie mieszkający w społeczności lub w placówkach opieki długoterminowej, zapewniających minimalną pomoc (uczestnik jest przede wszystkim odpowiedzialny za samoopiekę i czynności dnia codziennego);</p> <p>^c - jeśli kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo były podawane krótkoterminowo (<14 dni) w celu leczenia ostrej choroby, uczestników nie należy włączać do badania do czasu przerwania leczenia kortykosteroidami na co najmniej 28 dni przed podaniem interwencji w ramach badania. Dozwolone są kortykosteroidy wziewne/nebulizowane, dostawowe, do kaletki lub miejscowe (na skórę lub oczy). Uwaga: do badania można włączyć uczestników chorych na POChP lub astmę, jeśli przewlekłe stosowanie kortykosteroidów nie przekracza dawki odpowiadającej 10 mg/dobę prednizonu.</p>		

4.2.1.4 Opis populacji

Populację badania RENOIR stanowili dorośli pacjenci z medianą wieku wynoszącą 68,3 lata, zarówno w grupie przyjmującej szczepionkę RSVpreF jak i placebo. Mężczyźni stanowili odpowiednio 51,1% i 50,4% populacji. Opis populacji został wykonany na podstawie uczestników

należących do *safety population*, do której zaliczani byli wszyscy pacjenci, którzy przyjęli przypisaną w trakcie randomizacji interwencję (szczepionkę RSVpreF lub placebo).

Spośród 34 284 pacjentów włączonych do badania 17 215 otrzymało szczepionkę RSVpreF, a placebo 17 069. Większość pacjentów pochodziła ze Stanów Zjednoczonych (59,8%). Pacjenci z grup wiekowych 60-69 lat, 70-79 lat oraz ≥ 80 lat stanowili odpowiednio 62,5%, 31,8% oraz 5,6% całej populacji. U 51,6% całej populacji określono wstępnie stan wysokiego ryzyka, do którego zaliczano: aktualne palenie tytoniu (15,2%), cukrzycę (19,0%), choroby płuc (11,7%), choroby serca (13,0%), choroby wątroby (1,9%), przewlekłą chorobę krążeniowo-oddechową (15,3%), astmę (8,9%), przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (6,1%) oraz zastoinową niewydolność serca (1,8%).

Do momentu przeprowadzenia analizy pośredniej (data odcięcia danych: 14.07.2022) odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania był zbliżony w obu grupach i wynosił 10% vs. 11%, odpowiednio w grupie RSVpreF i w grupie placebo. Najczęstszą przyczyną nieukończenia badania było wycofanie się pacjenta lub utrata z obserwacji (odpowiednio 50,0% i 19,1% pacjentów w grupie RSVpreF oraz 50,0% i 17,1% pacjentów w grupie placebo).

Charakterystykę pacjentów włączonych do badania RENOIR przedstawiono w Tab. 9. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli badania przedstawiono odpowiednio w Tab. 10.

Tab. 9. Charakterystyka pacjentów z badania klinicznego RENOIR włączonego do opracowania (Walsh 2023)^a.

Charakterystyka grupy	RENOIR		
	RSVpreF (N=17 215)	Placebo (N=17 069)	Razem (N=34 284)
Wiek			
Średnia (lata)	68,3 \pm 6,14	68,3 \pm 6,18	68,3 \pm 6,16
Mediana (lata)	67 (59-95)	67 (60-97)	67 (59-97)
Grupa wiekowa, n (%)			
60-69 lat ^b	10 757 (62,5)	10 680 (62,6)	21 437 (62,5)
70-79 lat	5 488 (31,9)	5 431 (31,8)	10 919 (31,8)
≥ 80 lat	970 (5,6)	958 (5,6)	1 928 (5,6)
Mężczyźni – n, (%)	8 800 (51,1)	8 601 (50,4)	17 401 (50,8)
Rasa lub grupa etniczna – n, (%)^c			
Kaukaska	13 475 (78,3)	13 360 (78,3)	26 835 (78,3)
Afroamerykańska	2 206 (12,8)	2 207 (12,9)	4 413 (12,9)
Azjatycka	1 352 (7,9)	1 333 (7,8)	2 685 (7,8)
Wielorasowa/y	44 (0,3)	36 (0,2)	80 (0,2)
Brak danych dotyczących rasy	56 (0,3)	50 (0,3)	106 (0,3)
Nieznana	28 (0,2)	32 (0,2)	60 (0,2)
Nie Hiszpanie i nie Latynosi	10 740 (62,4)	10 715 (62,8)	21 455 (62,6)
Hiszpanie lub Latynosi	6 384 (37,1)	6 260 (36,7)	12 644 (36,9)
Indianin amerykański lub rdzenny mieszkaniec Alaski	44 (0,3)	36 (0,2)	80 (0,2)
Rdzenny Hawajczyk lub inny mieszkaniec wysp Pacyfiku	10 (<0,1)	15 (<0,1)	25 (0,1)
Nie zgłoszono grupy etnicznej	91 (0,5)	94 (0,6)	185 (0,5)
Kraj – n, (%)			
Stany Zjednoczone	10 319 (59,9)	10 182 (59,7)	20 501 (59,8)

Charakterystyka grupy	RENOIR		
	RSVpreF (N=17 215)	Placebo (N=17 069)	Razem (N=34 284)
Argentyna	3 660 (21,3)	3 657 (21,4)	7 317 (21,3)
Japonia	1 159 (6,7)	1 156 (6,8)	2 315 (6,8)
Holandia	687 (4,0)	681 (4,0)	1 368 (4,0)
Kanada	509 (3,0)	506 (3,0)	1 015 (3,0)
Ameryka Południowa	495 (2,9)	497 (2,9)	992 (2,9)
Finlandia	386 (2,2)	390 (2,3)	776 (2,3)
Wstępnie określony stan wysokiego ryzyka – n, (%)			
≥1 Wstępnie określony stan wysokiego ryzyka	8 867 (51,5)	8 831 (51,7)	17 698 (51,6)
Aktualne palenie tytoniu	2 642 (15,3)	2 571 (15,1)	5 213 (15,2)
Cukrzyca	3 224 (18,7)	3 284 (19,2)	6 508 (19,0)
Choroba płuc ^d	1 956 (11,4)	2 040 (12,0)	3 996 (11,7)
Choroba serca ^e	2 221 (12,9)	2 233 (13,1)	4 454 (13,0)
Choroba wątroby	335 (1,9)	329 (1,9)	664 (1,9)
Choroba nerek	502 (2,9)	459 (2,7)	961 (2,8)
≥1 Przewlekła choroba krążeniowo-oddechowa	2 595 (15,1)	2 640 (15,5)	5 235 (15,3)
Astma	1 541 (9,0)	1 508 (8,8)	3 049 (8,9)
POCHP ^f	1 012 (5,9)	1 080 (6,3)	2 092 (6,1)
Zastoinowa niewydolność serca	293 (1,7)	307 (1,8)	600 (1,8)
Brak z góry określonego stanu wysokiego ryzyka – n, (%)	8 348 (48,5)	8 238 (48,3)	16 586 (48,4)
<p>^a - wartości plus-minus są średnimi \pmSD. Populacja bezpieczeństwa składała się ze wszystkich włączonych uczestników, którzy otrzymali szczepionkę RSVpreF lub placebo. Procenty mogą nie sumować się do 100 ze względu na zaokrąglenia.</p> <p>^b - w tej grupie wiekowej znajduje się jeden 59-letni uczestnik;</p> <p>^c - uczestnicy zgłosili rasę lub grupę etniczną;</p> <p>^d - ta kategoria obejmuje POChP i inne choroby płuc;</p> <p>^e - do tej kategorii zalicza się zastoinową niewydolność serca i inne choroby serca;</p> <p>^f - POChP oznacza przewlekłą obturacyjną chorobą płuc.</p>			

Tab. 10. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w randomizowanym badaniu klinicznym (RENOIR), zakwalifikowanym do analizy (Walsh 2023).

Parametr	RENOIR	
	RSVpreF (N=17 215)	Placebo (N=17 069)
Przerwanie leczenia, n (%)	1 736 (10,1)	1 882 (11,0)
Przyczyna przerwania leczenia, n (%)		
Pacjent wycofał się po otrzymaniu zastrzyku	869 (50,0)	941 (50,0)
Wycofanie zgody	424 (24,4)	507 (26,9)
Utrata z obserwacji	332 (19,1)	322 (17,1)
Zgon	52 (3,0)	49 (2,6)
Decyzja lekarza	14 (0,8)	26 (1,4)
Naruszenie protokołu	11 (0,6)	11 (0,6)
Zdarzenia niepożądane	10 (0,6)	6 (0,3)
Inne	26 (1,5)	20 (1,1)

4.2.1.5 Opis punktów końcowych

W zakwalifikowanym do przeglądu badaniu klinicznym RENOIR (Walsh 2023) oceniano dwa pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczące skuteczności: skuteczność szczepionki w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS, z co najmniej dwoma objawami oraz skuteczność szczepionki w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS, z co najmniej trzema objawami (np. kaszel, świszczący oddech, wytwarzanie płwociny, duszność, przyspieszony oddech) trwającymi dłużej niż 1 dzień. Zakażenie wirusem RS potwierdzano za pomocą testu reakcji łańcuchowej polimerazy z odwrotną transkryptazą (ang. *Real-Time Polymerase Chain Reaction*, RT-PCR) w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów. W ramach pierwszorzędowych punktów końcowych oceniano także zdarzenia niepożądane, występujące po podaniu analizowanej interwencji. Wśród zdarzeń niepożądanych można wyróżnić: reakcje miejscowe i zdarzenia ogólnoustrojowe występujące do 7 dni po podaniu szczepionki, zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 1 miesiąca po podaniu badanej interwencji, odsetek uczestników zgłaszających nowo zdiagnozowany przewlekły stan chorobowy i ciężkie zdarzenia niepożądane zgłaszane w trakcie badania.

W ramach drugorzędowego punktu końcowego oceniano skuteczność szczepionki w zapobieganiu pierwszemu epizodowi ostrej choroby układu oddechowego związanej z wirusem RS, definiowanej jako co najmniej jeden objaw ostrej choroby układu oddechowego (np. ból gardła, kaszel, zatkany nos, świszczący oddech, wytwarzanie płwociny lub duszność, spośród których każdy objaw był nowy lub uległ nasileniu). Dodatkowo w ramach drugorzędowego punktu końcowego oceniano: średnie miano geometryczne przeciwciał dla RSV A i RSV B w każdym punkcie czasowym pobierania próbek krwi przed szczepieniem i po szczepieniu oraz średni geometryczny wzrost krotności miana przeciwciał dla RSV A i RSV B w każdym punkcie czasowym pobierania próbek krwi po szczepieniu.

Zestawienie pierwszorzędowych i drugorzędowych punktów końcowych przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Zestawienie punktów końcowych badania klinicznego włączonego do analizy.

Badanie	Pierwszorzędowe punkty końcowe	Drugorzędowe punkty końcowe
RENOIR	<ul style="list-style-type: none"> - skuteczność szczepionki w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS, z co najmniej dwoma objawami; - skuteczność szczepionki w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS, z co najmniej trzema objawami; - reakcje miejscowe występujące do 7 dni po podaniu interwencji w ramach badania; - zdarzenia ogólnoustrojowe występujące do 7 dni po podaniu interwencji w ramach badania; - zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 1 miesiąca po podaniu interwencji w ramach badania; - odsetek uczestników zgłaszających nowo zdiagnozowany przewlekły stan chorobowy (ang. <i>newly diagnosed chronic medical condition</i>, NDCMC) w trakcie badania; - ciężkie zdarzenia niepożądane zgłaszane w trakcie badania 	<ul style="list-style-type: none"> -skuteczność szczepionki w zapobieganiu pierwszemu epizodowi ostrej choroby układu oddechowego związanej z wirusem RS, definiowanego jako co najmniej jeden objaw ostrej choroby układu oddechowego w pierwszym sezonie zakażenia RSV; - średnie miano geometryczne (ang. <i>geometric mean titers</i>, GMT) przeciwciał dla RSV A i RSV B w każdym punkcie czasowym pobierania próbek krwi po szczepieniu i przed szczepieniem; - średni geometryczny wzrost krotności (ang. <i>geometric mean fold rise</i>, GMFR) miana przeciwciał dla RSV A i RSV B w każdym punkcie czasowym pobierania próbek krwi po szczepieniu

4.3 Analiza skuteczności

4.3.1 Skuteczność szczepionki RSVpreF w porównaniu z brakiem szczepienia

Poniżej przedstawiono wyniki skuteczności szczepionki (ang. *vaccine efficacy*, VE) do czasu przeprowadzenia analizy pośredniej w badaniu RENOIR (ang. *interim analysis*) (data odcięcia danych: 14.07.2022). W analizie pośredniej oceniono poddano 1 sezon epidemiczny RSV. Według protokołu obserwowane będą łącznie 3 sezony RSV.

W badaniu RENOIR oceniano trzy punkty końcowe związane ze skutecznością:

- skuteczność szczepionki w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych (ang. *lower respiratory tract infection*, LRTI) wywołanej wirusem RS, z co najmniej dwoma objawami (pierwszorzędowy punkt końcowy),
- skuteczność szczepionki w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS, z co najmniej trzema objawami (pierwszorzędowy punkt końcowy),
- skuteczność szczepionki w zapobieganiu pierwszemu epizodowi ostrej choroby układu oddechowego (ang. *acute respiratory illness*, ARI) związanej z wirusem RS, definiowanej jako co najmniej jeden objaw ostrej choroby układu oddechowego (drugorzędowy punkt końcowy).

Analizę skuteczności szczepionki RSVpreF przeprowadzono w populacji określonej jako *evaluable efficacy population* (populacja spełniająca określone wymagania tj.: m.in. otrzymanie analizowanej interwencji, do której pacjenci zostali przypisani losowo (RSVpreF lub placebo), poddanie się obserwacji co najmniej 15 dni po szczepieniu i niedoświadczanie żadnych poważnych naruszeń protokołu) oraz *randomized population* (wszyscy uczestnicy poddani randomizacji). Populacja określona jako *evaluable efficacy population* składała się z 16 306 pacjentów, którzy przyjęli szczepionkę RSVpreF i 16 308 z grupy placebo. Przy ocenie analizy bezpieczeństwa w populacji określonej jako *randomized population* obserwacji poddano 18 058 pacjentów, którzy otrzymali analizowaną interwencję i 18 076 pacjentów z grupy placebo.

4.3.1.1 Zapobieganie RSV-LRTI z ≥ 2 objawami

W trakcie trwania badania RENOIR, do dnia daty odcięcia danych (14.07.2022), wśród populacji analizowanej pod kątem skuteczności (określonej jako *evaluable efficacy population*) (N=16 306 RSVpreF; N=16 308 placebo) odnotowano łącznie 44 (0,13%) przypadki choroby dolnych dróg oddechowych związanej z RSV z co najmniej dwoma objawami (pierwszorzędowy punkt końcowy). Wśród grupy osób zaszczepionych RSVpreF, LRTI wystąpiło u 11 (0,07%) pacjentów, co odpowiadało zachorowalności równej 1,19 przypadków na 1 000 osobo-lat. W grupie placebo zarejestrowano z kolei 33 (0,20%) przypadki, co odpowiadało zachorowalności równej 3,58 przypadków na 1 000 osobo-lat. Wyniki badania wskazują na skuteczność szczepionki w zakresie zapobiegania wystąpieniu RSV-LRTI z ≥ 2 objawami na poziomie 66,7% (96,66%CI: 28,8; 85,8). Wyniki przedstawiono w Tab. 12. Do czasu przeprowadzenia analizy pośredniej skuteczność szczepionki RSVpreF spełniła kryterium sukcesu statystycznego dla zmniejszenia częstości występowania chorób dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV z co najmniej dwoma objawami. Wskazuje to na spełnienie pierwszorzędowego punktu

końcowego analizy pośredniej. Dodatkowo w Tab. 12 przedstawiono wyniki skuteczność szczepionki w zależności od wieku oraz warunków podwyższonego ryzyka pacjentów.

Zależność zmiany liczby chorych wraz z upływem dni od zaszczepienia została przedstawiona na Ryc. 3.

W większej populacji analizowanej w badaniu jaką stanowiła *randomized population* (N=18 058 RSVpreF; N=18 076 placebo), u 15 (0,08%) osób z grupy RSVpreF zaobserwowano chorobę dolnych dróg oddechowych wywołaną wirusem RS z ≥ 2 objawami w porównaniu do 43 (0,24%) przypadków zachorowań w grupie placebo. Skuteczność szczepionki w analizowanej populacji chorych w zakresie zapobiegania RSV-LRTI wyniosła 65,1% (95%CI: 35,9; 82,0).

Tab. 12. Porównanie skuteczności szczepionki RSVpreF z placebo w zapobieganiu RSV-LRTI z ≥ 2 objawami z badania RENOIR.

Punkt końcowy kategoryczny	Szczepionka RSVpreF			Placebo			VE, % (CI)
	n	N	%	n	N	%	
Evaluable efficacy population							
Ogółem	11	16 306	0,07	33	16 308	0,20	66,7 (96,66%CI: 28,8; 85,8) ^a
Wiek podczas szczepienia							
60-69	8	16 306	0,05	19	16 308	0,12	57,9 (96,66%CI: -7,4; 85,3) ^a
70-79	2	16 306	0,01	9	16 308	0,06	77,8 (96,66%CI: -18,7; 98,1) ^a
≥ 80 lat	1	16 306	0,01	5	16 308	0,03	80,0 (96,66%CI: -104,3; 99,7) ^a
Podwyższone ryzyko^b							
Brak określonego wcześniej stanu wysokiego ryzyka	5	16 306	0,03	17	16 308	0,10	70,6 (96,66%CI: 10,7; 92,4) ^a
≥ 1 wcześniej określony stan wysokiego ryzyka	6	16 306	0,04	16	16 308	0,10	62,5 (96,66%CI: -8,4; 89,1) ^a
≥ 1 przewlekła choroba krążeniowo-oddechowa ^c	4	16 306	0,02	6	16 308	0,04	33,3 (96,66%CI: -213,7; 87,9) ^a
Randomized population							
Pierwszy epizod zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS z ≥ 2 objawami/symptomami	15	18 058	0,08	43	18 076	0,24	65,1 (95%CI: 35,9; 82,0) ^{d, e}

^a - VE na podstawie współczynnika liczby przypadków oblicza się jako $1 - (P/[1-P])$, gdzie P to liczba przypadków w grupie RSVpreF podzielona przez całkowitą liczbę przypadków, CI uzyskuje się za pomocą warunkowego testu dokładnego opartego na dwumianowym rozkładzie P, skorygowanym o wydatki na błędy Pococka;

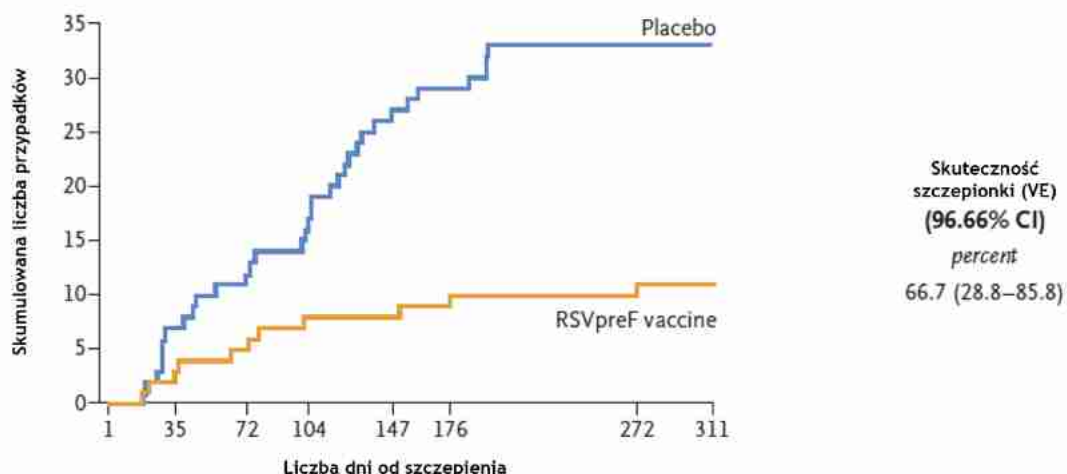
^b - obejmuje aktualne palenie tytoniu, cukrzycę, choroby płuc (w tym przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i inne choroby płuc), choroby serca (w tym przewlekłą niewydolność serca i inne choroby serca), choroby wątroby, choroby nerek;

^c - astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekła niewydolność serca;

^d - szerokość 95% przedziałów ufności nie została skorygowana pod kątem wielokrotności i nie można jej używać zamiast testu hipotezy;

^e - VE na podstawie współczynnika liczby przypadków obliczono jako $1 - (P/[1-P])$, gdzie P to liczba przypadków RSVpreF podzielona przez całkowitą liczbę przypadków. 95% CI uzyskuje się za pomocą warunkowego dokładnego testu opartego na dwumianowym rozkładzie P.

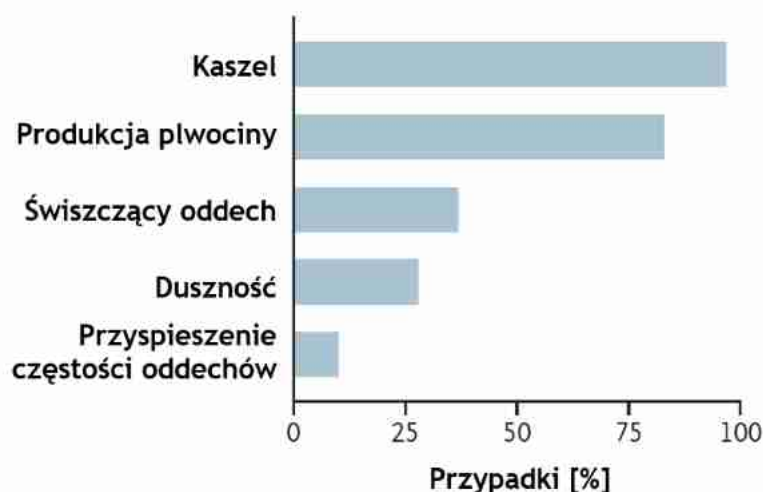
Ryc. 2. Choroba dolnych dróg oddechowych związana z wirusem RS z przynajmniej 2 objawami, oceniana w populacji określonej jako *evaluable efficacy population* (Walsh 2023).



Skumulowana liczba przypadków	0	7	12	17	27	29	33	33
Placebo	0	7	12	17	27	29	33	33
RSVpreF vaccine	0	3	5	8	8	10	11	11

Wśród uczestników, u których odnotowano wystąpienie przynajmniej 2 objawów LRTI w trakcie 1 sezonu epidemicznego RSV, najczęściej obserwowano kaszel (u ponad 95% pacjentów) i produkcję plwociny (u ponad 75% pacjentów). Poza tymi zdarzeniami odnotowano także świszczący oddech, duszność oraz przyspieszenie częstości oddechów. Częstości występowania danych objawów wśród pacjentów z LRTI zostały przedstawione na Ryc. 3.

Ryc. 3. Pacjenci z populacji *evaluable efficacy population* z ≥ 2 objawami chorobowymi zaobserwowanymi w 1 sezonie epidemicznym RSV w trakcie badania RENOIR (Walsh 2023).



4.3.1.2 Zapobieganie RSV-LRTI z ≥ 3 objawami

Kolejnym pierwszorzędowym punktem końcowym było wykazanie skuteczności szczepionki RSVpreF w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych (LRTI) wywołanej przez wirus RS, z co najmniej trzema objawami. Do dnia odcięcia danych (14.07.2022) dla analizy pośredniej, wśród populacji analizowanej pod kątem skuteczności (określonej jako *evaluable*

efficacy population) (N=16 306 RSVpreF; N=16 308 placebo) wystąpienie LRTI z przynajmniej 3 objawami odnotowano łącznie u 16 (0,05%) pacjentów, w tym u 2 (0,01%) z grupy RSVpreF i 14 (0,09%) z grupy placebo. Zachorowalność na LRTI z co najmniej 3 objawami choroby, odpowiadała 0,22 przypadkom na 1 000 osobołat w grupie RSVpreF i 1,52 przypadkom na 1 000 osobołat w grupie placebo. Skuteczność szczepionki w zakresie zapobiegania RSV-LRTI z ≥ 3 objawami oszacowano na poziomie 85,7% (96,66%CI: 32,0; 98,7). Wyniki skuteczności szczepionki zostały przedstawione w Tab. 13. W tabeli przedstawiono również VE w zależności od wieku oraz warunków podwyższonego ryzyka pacjentów.

Na Ryc. 4 przedstawiono skumulowaną liczbę przypadków zachorowań w zależności od dni, które upłynęły od momentu zaszczepiania. Wśród populacji określonej jako *randomized population* (N=18 058 RSVpreF; N=18 076 placebo) zaobserwowano 2 (0,01%) i 18 (0,10%) przypadków choroby dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS z ≥ 3 objawami, odpowiednio u uczestników zaszczepionych RSVpreF i z grupy placebo. Wskazywało to na skuteczność szczepionki w zakresie zapobiegania RSV-LRTI z ≥ 3 objawami na poziomie 88,9% (95%CI: 53,6; 98,7). Wyniki dla populacji określonej jako *randomized population* przedstawiono w Tab. 13.

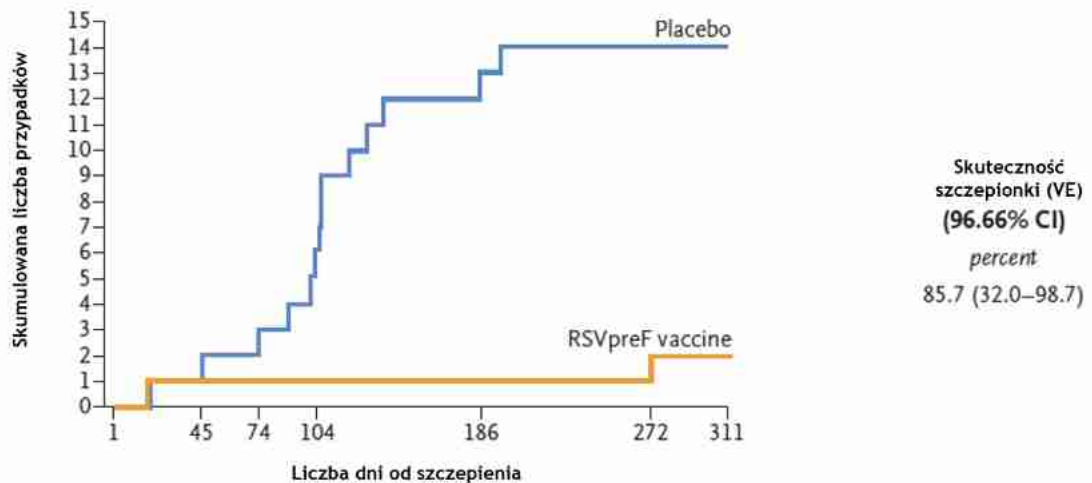
Tab. 13. Porównanie skuteczności szczepionki RSVpreF z placebo w zapobieganiu RSV-LRTI, z ≥ 3 objawami z badania RENOIR.

Punkt końcowy kategori- czny	Szczepionka RSVpreF			Placebo			VE, % (CI)
	n	N	%	n	N	%	
Evaluable efficacy population							
Ogółem	2	16 306	0,01	14	16 308	0,09	85,7 (96,66%CI: 32,0; 98,7) ^a
Wiek podczas szczepienia							
60-69	2	16 306	0,01	9	16 308	0,06	77,8 (96,66%CI: -18,7; 98,1) ^a
70-79	0	16 306	0,00	2	16 308	0,01	100,0 (96,66%CI: -573,8; 100,0) ^a
≥ 80 lat	0	16 306	0,00	3	16 308	0,02	100,0 (96,66%CI: -191,2; 100,0) ^a
Podwyższone ryzyko^b							
Brak określonego wcze- śniej stanu wysokiego ry- zyka	0	16 306	0,00	6	16 308	0,04	100,0 (96,66%CI: 2,2; 100,0) ^a
≥ 1 wcześniej określony stan wysokiego ryzyka	2	16 306	0,01	8	16 308	0,05	75,0 (96,66%CI: -39,1; 97,9) ^a
≥ 1 przewlekła choroba krążeniowo-oddechowa ^c	2	16 306	0,01	4	16 308	0,02	50,0 (96,66%CI: -302,1; 96,4) ^a
Randomized population							
Pierwszy epizod zakaże- nia dolnych dróg odde- chowych wywołanych wi- rusem RS z ≥ 3 obja- wami/symptomami	2	18 058	0,01	18	18 076	0,10	88,9 (95%CI: 53,6; 98,7) ^{d, e}

^a - VE na podstawie współczynnika liczby przypadków oblicza się jako $1-(P/[1-P])$, gdzie P to liczba przypadków w grupie RSVpreF podzielona przez całkowitą liczbę przypadków, CI uzyskuje się za pomocą warunkowego testu dokładnego opartego na dwumianowym rozkładzie P, skorygowanym o wydatki na błędy Pococka;
^b - obejmuje aktualne palenie tytoniu, cukrzycę, choroby płuc (w tym przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i inne choroby płuc), choroby serca (w tym przewlekłą niewydolność serca i inne choroby serca), choroby wątroby, choroby nerek;

Punkt końcowy kategori- czny	Szczepionka RSVpreF			Placebo			VE, % (CI)
	n	N	%	n	N	%	
^c - astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekła niewydolność serca; ^d - szerokość 95% przedziałów ufności nie została skorygowana pod kątem wielokrotności i nie można jej używać zamiast testu hipotezy; ^e - VE na podstawie współczynnika liczby przypadków obliczono jako $1 - (P/[1-P])$, gdzie P to liczba przypadków RSVpreF podzielona przez całkowitą liczbę przypadków. 95% CI uzyskuje się za pomocą warunkowego dokładnego testu opartego na dwumianowym rozkładzie P.							

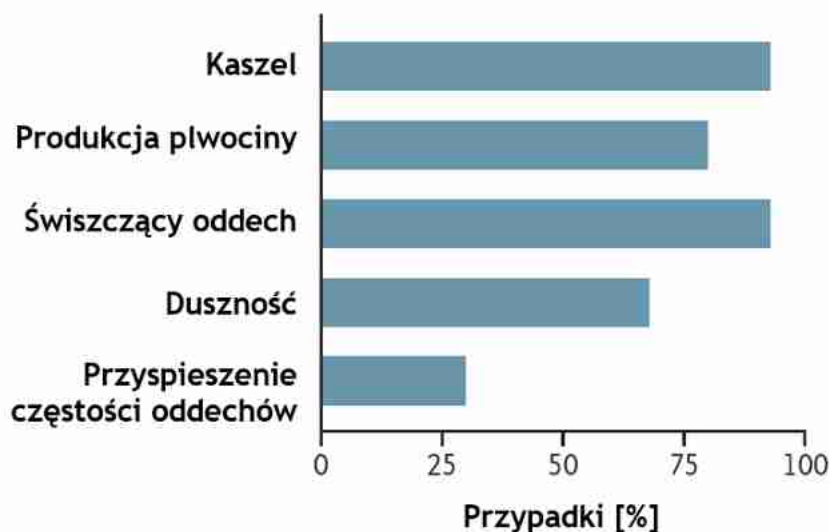
Ryc. 4. Skumulowana liczba przypadków zachorowań dolnych dróg oddechowych związana z wirusem RS z przynajmniej 3 objawami, oceniana w populacji określonej jako *evaluable efficacy population* (Walsh 2023).



Skumulowana liczba przypadków							
Placebo	0	2	3	7	13	14	14
RSVpreF vaccine	0	1	1	1	1	2	2

Świszczący oddech i duszność występowały znacznie częściej wśród uczestników z co najmniej 3 objawami choroby niż wśród uczestników z co najmniej 2 objawami. Świszczący oddech wystąpił u 93,8% badanych pacjentów, a duszność u 68,8%. Poza tymi objawami odnotowywano również kaszel, produkcję płwociny i przyspieszenie częstości oddechów. Częstości występowania danych objawów wśród pacjentów z LRTI zostały przedstawione na Ryc. 5.

Ryc. 5. Pacjenci z populacji *evaluabile efficacy population* z ≥ 3 objawami chorobowymi zaobserwowanymi w 1 sezonie epidemicznym RSV w trakcie badania RENOIR (Walsh 2023).



4.3.1.3 Pierwszy epizod RSV-ARI

Drugorzędowym punktem końcowym była skuteczność szczepionki w zapobieganiu pierwszemu epizodowi ostrej choroby układu oddechowego (ARI) związanej z wirusem RS. Do czasu przeprowadzenia analizy pośredniej (data odcięcia danych: 14.07.2022), która objęła 1 sezon epidemiczny RSV, wśród populacji określonej jako *evaluabile efficacy population* odnotowano łącznie 22 (0,13%) przypadki ARI grupy osób zaszczepionych RSVpreF w porównaniu do 58 (0,36%) przypadków w grupie placebo. Zachorowalność była na poziomie 2,38 przypadków na 1 000 osobołat w grupie RSVpreF i 6,30 przypadków na 1 000 osobołat w grupie placebo. Odpowiada to skuteczności szczepionki w zakresie zapobiegania pierwszemu epizodowi RSV-ARI równej 62,1% (95%CI: 37,1; 77,9). Wyniki zostały przedstawione w Tab. 14. W tabeli pokazano także wyniki skuteczności szczepionki w zależności od wieku oraz warunków podwyższonego ryzyka pacjentów. Niższą w odniesieniu do populacji ogólnej skuteczność szczepionki wykazano w grupie osób powyżej 80 roku życia, w której VE odnotowano na poziomie 57,1% (95%CI: -87,7; 92,8) oraz u osób z przewlekłą chorobą krążeniowo-oddechową, u których skuteczność była na poziomie 50,0% (95%CI: -86,6; 89,0).

Zależność liczby wystąpień RSV-ARI wśród obserwowanej populacji szczepionej RSVpreF lub placebo wraz z upływem dni od zaszczepienia, została przedstawiona na Ryc. 6. Mediana czasu trwania jednego epizodu choroby wynosiła 8,5 dnia w grupie RSVpreF i 11,0 dni w grupie placebo (Abrysvo® EPAR: Assessment report 2023).

Wystąpienie pierwszego epizodu ostrej choroby dróg oddechowych wywołanej przez RSV oceniono także w populacji określonej jako *randomized population*. RSV-ARI zaobserwowano u 37 (0,20%) osób z grupy RSVpreF i u 98 (0,54%) z grupy placebo. Dane te wskazywały na skuteczność szczepionki w zakresie zapobiegania pierwszemu epizodowi RSV-ARI na poziomie 62,2% (95%CI: 44,4; 74,9).

Tab. 14. Porównanie skuteczności szczepionki RSVpreF z placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi RSV-ARI z badania RENOIR^d.

Punkt końcowy katgoryczny	Szczepionka RSVpreF			Placebo			VE, % (CI)
	n	N	%	n	N	%	
Evaluable efficacy population							
Ogółem	22	16 306	0,13	58	16 308	0,36	62,1 (95%CI: 37,1; 77,9) ^a
Wiek podczas szczepienia							
60-69	14	16 306	0,09	37	16 308	0,23	62,2 (95%CI: 28,3; 81,1) ^a
70-79	5	16 306	0,03	14	16 308	0,09	64,3 (95%CI: -4,9; 89,9) ^a
≥80 lat	3	16 306	0,02	7	16 308	0,04	57,1 (95%CI: -87,7; 92,8) ^a
Warunki podwyższone ryzyka^b							
Brak określonego wcześniej stanu wysokiego ryzyka	12	16 306	0,07	31	16 308	0,19	61,3 (95%CI: 22,5; 81,9) ^a
≥1 wcześniej określony stan wysokiego ryzyka	10	16 306	0,06	27	16 308	0,17	63,0 (95%CI: 21,0; 84,0) ^a
≥1 przewlekła choroba krążeniowo-oddechowa ^c	4	16 306	0,02	8	16 308	0,05	50,0 (95%CI: -86,6; 89,0) ^a
Randomized population							
Pierwszy epizod wystąpienia ostrej choroby dróg oddechowych wywołanej RSV	37	18 058	0,20	98	18 076	0,54	62,2 (95%CI: 44,4; 74,9) ^{d, e}

^a - VE na podstawie współczynnika liczby przypadków oblicza się jako $1-(P/[1-P])$, gdzie P to liczba przypadków w grupie RSVpreF podzielona przez całkowitą liczbę przypadków, CI uzyskuje się za pomocą warunkowego testu dokładnego opartego na dwumianowym rozkładzie P, skorygowanym o wydatki na błędy Pococka;

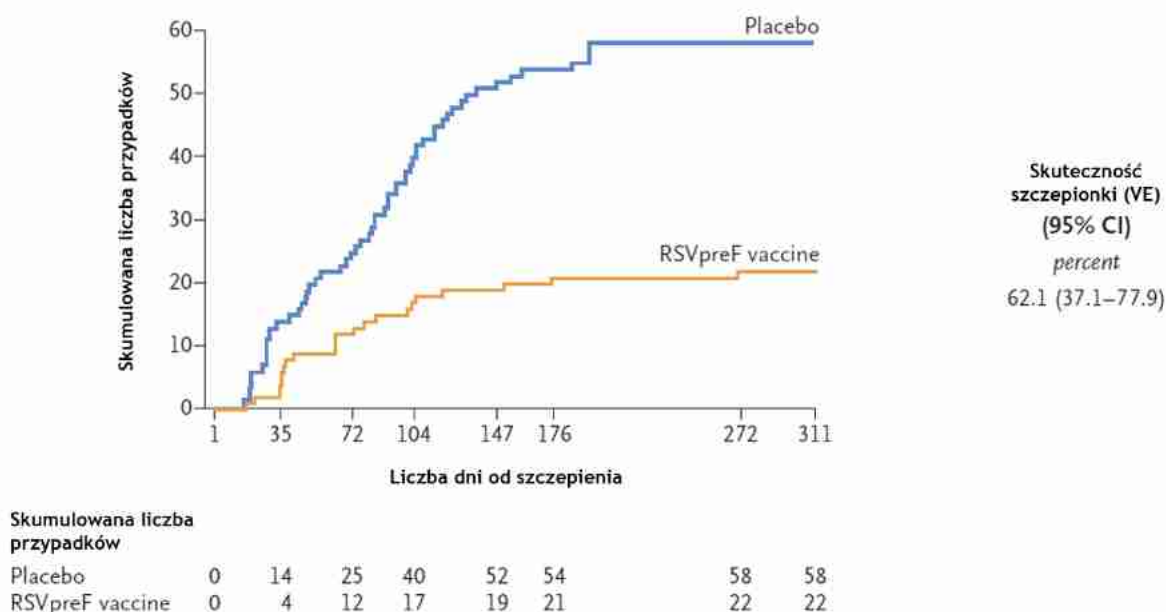
^b - obejmuje aktualne palenie tytoniu, cukrzycę, choroby płuc (w tym przewlekłą obturacyjną chorobę płuc i inne choroby płuc), choroby serca (w tym przewlekłą niewydolność serca i inne choroby serca), choroby wątroby, choroby nerek;

^c - astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, przewlekła niewydolność serca;

^d - szerokość 95% przedziałów ufności nie została skorygowana pod kątem wielokrotności i nie można jej używać zamiast testu hipotezy;

^e - VE na podstawie współczynnika liczby przypadków obliczono jako $1-(P/[1-P])$, gdzie P to liczba przypadków w grupie RSVpreF podzielona przez całkowitą liczbę przypadków. 95% CI uzyskuje się za pomocą warunkowego dokładnego testu opartego na dwumianowym rozkładzie P.

Ryc. 6. Ciężka choroba dolnych dróg oddechowych związana z wirusem RS, oceniana w populacji określonej jako *evaluable efficacy population* (Walsh 2023).



4.4 Analiza bezpieczeństwa

4.4.1 Bezpieczeństwo szczepionki RSVpreF w porównaniu z brakiem szczepienia

Poniżej zestawiono porównanie bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF z brakiem szczepienia/placebo po 1-miesięcznej obserwacji. Wyniki zaczerpnięto z analizy pośredniej (data odcięcia danych: 14.07.2022) badania klinicznego RENOIR, która obejmowała obserwacje dla 1 sezonu epidemicznego RSV. Informacje na temat bezpieczeństwa zostały uzupełnione o wyniki przedstawione w Abrysvo® EPAR: Assessment Report 2023. Włączeni do badania pacjenci otrzymywali szczepionkę RSVpreF lub placebo. Szczepionka podawana była poprzez domięśniowy zastrzyk, w dawce 120 µg (ChPL Abrysvo®).

Analiza wszystkich zdarzeń niepożądanych została oceniona w populacji określonej jako *safety population* (RSVpreF=17 215, placebo=17 069), do której zaliczono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali interwencję w ramach badania. Poza zdarzeniami niepożądanymi w populacji określonej jako *safety population*, odnotowywano także ciężkie zdarzenia niepożądane i nowo zdiagnozowane przewlekłe schorzenia (będą one odnotowywane do końca drugiego sezonu RSV po wstrzyknięciu).

Analizę reaktogenności (reakcje miejscowe oraz zdarzenia ogólnoustrojowe) oceniano z kolei w populacji *e-diary subset safety population*, która składała się z uczestników pochodzących ze Stanów Zjednoczonych i z Japonii (RSVpreF=3 630, placebo=3 539). Zdarzenia niepożądane były odnotowywane przez nich w dzienniku elektronicznym do 7 dni po wstrzyknięciu badanej interwencji lub placebo.

4.4.1.1 Zdarzenia niepożądane ogółem

W Tab. 15 oraz Tab. 16 przedstawiono odpowiednio ogólne i szczegółowe dane dotyczące porównania bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF z placebo w odniesieniu do zdarzeń niepożądanych.

W Tab. 15 przedstawiono dane o wystąpieniu co najmniej jednego zdarzenia niepożądanego (ang. *adverse event*, AE), które miało miejsce w ciągu miesiąca od zaszczepienia i było raportowane przez pacjentów w którejkolwiek z badanych grup. Oceniano wystąpienie: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, jakiegokolwiek poważnego zdarzenia niepożądanego, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia, zdarzenia niepożądanego prowadzącego do śmierci oraz nowo zdiagnozowanych chorób.

Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego w ciągu miesiąca po szczepieniu nie różniło się istotnie pomiędzy grupą szczepionych RSVpreF, a grupą placebo (RR=1,05; 95%CI: 0,98; 1,13; p=0,135). W większości ogólnych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano znamiennej różnicy między grupą, której podano szczepionkę RSVpreF, a grupą przyjmującą placebo. Wyjątek stanowiło ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z przyjęciem szczepionki (badacz ocenił jako powiązane z badanym produktem), które było większe w grupie RSVpreF w porównaniu z brakiem szczepienia (RR=1,45; 95%CI: 1,19; 1,77; p<0,001).

Do dnia odcięcia danych (14.07.2022) 2,3% (n=396/17 215) pacjentów z grupy przyjmującej szczepionkę i 2,3% (n=387/17 069) z grupy placebo zgłosiło poważne zdarzenia niepożądane. Trzy (0,76%; n=3/396) z tych zdarzeń w grupie RSVpreF, były rozważane przez badaczy jako związane z interwencją. Pierwszym poważnym zdarzeniem niepożądanym, które rozważano jako związane ze szczepieniem, była opóźniona reakcja alergiczna, która wystąpiła w trakcie 7 godzin po wstrzyknięciu szczepionki RSVpreF (pacjent wyzdrowiał tego samego dnia). Drugim poważnym zdarzeniem niepożądanym było jednoczesne wystąpienie podwójnego widzenia, parestezji dłoni i podeszw oraz porażenia nerwu okoruchowego i odwodzącego 8 dni po wstrzyknięciu u uczestnika z grupy przyjmującej szczepionkę RSVpreF, który według wywiadu chorował na cukrzycę. Zdarzenie to zostało retrospektywnie zdiagnozowane jako zespół Millera-Fishera. Ostatnim poważnym zdarzeniem niepożądanym, które wystąpiło również u uczestnika z grupy przyjmującej szczepionkę RSVpreF, był zawał mięśnia sercowego (wystąpił on 6 dni po wstrzyknięciu). Uczestnik ten przeszedł angioplastykę, a następnie otrzymał diagnozę ostrej zapalnej demielinizacyjnej poliradikuloneuropatii (wystąpienie zespołu Guillaina-Barrégo), która rozpoczęła się 7 dni po szczepieniu. Uczestnik wrócił do zdrowia i odzyskał większość funkcji motorycznych. Nie zgłoszono żadnych zgonów związanych z interwencją w badaniu ani zdarzeń niepożądanych prowadzących do wycofania z badania.

Tab. 15. Porównanie bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF z placebo: ogólne AE.

Zdarzenie niepożądane	Szczepionka RSVpreF			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95%CI)
	n ^a	N	%	n ^a	N	%			
Jakiegokolwiek AE	1 544	17 215	9,0	1 453	17 069	8,5	1,05 (0,98; 1,13) p=0,135	-	-
Związane z leczeniem ^b	239	17 215	1,4	163	17 069	1,0	1,45 (1,19; 1,77) p<0,001	0,00 (0,00; 0,01) p<0,001	230,75 NNT (151,27)

Zdarzenie niepożądane	Szczepionka RSVpreF			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95%CI)
	n ^a	N	%	n ^a	N	%			
									486,15) NNT
Ciężkie	65	17 215	0,4	51	17 069	0,3	1,26 (0,88; 1,82) p=0,210	-	-
Zagrażające życiu	24	17 215	0,1	19	17 069	0,1	1,25 (0,69; 2,29) p=0,463	-	-
Natychmiast (w ciągu 30 min od szczepienia)	37	17 215	0,2	31	17 069	0,2	1,18 (0,73; 1,91) p=0,489	-	-
Jakiegokolwiek poważne AE ^c	396	17 215	2,3	387	17 069	2,3	1,01 (0,88; 1,17) p=0,838	-	-
Jakiegokolwiek AE prowadzące do przerwania leczenia	10	17 215	0,1	6	17 069	>0,1	1,65 (0,60; 4,55) p=0,331	-	-
AE prowadzące do śmierci	52	17 215	0,3	49	17 069	0,3	1,05 (0,71; 1,55) p=0,798	-	-
Nowo zdiagnozowana choroba ^d	301	17 215	1,8	313	17 069	1,8	0,95 (0,82; 1,12) p=0,552	-	-

^a - liczba uczestników zgłaszających ≥1 wystąpienie określonej kategorii zdarzenia. W przypadku „dowolnego zdarzenia” n = liczba uczestników zgłaszających ≥1 wystąpienie dowolnego zdarzenia;
^b - ocenione przez badacza jako powiązane z badanym produktem;
^c - trzech uczestnicy zgłosili poważne zdarzenie niepożądane, które badacz uznał za związane z interwencją badawczą;
^d - jeden uczestnik zgłosił nowo zdiagnozowaną przewlekłą chorobę, którą badacz uznał za związaną z interwencją badawczą.

4.4.1.2 Zdarzenia niepożądane w obrębie klas układów i narządów

W Tab. 16. przedstawiono szczegółowe zdarzenia niepożądane odnotowane w badaniu RE-NOIR, pogrupowane ze względu na klasę układów i narządów:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze,
- układ oddechowy, klatka piersiowa i śródpiersiowa,
- zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania,
- zaburzenia układu nerwowego,
- zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej,
- zaburzenia żołądka i jelit,
- urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach,
- zaburzenia naczyniowe.

Zdarzenia niepożądane raportowano, w momencie gdy pojawiły się u przynajmniej 0,2% uczestników w którejkolwiek z badanych grup (pacjenci szczepieni RSVpreF lub pacjenci z grupy placebo). Najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądany był kaszel, który odnotowano u 0,6% pacjentów zarówno w grupie szczepionej RSVpreF jak i w grupie z brakiem

szczepienia/placebo. Wszystkie inne zdarzenia niepożądane były zgłaszane u ≤0,5% pacjentów w obu grupach.

W większości szczegółowych zdarzeń niepożądanych nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy grupą otrzymującą szczepionkę RSVpreF a grupą placebo. Wyjątek stanowiło istotnie większe ryzyko wystąpienia w grupie ze szczepionką RSVpreF w porównaniu z brakiem szczepienia: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (RR=1,45; 95%CI: 1,22; 1,72; p<0,001), bólu w miejscu wstrzyknięcia (RR=1,82; 95%CI: 1,26; 2,64; p=0,002), rumienia w miejscu wstrzyknięcia (RR=5,12; 95%CI: 2,14; 12,28; p<0,001), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (RR=1,40; 95%CI: 1,03; 1,91; p=0,033) oraz upadków (RR=1,76; 95%CI: 1,10; 2,82; p=0,018).

Tab. 16. Porównanie bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF z placebo: szczegółowe AE^a.

Zdarzenie niepożądane	Szczepionka RSVpreF			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95%CI)
	n ^b	N ^c	%	n ^b	N ^c	%			
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	392	17 215	2,3	374	17 069	2,2	1,04 (0,90; 1,20) p=0,590	-	-
COVID-19	90	17 215	0,5	82	17 069	0,5	1,09 (0,81; 1,47) p=0,579	-	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	41	17 215	0,2	50	17 069	0,3	0,81 (0,54; 1,23) p=0,325	-	-
Grypa	30	17 215	0,2	22	17 069	0,1	1,35 (0,78; 2,34) p=0,282	-	-
Układ oddechowy, klatka piersiowa i śródpiersiowa	374	17 215	2,2	416	17 069	2,4	0,89 (0,78; 1,02) p=0,103	-	-
Kaszel	100	17 215	0,6	108	17 069	0,6	0,92 (0,70; 1,20) p=0,537	-	-
Zapalenie zatok przynosowych	73	17 215	0,4	81	17 069	0,5	0,89 (0,65; 1,23) p=0,485	-	-
Nieżyt nosa	73	17 215	0,4	92	17 069	0,5	0,79 (0,58; 1,07) p=0,125	-	-
Zatkany nos	72	17 215	0,4	65	17 069	0,4	1,10 (0,79; 1,53) p=0,583	-	-
Ból jamy ustnej i gardła	45	17 215	0,3	62	17 069	0,4	0,72 (0,49; 1,06) p=0,092	-	-
Produktywny kaszel	29	17 215	0,2	31	17 069	0,2	0,93 (0,56; 1,54) p=0,771	-	-
Duszność	27	17 215	0,2	20	17 069	0,1	1,34 (0,75; 2,39) p=0,323	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	316	17 215	1,8	216	17 069	1,3	1,45 (1,22; 1,72) p<0,001	0,01 (0,00; 0,01) p<0,001	175,39 NNT (120,26; 323,88) NNT
Ból w miejscu wstrzyknięcia	79	17 215	0,5	43	17 069	0,3	1,82 (1,26; 2,64) p=0,002	0,00 (0,00; 0,00) p=0,001	483,13 NNT (300,41; 1233,19) NNT
Choroba grypopodobna	48	17 215	0,3	43	17 069	0,3	1,11 (0,73; 1,67) p=0,628	-	-
Zmęczenie	46	17 215	0,3	48	17 069	0,3	0,95 (0,63; 1,42) p=0,804	-	-

Zdarzenie niepożądane	Szczepionka RSVpreF			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95%CI)
	n ^b	N ^c	%	n ^b	N ^c	%			
Gorączka	36	17 215	0,2	32	17 069	0,2	1,12 (0,69; 1,79) p=0,653	-	-
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	31	17 215	0,2	6	17 069	>0,1	5,12 (2,14; 12,28) p<0,001	0,00 (0,00; 0,00) p<0,001	690,02 NNT (466,81; 1322,28) NNT
Zaburzenia układu nerwowego	151	17 215	0,9	128	17 069	0,8	1,17 (0,93; 1,48) p=0,190	-	-
Ból głowy	80	17 215	0,5	80	17 069	0,5	0,99 (0,73; 1,35) p=0,957	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	149	17 215	0,9	110	17 069	0,6	1,34 (1,05; 1,72) p=0,019	-	-
Bóle mięśni	40	17 215	0,2	24	17 069	0,1	1,65 (1,00; 2,74) p=0,052	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	141	17 215	0,8	134	17 069	0,8	1,04 (0,82; 1,32) p=0,724	-	-
Biegunka	31	17 215	0,2	33	17 069	0,2	0,93 (0,57; 1,52) p=0,776	-	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	96	17 215	0,6	68	17 069	0,4	1,40 (1,03; 1,91) p=0,033	0,00 (0,00; 0,00) p=0,032	828,88 NNT (455,72; 4575,35) NNT
Upadek	48	17 215	0,3	27	17 069	0,2	1,76 (1,10; 2,82) p=0,018	0,00 (0,00; 0,00) p=0,017	2286,09 NNH (597,94 NNH; 1253,82 NNT)
Badania	55	17 215	0,3	62	17 069	0,4	-	-	-
Dodatni wynik testu na SARS-CoV-2	49	17 215	0,3	51	17 069	0,3	-	-	-
Zaburzenia naczyniowe	45	17 215	0,3	45	17 069	0,3	-	-	-
Nadciśnienie	18	17 215	0,1	26	17 069	0,2	-	-	-

^a - zdarzenia niepożądane zgłoszone u ≥0,2% uczestników w dowolnej grupie i w powiązanej klasie układów i narządów;
^b - liczba uczestników zgłaszających ≥1 wystąpienie określonej kategorii zdarzenia;
^c - Liczba uczestników w określonej grupie. Wartość ta jest mianownikiem do obliczeń procentowych.

4.4.1.3 Reakcje miejscowe

Reakcje miejscowe oceniano w populacji pacjentów określonej jako *e-diary subset safety population*, którą stanowili uczestnicy pochodzący z wybranych ośrodków badawczych w Stanach Zjednoczonych i Japonii, którzy otrzymali interwencję w ramach badania, a następnie odnotowywali reakcje miejscowe i zdarzenia ogólnoustrojowe w dzienniku elektronicznym. Populacja ta liczyła 7 169 pacjentów. W grupie osób zaszczepionych RSVpreF, odnotowano więcej zgłoszeń reakcji miejscowych niż w grupie placebo (12,0% w porównaniu z 7,0%). Ryzyko względne wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z reakcjami miejscowymi było istotnie statystycznie większe w grupie osób szczepionych RSVpreF

niż w grupie placebo (RR=1,68; 95%CI: 1,45; 1,94; p<0,001). Większość reakcji miejscowych miała łagodne lub umiarkowane nasilenie. Łącznie 8 (0,2%) i 2 (<0,1%) uczestników, odpowiednio w grupie RSVpreF i placebo, zgłosiło ciężkie reakcje miejscowe.

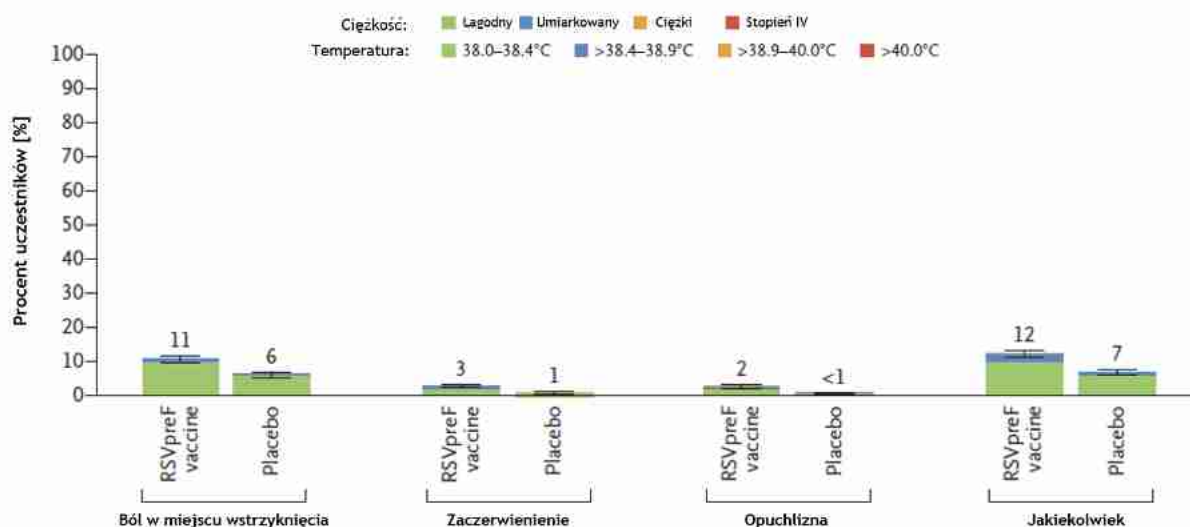
Jakakolwiek reakcja miejscowa została zgłoszona przez 15,7% kobiet i 8,8% mężczyzn w grupie RSVpreF, podczas gdy wskaźniki te w grupie placebo wynosiły odpowiednio 6,4% i 6,9%. Wskaźniki zgłaszania zdarzeń niepożądanych były wyższe dla kobiet niż mężczyzn w grupie RSVpreF dla każdego rodzaju reakcji miejscowej. Po wstrzyknięciu zarówno w grupie pacjentów zaszczepionych, jak i w grupie placebo, mediana wystąpienia reakcji miejscowych wynosiła od 2 do 4 dni, a mediana czasu ich trwania wynosiła od 1 do 2 dni. Najczęstszą reakcją miejscową był ból w miejscu wstrzyknięcia (n=398/3 621 (11,0%) w grupie RSVpreF; n=217/3 539 (6,0%) w grupie placebo). Ryzyko wystąpienia bólu w miejscu wstrzyknięcia, a także ryzyko wystąpienia zaczerwienienia czy opuchlizny było istotnie statystycznie wyższe w grupie osób zaszczepionych RSVpreF niż w grupie placebo (odpowiednio: RR=1,79; 95%CI: 1,53; 2,10; p<0,001; RR=2,93; 95%CI: 2,02; 4,25; p<0,001 i RR=2,44; 95%CI:1,59; 3,74; p<0,001). Wyniki dla wszystkich reakcji miejscowych zostały przedstawione w Tab. 17. Ciężkość oraz temperatura ciała jaka towarzyszyła obserwowanej subpopulacji *e-diary subset safety population* przy wystąpieniu danych reakcji miejscowych zostały przedstawione na Ryc. 7.

Tab. 17. Reakcje miejscowe występujące do 7 dni po szczepieniu u osób z populacji *e-diary subset safety population*^a.

Zdarzenie niepożądane	Szczepionka RSVpreF			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Ból w miejscu wstrzyknięcia	398	3 621	11,0	217	3 539	6,0	1,79 (1,53; 2,10) p<0,001	0,05 (0,04; 0,06) p<0,001	20,57 NNT (16,26; 28,00) NNT
Zaczerwienie	109	3 619	3,0	36	3 532	1,0	2,93 (2,02; 4,25) p<0,001	0,02 (0,01; 0,03) p<0,001	50,60 NNT (38,11; 75,25) NNT
Opuchlizna	72	3 619	2,0	29	3 532	<1,0	2,44 (1,59; 3,74) p<0,001	0,01 (0,01; 0,02) p<0,001	84,68 NNT (57,95; 157,16) NNT
Jakiegokolwiek reakcje miejscowe	435	3 621	12,0	253	3 539	7,0	1,68 (1,45; 1,94) p<0,001	0,05 (0,03; 0,06) p<0,001	20,67 NNT (16,14; 28,73) NNT

^a - odsetek uczestników z zaczerwienieniem i opuchlizną nie obejmuje 2 uczestników w grupie szczepionki RSVpreF i 7 uczestników w grupie placebo, ponieważ nie otrzymali oni suwmiarki.

Ryc. 7. Reakcje miejscowe wraz z ich częstością występowania oraz stopniem ciężkości do 7 dni od zaszczepienia w grupie *e-diary subset safety population* (Walsh 2023).



4.4.1.4 Zdarzenia ogólnoustrojowe

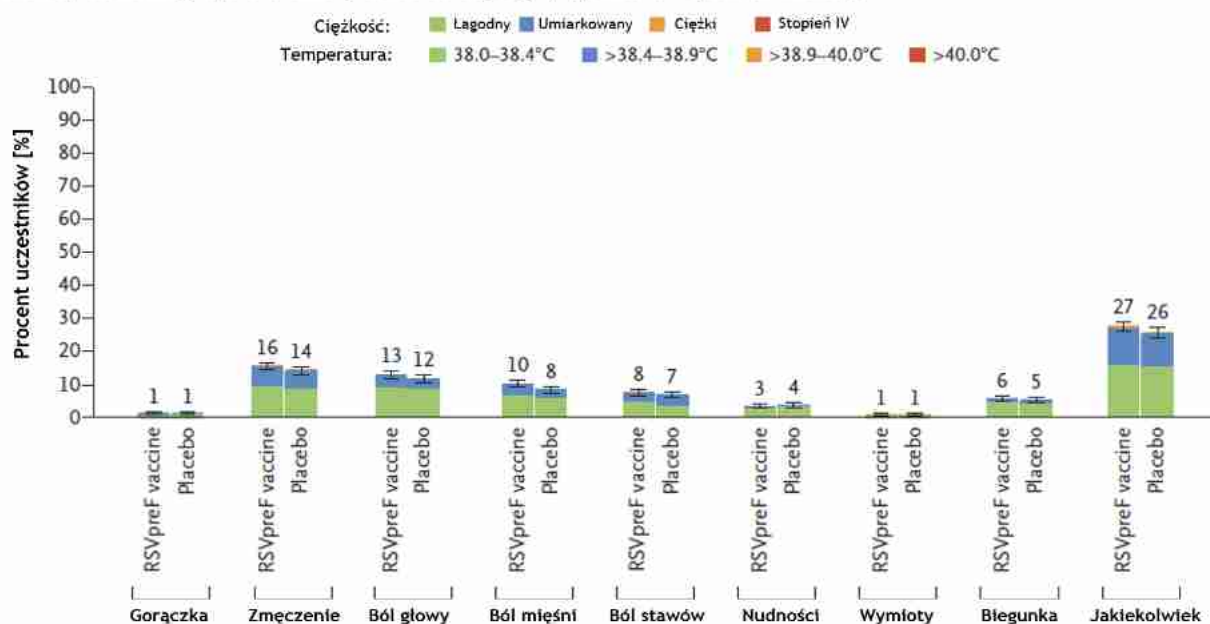
Wśród subpopulacji *e-diary subset safety population*, którą stanowili uczestnicy pochodzący z wybranych ośrodków badawczych w Stanach Zjednoczonych i Japonii, którzy otrzymali interwencję w ramach badania, a następnie odnotowywali reakcje miejscowe i zdarzenia ogólnoustrojowe w dzienniku elektronicznym, częstość występowania zdarzeń ogólnoustrojowych była podobna w grupie pacjentów zaszczepionych RSVpreF (27,0%) i w grupie placebo (26,0%). Zdarzenia te miały nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Ciężkie zdarzenia wystąpiły u $\leq 0,7\%$ pacjentów w każdej grupie. Zmęczenie było najczęściej zgłaszanym zdarzeniem ogólnoustrojowym. Ryzyko względne wystąpienia zmęczenia było istotnie statystycznie większe w grupie RSVpreF niż w grupie placebo (RR=1,14; 95%CI: 1,02; 1,28; $p=0,018$). Kolejnym zdarzeniem niepożądanym, które częściej występowało wśród osób zaszczepionych szczepionką RSVpreF był ból mięśni. Ryzyko względne wystąpienia bólu mięśni było istotnie statystycznie wyższe w grupie RSVpreF niż w grupie placebo (RR=1,25; 95%CI: 1,08; 1,45; $p=0,003$). Gorączka wystąpiła u 1,0% uczestników w obu grupach. Przebieg jej był w większości przypadków łagodny ($\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ do $38,4^{\circ}\text{C}$) lub umiarkowany ($>38,4^{\circ}\text{C}$ do $38,9^{\circ}\text{C}$). Ryzyko wystąpienia nudności było z kolei istotnie statystycznie mniejsze w grupie RSVpreF (RR=0,75; 95%CI: 0,59; 0,96; $p=0,022$). Pozostałe ogólnoustrojowe zdarzenia niepożądane wraz z ich częstością występowania wśród obserwowanych grup zostały przedstawione w Tab. 18. Dodatkowo, ciężkość danego zdarzenia ogólnoustrojowego wraz z temperaturą ciała jaka towarzyszyła badanej populacji, zostały przedstawione na Ryc. 8. Wskaźnik zgłaszania jakiegokolwiek zdarzeń ogólnoustrojowych był wyższy u kobiet (32,6%) niż u mężczyzn (22,7%) w grupie RSVpreF. Podobną sytuację dostrzeżono również wśród kobiet i mężczyzn z grupy placebo (odpowiednio 29,8% i 21,6%) (Abrysvo® EPAR: Assessment Report 2023).

Tab. 18. Zdarzenia ogólnoustrojowe występujące do 7 dni po szczepieniu u osób z populacji *e-diary subset safety population*^a.

Zdarzenie niepożądane	Szczepionka RSVpreF			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Gorączka	36	3 619	1,0	35	3 532	1,0	1,00 (0,63; 1,58) p=0,995	-	-
Zmęczenie	579	3 621	16,0	495	3 539	14,0	1,14 (1,02; 1,28) p=0,018	0,02 (0,00; 0,04) p=0,018	50,00 NNT (27,37; 288,29) NNT
Ból głowy	471	3 621	13,0	425	3 539	12,0	1,08 (0,96; 1,22) p=0,201	-	-
Ból mięśni	362	3 621	10,0	283	3 539	8,0	1,25 (1,08; 1,45) p=0,003	0,02 (0,01; 0,03) p=0,003	50,00 NNT (30,08; 147,99) NNT
Ból stawów	290	3 621	8,0	248	3 539	7,0	1,14 (0,97; 1,35) p=0,109	-	-
Nudności	109	3 621	3,0	142	3 539	4,0	0,75 (0,59; 0,96) p=0,022	-0,01 (-0,02; 0,00) p=0,021	100,00 NNH (54,00; 674,76) NNH
Wymioty	36	3 621	1,0	35	3 539	1,0	1,00 (0,63; 1,59) p=1,000	-	-
Biegunka	217	3 621	6,0	177	3 539	5,0	1,20 (0,99; 1,46) p=0,064	-	-
Jakiegokolwiek zdarzenia ogólnoustrojowe	978	3 621	27,0	920	3 539	26,0	1,04 (0,96; 1,12) p=0,338	-	-

^a - Odsetek uczestników z gorączką nie obejmuje 2 uczestników w grupie szczepionki RSVpreF i 7 uczestników w grupie placebo, ponieważ nie otrzymali oni termometru.

Ryc. 8. Zdarzenia ogólnoustrojowe wraz ich częstością oraz stopniem ciężkości do 7 dni od zaszczepienia w grupie *e-diary subset safety population* (Walsh 2023).



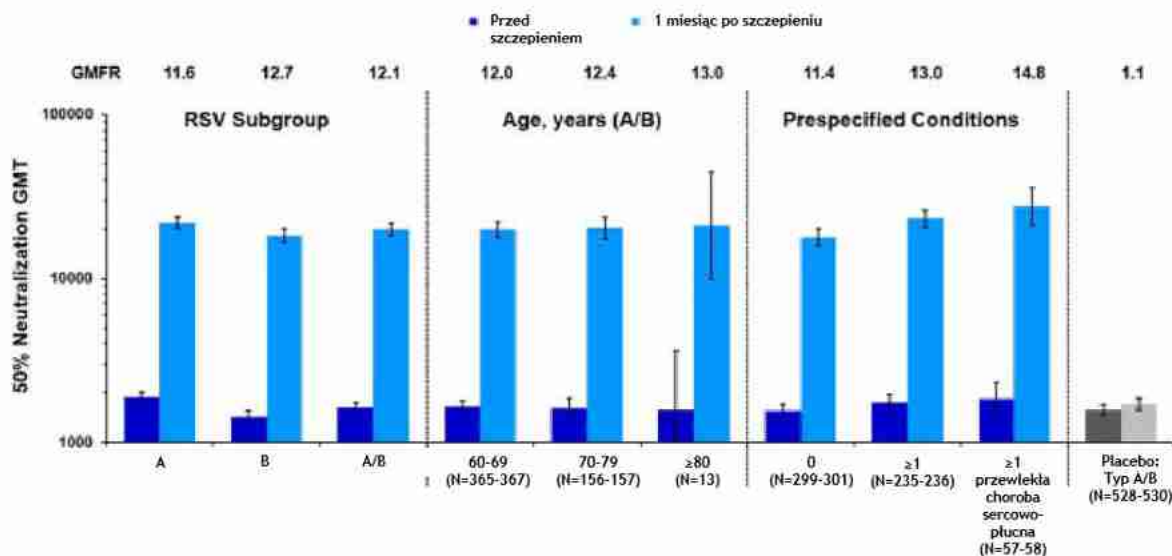
4.5 Analiza immunogenności

W ramach drugorzędowego punktu końcowego w badaniu RENOIR oceniano: średnie miano geometryczne (ang. *geometric mean titers*, GMT) przeciwciał dla RSV A i RSV B w każdym punkcie czasowym pobierania próbek krwi po szczepieniu i przed szczepieniem oraz średni geometryczny wzrost krotności (ang. *geometric mean fold rise*, GMFR) miana przeciwciał dla RSV A i RSV B w każdym punkcie czasowym pobierania próbek krwi po szczepieniu. W abstrakcie konferencyjnym Fukushima 2023 przedstawiono dane dotyczące odpowiedzi immunologicznej wywołanej po 1 miesiącu od zaszczepienia pacjentów z badania RENOIR szczepionką RSVpreF. Podgrupa immunogenności obejmowała 1 150 uczestników zarejestrowanych w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i Japonii.

Średnie geometryczne krotności wzrostu miana neutralizacji wynosiły od 11,6 do 12,7 odpowiednio dla RSV A i B, a GMFR dla połączonych odpowiedzi neutralizujących RSV A/B wynosiły od 12,0 do 13,0 dla podgrup stratyfikowanych według wieku (60-69, 70-79 i 80+ lat). GMFR RSV A/B u uczestników z określonymi chorobami przewlekłymi były podobne lub wyższe niż u osób bez nich, odpowiednio 11,4, 13,0 i 14,8 dla podgrup stratyfikowanych w oparciu o brak, posiadanie co najmniej jednej określonej przewlekłej choroby lub co najmniej jednej przewlekłej choroby sercowo-płucnej (Ryc. 9).

Badanie wykazało podobnie silne odpowiedzi w podgrupach wiekowych i wyjściowych chorobach przewlekłych. Chociaż nie ma ustalonego korelatu ochrony, te wysokie odpowiedzi przeciwciał odpowiadały wysokiej skuteczności szczepionki RSVpreF w pierwszym sezonie RSV.

Ryc. 9. Średnie miano geometryczne neutralizujące RSV przed i 1 miesiąc po szczepieniu oraz analiza podgrup (Fukushima 2023).



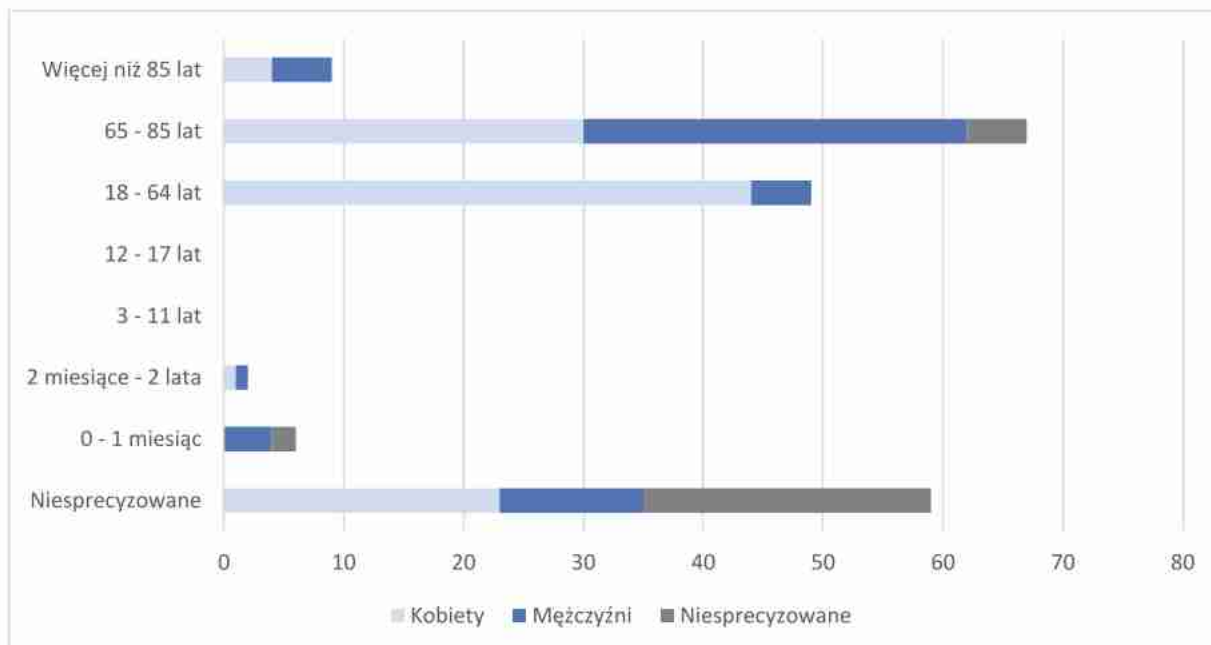
4.6 Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa pochodzące ze stron internetowych EMA, FDA, URPL

W dniu 16.04.2024 r. przeprowadzono pogłębione wyszukiwanie danych dotyczących bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF (Abrysvo®) na stronach internetowych URPL, FDA i EMA. Na stronach tych nie odnotowano żadnych dodatkowych informacji na temat analizowanej interwencji.

Dodatkowo przejrzano następujące bazy danych: EudraVigilance, VigiAccess i 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. W przypadku Abrysvo® od września 2023 do kwietnia 2024 u 192 osób odnotowano wystąpienie przynajmniej 1 działania niepożądanego. Najczęściej zgłaszano je w populacji żeńskiej - 102 (53,1%) kobiety zgłosiły wystąpienie działania niepożądanego po zaszczepieniu szczepionką Abrysvo®. Dodatkowo należy wspomnieć, że większa część działań niepożądanych pojawiła się wśród osób z przedziału wiekowego: 65-85 lat (67 osób zgłosiło działanie niepożądane (34,9%)) i 18-64 lat (49 osób zgłosiło działanie niepożądane (25,5%)). Zależności te zostały przedstawione na Ryc. 10, a szczegółowe dane w Tab. 19.

Ryc. 10. Liczba osób zgłaszających działanie niepożądane w zależności od wieku i płci, od września 2023 do kwietnia 2024 (źródło: EudraVigilance; data dostępu: 16.04.2024 r.).



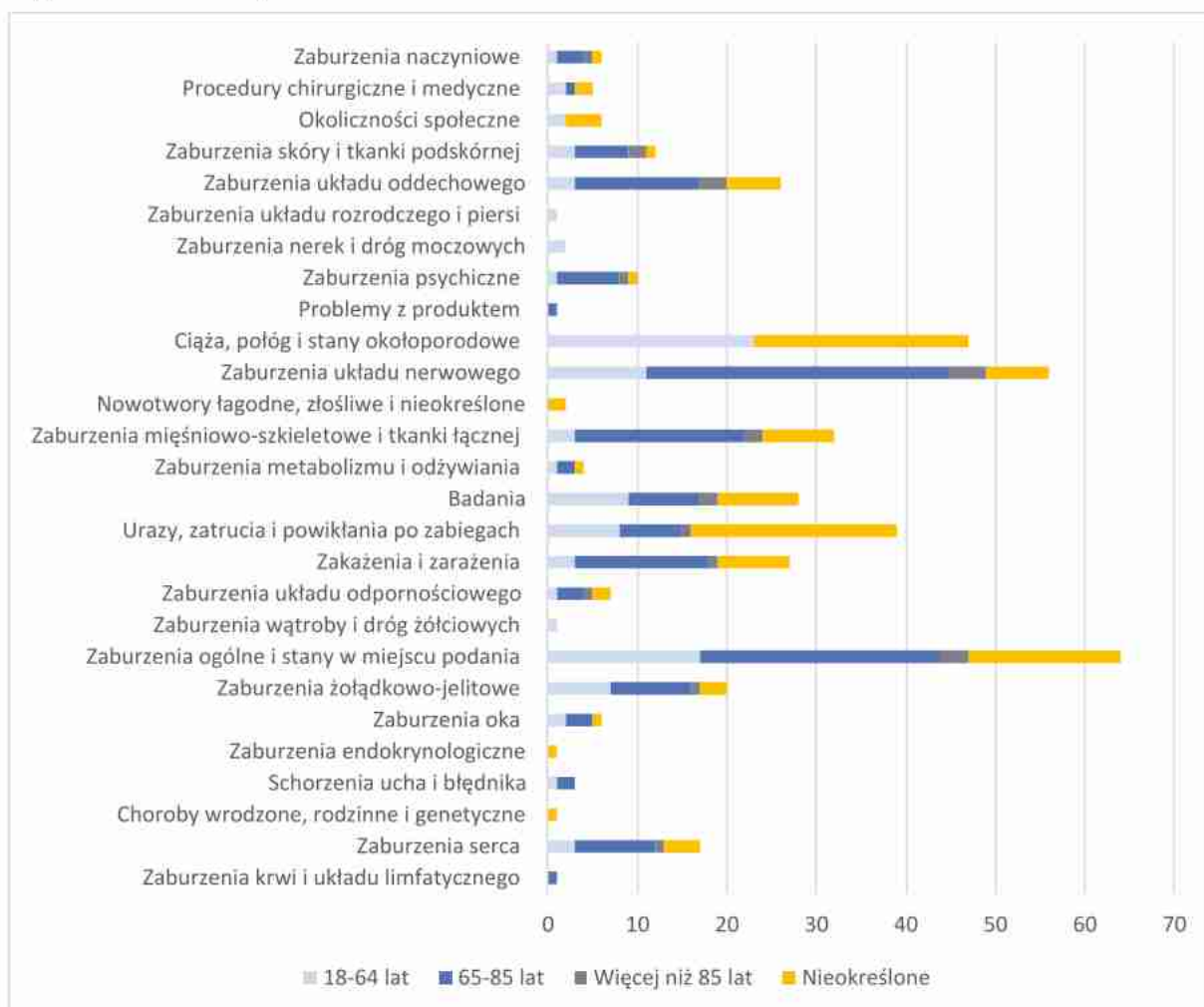
Tab. 19. Liczba osób zgłaszających działanie niepożądane w zależności od płci i wieku (źródło: EudraVigilance; data dostępu: 16.04.2024 r.).

Grupa wiekowa	Płeć			Procentowy udział [%]
	Kobiety	Mężczyźni	Niesprecyzowane	
Niesprecyzowane	23	12	24	30,7

Grupa wiekowa	Płeć			Procentowy udział [%]
	Kobiety	Mężczyźni	Niesprecyzowane	
0 - 1 miesiąc	0	4	2	3,1
2 miesiące - 2 lata	1	1	0	1,0
3 - 11 lat	0	0	0	0,0
12 - 17 lat	0	0	0	0,0
18 - 64 lat	44	5	0	25,5
65 - 85 lat	30	32	5	34,9
Więcej niż 85 lat	4	5	0	4,7

Wśród osób z grup wiekowych: 18-64 lata, 65-85 lat i powyżej 85 lat odnotowano łącznie 299 działań niepożądanych (odpowiednio: 105, 171 i 23 działań niepożądanych). U osób w wieku 18-64 lata najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były zaburzenia związane z ciążą, porodem i stanem okołoporodowym (n=23; 21,9%). Do omawianej grupy zaliczane są jednak osoby, będące poniżej 60. roku życia, które nie stanowią populacji docelowej niniejszej analizy klinicznej. W grupie osób w wieku 65-85 lat najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zaburzenia układu nerwowego (n=34; 19,9%), zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania (n=27; 15,8%) i zaburzenia mięśniowo-szkieletowe oraz tkanki łącznej (n=19; 11,1%). Wśród populacji powyżej 85. roku życia najwięcej odnotowano zaburzeń układu nerwowego (n=4; 17,4%), zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (n=3; 13,0%) i zaburzeń układu oddechowego (n=3; 13,0%). Wszystkie działania niepożądane, które zostały zarejestrowane w EudraVigilance wśród populacji 18-64 lat, 65-85 lat, powyżej 85 lat i nieokreślonej zostały przedstawione na Ryc. 11.

Ryc. 11. Rodzaj działań niepożądanych w zależności od wieku (źródło: EudraVigilance; data dostępu: 16.04.2024 r.).



VigiAccess została uruchomiona przez Światową Organizację Zdrowia (WHO) w 2015 r., aby zapewnić publiczny dostęp do informacji w VigiBase - globalnej bazie danych WHO zawierającej zgłaszane potencjalne działania niepożądane produktów leczniczych. W tej bazie nadzień 16 kwietnia 2024 4 522 osób zgłosiło działanie niepożądane związane ze szczepionką Abrysvo®, z czego 73 działania zgłoszono na terenie Europy (2%), a 4 449 na terenie Ameryki Północnej i Południowej (98%). Najwięcej przypadków działań niepożądanych wystąpiło w grupie osób w wieku 65-74 (1 513; 33,0%) oraz w grupie osób powyżej 75 roku życia (1 160; 26,0%). Wystąpienie działania niepożądanego zgłoszono wśród 501 osób (11,0%) w wieku 45-64 lata. Najczęstszymi zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: zmęczenie (443 - 9,8%), ból (439 - 9,7%), ból w miejscu wstrzyknięcia (434 - 9,6%) ból kończyn (425, 9,4%), i gorączka (375 - 8,3%). Działania niepożądane najczęściej zgłaszane były przez kobiety - 2 971 (66,0%), jednak nie jest podane w jakich przedziałach wiekowych one były.

Centers for Disease Control and Prevention (CDC), wspólnie z FDA, monitoruje bezpieczeństwo stosowania szczepionek, tworząc system VAERS (ang. Vaccine Adverse Event Reporting System), do którego można zgłosić ewentualne zdarzenia niepożądane pojawiające się po przyjęciu szczepienia. W tej bazie danych do dnia 16.04.2024 r. odnotowano łącznie 12 618

zdarzeń niepożądanych związanych ze stosowaniem szczepionki RSVpreF. Zdarzenia te dotyczyły osób od 60. roku życia. Najczęściej zgłaszano: ból głowy - 358 (12,1%), ból - 356 (12,0%), ból w kończynie - 354 (11,9%), ból w miejscu wstrzyknięcia - 351 (11,8%), zmęczenie - 350 (11,8%), rumień w miejscu wstrzyknięcia - 319 (10,8%) i gorączkę - 308 (10,4%).

Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa, znajdujące się w Charakterystyce Produktu Leczniczego: Abrysvo® (ChPL: Abrysvo®), przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego.

5 Ograniczenia

Do przeglądu systematycznego włączono jedno randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne RENOIR o wysokiej jakości i niskim ryzyku błędu systematycznego wg Cochrane Handbook. Badaniem RENOIR objęto około 34 tys. osób w wieku ≥ 60 lat, a średni okres obserwacji pacjentów wynosił 6 miesięcy. Przedstawione w niniejszej analizie klinicznej dane pochodzą z analizy pośredniej i przedstawiają wyniki dla 1 sezonu epidemicznego RSV. Pierwszo- i drugorzędowe punkty końcowe miały na celu określenie: skuteczności szczepionki w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS, z co najmniej dwoma objawami, a także z trzema objawami, bezpieczeństwa stosowania szczepionki i zdarzeń niepożądanych jakie może wywołać jej przyjęcie, skuteczności szczepionki w zapobieganiu pierwszemu epizodowi ostrej choroby układu oddechowego związanej z wirusem RS, średniego miana geometrycznego przeciwciał dla RSV A i RSV B i średniego geometrycznego wzrostu krotności miana przeciwciał dla RSV A i RSV B.

Kolejnym ograniczeniem jest przeprowadzenie badania RENOIR głównie w Stanach Zjednoczonych oraz w Japonii. Kraje te charakteryzują się inną strefą klimatyczną w porównaniu do strefy klimatycznej w jakiej znajduje się Polska. W krajach europejskich badanie zostało przeprowadzone w Finlandii i Holandii. Holandia cechuje się klimatem umiarkowanym ciepłym a Polska umiarkowanym ciepłym przejściowym, więc wyniki z Holandii mogłyby stanowić punkt odniesienia w analizie.

Zdarzenia niepożądane zostały zaprezentowane po 1 miesiącu obserwacji. Brakuje informacji dotyczących zdarzeń niepożądanych z dłuższego okresu obserwacji, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo reaktogenność oceniano wyłącznie w populacji Stanów Zjednoczonych i Japonii.

Ponadto każdy sezon nadzoru nad ostrymi chorobami układu oddechowego opierał się na danych epidemiologicznych, które były przeglądane co 1-2 tygodnie w sezonie RSV. W celu wykonania i wdrożenia badania uwzględniono próg epidemii, który różnił się w zależności od kraju/regionu i metody testowania. W przypadku Stanów Zjednoczonych, Kanady i RPA próg epidemii RSV został osiągnięty, jeśli procent pozytywności RSV wśród testów RT-PCR wynosił $>3,0\%$. W przypadku pozostałych krajów próg dla sezonu RSV został ustalony indywidualnie. Ogólnie rzecz biorąc, określenie sezonu epidemicznego RSV było niepewne, ponieważ nadal trwała pandemia COVID-19, a niektóre kraje/regiony mogły nie osiągnąć progu epidemicznego RSV. Skutkuje to tym, że zdefiniowany w badaniu sezon RSV był na ogół szerszy niż okres epidemii RSV. Gdy epidemia RSV zakończyła się w kraju lub regionie, nastąpiło opóźnienie w zakończeniu okna nadzoru ARI dla danego sezonu. Obejmowało to około 4-tygodniowy okres monitorowania krajowych/regionalnych danych z nadzoru epidemiologicznego RSV po tym, jak dane z nadzoru spadły poniżej progu epidemii, aby upewnić się, że epidemia

dobiegła końca. Po wstępnie założonym zakończeniu epidemii RSV/ARI, ośrodki zostały powiadomione listownie, że zdefiniowany w badaniu sezon nadzoru RSV/ARI zakończy się około 4 tygodnie później niż przewidywano. W związku z tym zdefiniowane w badaniu okno nadzoru sezonu RSV/ARI zakończyło się co najmniej około 8 tygodni po zakończeniu rzeczywistej epidemii RSV w danym regionie (Walsh 2023).

Autorzy publikacji Walsh 2023 jako ograniczenie badania RENOIR podają wykluczenie osób z obniżoną odpornością. Związana z RSV choroba dolnych dróg oddechowych, która może przerodzić się w jej ciężką odmianę, cechuje się większą zachorowalnością i śmiertelnością, szczególnie u osób z obniżoną odpornością co mogłoby mieć znaczący wpływ na analizowaną populację.

6 Dyskusja

6.1 Dostępne dane i zastosowane metody

Celem niniejszej analizy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki biwalentnej, rekombinowanej - RSVpreF (Abrysvo®) we wskazaniu czynnego uodparniania osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywoływanych przez RSV.

Przeprowadzono przegląd systematyczny piśmiennictwa dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa biwalentnej, rekombinowanej szczepionki przeciwko syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSVpreF, Abrysvo®) w bazach MEDLINE, EMBASE, Cochrane. Korzystano również z referencji odnalezionych doniesień. Poszukiwano badań z randomizacją, spełniających predefiniowane kryteria. Ocenę wiarygodności randomizowanych badań przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

Do dnia 16.04.2024 odnaleziono jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie kliniczne RENOIR, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF w porównaniu z placebo, w populacji osób starszych, w wieku od 60. roku życia. Badanie RENOIR było badaniem wielośrodkowym, obejmującym łącznie 34 284 pacjentów w wieku 60 lat i starszych, zdrowych lub ze stabilnymi chorobami przewlekłymi, w tym przewlekłą chorobą krążeniowo-oddechową (np. przewlekła obturacyjna choroba płuc i astma). Dostępne dane obejmują czas obserwacji wynoszący 6 miesięcy. Z protokołu do badania wynika, że czas obserwacji będzie dłuższy, ponieważ oceniane będą 3 sezony epidemiczne RSV. Skuteczność ochronną jednej dawki RSVpreF porównano z brakiem szczepienia/placebo. Badanie charakteryzowało się wysoką jakością i niskim ryzykiem błędu systematycznego wg Cochrane Handbook.

Skuteczność szczepionki oceniano w różnych podgrupach wiekowych: 60-69 lat, 70-79 lat i od 80 lat wzwyż oraz w różnych populacjach określonych jako *evaluable efficacy population* (populacja spełniająca określone wymagania tj.: m.in. otrzymanie analizowanej interwencji, do której pacjenci zostali przypisani losowo (RSVpreF lub placebo), poddanie się obserwacji co najmniej 15 dni po szczepieniu i niedoświadczanie żadnych poważnych naruszeń protokołu) i *randomized population* (wszyscy uczestnicy poddani randomizacji). Bezpieczeństwo oceniono w populacji *safety population* określonej jako wszyscy pacjenci, którzy otrzymali interwencję w ramach badania oraz w zakresie ogólnoustrojowych zdarzeń niepożądanych i reakcji miejscowych w populacji określonej jako *e-diary subset safety population* (uczestnicy pochodzący z wybranych ośrodków badawczych w Stanach Zjednoczonych i Japonii, którzy otrzymali interwencję w ramach badania, a następnie odnotowywali reakcje miejscowe i zdarzenia ogólnoustrojowe w dzienniku elektronicznym).

Pierwszorzędownymi punktami końcowymi w badaniu RENOIR były: skuteczność szczepionki w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS z co najmniej dwoma objawami, skuteczność szczepionki w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS z co najmniej trzema objawami, reakcje miejscowe występujące do 7 dni po podaniu badanej interwencji, zdarzenia ogólnoustrojowe występujące do 7 dni po podaniu badanej interwencji, zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 1 miesiąca po podaniu badanej interwencji, odsetek uczestników zgłaszających nowo zdiagnozowany przewlekły stan chorobowy (ang. *newly diagnosed chronic medical condition*, NDCMC) i ciężkie zdarzenia niepożądane zgłaszane w trakcie badania. W ramach drugorzędowych punktów

końcowych oceniono: skuteczność szczepionki w zapobieganiu pierwszemu epizodowi ostrej choroby układu oddechowego wywołanej przez wirus RS, średnie miano geometryczne przeciwciał dla RSV A i RSV B w każdym punkcie czasowym pobierania próbek krwi przed i po szczepieniu oraz średni geometryczny wzrost krotności miana przeciwciał dla RSV A i RSV B w każdym punkcie czasowym pobierania próbek krwi po szczepieniu.

6.2 Wyniki końcowe z przeglądu badań pierwotnych

6.2.1 Skuteczność szczepionki RSVpreF

Skuteczność szczepionki RSVpreF oceniono na podstawie wyników z randomizowanego badania klinicznego fazy 3 - RENOIR. W badaniu RENOIR oceniano trzy punkty końcowe dotyczące skuteczności: skuteczność szczepionki w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS (RSV-LRTI) z co najmniej dwoma objawami, skuteczność szczepionki w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS z co najmniej trzema objawami i skuteczność szczepionki w zapobieganiu pierwszemu epizodowi ostrej choroby układu oddechowego wywołanej przez wirus RS.

Jednym z pierwszorzędowych punktów końcowych była ocena skuteczności szczepionki w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS z co najmniej dwoma objawami. Do czasu przeprowadzenia analizy pośredniej obejmującej jeden sezon epidemiczny RSV, w populacji określonej jako *evaluable efficacy population* wykazano, że skuteczność szczepionki RSVpreF w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej RSV z co najmniej 2 objawami wyniosła 66,7% (96,66%CI: 28,8; 85,8). Wśród osób z populacji określonej jako *evaluable efficacy population*, wykazano zachorowalność równą 1,19 przypadków na 1000 osobolat w grupie zaszczepionych RSVpreF, w porównaniu do 3,58 przypadków na 1000 osobolat w grupie placebo. Należy dodać, że im późniejszy był wiek szczepienia tym ta skuteczność była większa (dla osób w wieku 60-69 lat: VE= 57,9% (96,66%CI: -7,4; 85,3), dla osób w wieku 80 lat lub powyżej: VE= 80,0% (96,66%CI: -104,3; 99,7)).

Kolejnym I-rzędowym punktem końcowym była ocena skuteczności szczepionki RSVpreF w zapobieganiu RSV-LRTI z co najmniej 3 objawami. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu wystąpienia choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS z co najmniej trzema objawami wyniosła 85,7% (96,66%CI: 32,0; 98,7). W badaniu RENOIR w populacji określonej jako *evaluable efficacy population* wykazano zachorowalność równą 0,22 przypadków na 1000 osobolat w grupie zaszczepionych RSVpreF, w porównaniu do 1,52 przypadków na 1000 osobolat w grupie placebo. W zakresie omawianego punktu końcowego skuteczność szczepionki również wzrastała wraz z jej późniejszym podaniem: VE dla osób w wieku 60-69 lat: 77,8% (96,66%CI: -18,7; 98,1), a dla osób w wieku 80 lat i powyżej VE=100,0 (96,66% CI: -191,2, 100,0).

W populacji określonej jako *randomized population* wykazano skuteczność szczepionki RSVpreF w zapobieganiu RSV-LRTI z co najmniej 2 objawami na poziomie 65,1% (95%CI: 35,9; 82,0). W przypadku skuteczności szczepionki w zapobieganiu RSV-LRTI z co najmniej 3 objawami, VE w tej populacji wyniosło: 88,9% (95%CI: 53,6; 98,7).

Drugorzędowym punktem końcowym była skuteczność szczepionki w zapobieganiu pierwszemu epizodowi ostrej choroby układu oddechowego (ARI) związanej z wirusem RS, którą definiowano na podstawie wystąpienia przynajmniej jednego objawu ostrej choroby układu

oddechowego. II-rzędowy punkt końcowy oceniano wśród populacji określonej jako *evaluable efficacy population*. Zastosowanie szczepionki RSVpreF zmniejszyło ryzyko wystąpienia ostrej choroby układu oddechowego o 62,1% (95%CI: 37,1; 77,9). W trakcie badania zaobserwowano 22 (0,13%) przypadki wystąpienia ARI w grupie osób zaszczepionych RSVpreF i 58 (0,36%) przypadków w grupie placebo. Zgłoszenie zachorowań odnotowywano od 15. dnia po szczepieniu. W przypadku wystąpienia ARI zauważono, że skuteczność szczepionki była najwyższa w grupie osób między 70. a 79. rokiem życia (VE=64,3% (95% CI: -4,9; 89,9)). Skuteczność na zbliżonym poziomie wykazano również w grupie osób między 60. a 69. rokiem życia (VE=62,2% (95%CI: 28,3; 81,1)). Ryzyko wystąpienia pierwszego epizodu ostrej choroby dróg oddechowych wywołanej przez RSV, oceniono także w populacji określonej jako *randomized population*. RSV-ARI zaobserwowano u 37 (0,20%) osób z grupy RSVpreF i u 98 (0,54%) z grupy placebo. Dane te wskazywały na skuteczność szczepionki w zakresie zapobiegania wystąpienia ARI na poziomie 62,2% (95% CI: 44,4, 74,9).

6.2.2 Bezpieczeństwo szczepionki RSVpreF

Bezpieczeństwo szczepionki w badaniu RENOIR oceniano w 2 populacjach określonych jako: *safety population* i *e-diary subset safety population*. W populacji określonej jako *safety population* oceniono występowanie zdarzeń niepożądanych przez okres 1 miesiąca. W populacji *e-diary subset safety population* oceniano reaktogenność oraz zdarzenia ogólnoustrojowe.

W populacji określonej jako *safety population* oceniano wystąpienie: jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego, jakiegokolwiek poważnego zdarzenia niepożądanego, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego prowadzącego do przerwania leczenia, zdarzenia niepożądanego prowadzące do zgonu oraz nowo zdiagnozowanych chorób.

W przypadku jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem (badacz ocenił jako powiązane z badanym produktem) ryzyko jego wystąpienia było wyższe w grupie osób szczepionych RSVpreF (n=239, 1,4%) w porównaniu do osób z grupy placebo (n=163, 1,0%) (RR=1,45; 95% CI: 1,19; 1,77; p<0,001).

W trakcie badania najczęściej zgłaszanym zdarzeniem niepożądanym był kaszel (0,6% w grupie RSVpreF i 0,6% w grupie placebo). Wszystkie inne zdarzenia niepożądane były zgłaszane u ≤0,5% uczestników w obu grupach. Ryzyko wystąpienia odnotowanych zdarzeń niepożądanych nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy grupą szczepionych RSVpreF a grupą placebo. Wyjątek stanowiło wystąpienie: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu podania (RR=1,45; 95%CI: 1,22; 1,72; p<0,001), bólu w miejscu wstrzyknięcia (RR=1,82; 95%CI: 1,26; 2,64; p=0,002), rumienia w miejscu wstrzyknięcia (RR=5,12; 95%CI: 2,14; 12,28; p<0,001), urazów, zatruc i powikłań po zabiegach (RR=1,40; 95%CI: 1,03; 1,91; p=0,033) oraz upadków (RR=1,76; 95%CI: 1,10; 2,82; p=0,018).

W przypadku jakichkolwiek reakcji miejscowych więcej zdarzeń zostało zgłoszonych wśród osób, które przyjęły szczepionkę z RSVpreF (n=435, 12,0%) w porównaniu do grupy placebo (n=253, 7,0%). Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek reakcji miejscowej było istotnie statystycznie wyższe wśród osób z grupy RSVpreF w porównaniu do grupy placebo (RR=1,68; 95%CI:1,45; 1,94; p<0,001). Niemniej jednak, zdarzenia te w większości przypadków cechowały się łagodnym lub umiarkowanym nasileniem. Ciężkie reakcje miejscowe odnotowano u 8 osób (0,22%) z grupy RSVpreF i 2 (0,06%) z grupy placebo. Ryzyko względne wystąpienia jakiego-

kolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z reakcjami miejscowymi było istotnie statystycznie większe w grupie osób szczepionych RSVpreF niż w grupie placebo (RR=1,68; 95%CI: 1,45; 1,94; $p<0,001$). Częściej zdarzenia te odnotowywano wśród kobiet w porównaniu do mężczyzn (odpowiednio 15,7% i 8,8%). Wśród reakcji miejscowych wymieniano: ból w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie i opuchliznę. W każdym przypadku ryzyko względne wystąpienia tego zdarzenia niepożądanego było istotnie statystycznie wyższe w grupie RSVpreF, w porównaniu do grupy placebo (odpowiednio: RR=1,79; 95%CI:1,53; 2,10; $p<0,001$; RR=2,93; 95%CI:2,02; 4,25; $p<0,001$; RR=2,44; 95%CI: 1,59; 3,74; $p<0,001$).

Wśród zdarzeń ogólnoustrojowych, które zostały ocenione w populacji określonej jako *e-diary subset safety population*, częstość ich występowania była podobna w obu obserwowanych grupach i dotyczyła 27,0% szczepionych RSVpreF i 26,0% pacjentów z grupy placebo. Zdarzenia te miały nasilenie łagodne lub umiarkowane. Spośród zdarzeń ogólnoustrojowych najczęściej odnotowywano zmęczenie (579 (16,0%) w grupie RSVpreF vs. 495 (14,0%) w grupie placebo). Ryzyko względne wystąpienia zmęczenia było istotnie statystycznie większe dla grupy RSVpreF w porównaniu do braku szczepienia (RR=1,14; 95%CI: 1,02; 1,28; $p=0,018$). Podobną sytuację można zaobserwować przy wystąpieniu bólu mięśni, który został odnotowany u 362 (10,0%) pacjentów z grupy RSVpreF w porównaniu do 283 (8,0%) pacjentów z grupy placebo. Ryzyko względne wystąpienia bólu mięśni było istotnie statystycznie większe dla grupy RSVpreF w porównaniu do braku szczepienia (RR=1,25; 95%CI: 1,08; 1,45; $p=0,003$). Gorączka była stosunkowo rzadko odnotowywana i wystąpiła u 1,0% pacjentów w obu grupach. Nudności pojawiały się częściej w grupie placebo i ich ryzyko względne wystąpienia było mniejsze w grupie osób zaszczepionych RSVpreF (RR=0,75; 95%CI: 0,59; 0,96; $p=0,022$). W przypadku zdarzeń ogólnoustrojowych częściej były one obserwowane w populacji kobiet niż mężczyzn (odpowiednio 32,6% i 22,7% - w grupie RSVpreF; 29,8% i 21,6% - w grupie placebo).

6.2.3 Immunogenność

W abstrakcie konferencyjnym Fukushima 2023 przedstawiono dane dotyczące odpowiedzi immunologicznej wywołanej po 1 miesiącu od zaszczepienia pacjentów z badania RENOIR szczepionką RSVpreF. Podgrupa immunogenności obejmowała 1 150 uczestników zarejestrowanych w ośrodkach w Stanach Zjednoczonych i Japonii.

Badanie wykazało podobnie silne odpowiedzi immunologiczne w analizowanych podgrupach wiekowych (60-69 lat, 70-79 lat, +80, GMFR odpowiednio: 12,0, 12,4, 13,0) i wyjściowych chorobach przewlekłych (GMFR odpowiednio: 11,4, 13,0 i 14,8 dla podgrup stratyfikowanych w oparciu o brak, posiadanie co najmniej jednej określonej przewlekłej choroby lub co najmniej jednej przewlekłej choroby sercowo-płucnej).

Chociaż nie ma ustalonego korelatu ochrony, wysokie odpowiedzi przeciwciał odpowiadały wysokiej skuteczności szczepionki RSVpreF w pierwszym sezonie RSV.

6.3 Wyniki innych analiz

6.3.1 Falsey 2022

W wyniku przeglądu badań pierwotnych dotyczących stosowania szczepionki RSVpreF wśród osób starszych zidentyfikowano publikację Falsey 2022. W publikacji Falsey 2022 przedstawiono wyniki randomizowanego, zaślepionego, kontrolowanego placebo badania fazy 1/2,

mającego na celu ustalenie dawki szczepionki RSVpreF. Badanie przeprowadzono w 36 ośrodkach w Stanach Zjednoczonych między 18.04.2018 a 28.12.2020 roku. Badanie to zostało umieszczone w dyskusji, ponieważ było to badanie fazy 1/2, którego celem było dobranie odpowiedniej dawki szczepionki RSVpreF (kryteria kwalifikacji do analizy obejmowały randomizowane badania kliniczne 3 fazy). Dodatkowo, kohorty obserwacyjne zarówno w badaniu fazy 1, jak i badaniu fazy 2, różniły się wiekiem w porównaniu do populacji wnioskowanej. W przypadku fazy 1 badania kohorta obserwacyjna obejmowała uczestników w wieku 18-49 lat i 50-85 lat, a w 2 fazy badania 50-85 lat, ze szczególnym uwzględnieniem uczestników w wieku 65-85 lat. W badaniu oceniano bezpieczeństwo szczepionki RSVpreF i immunogenność, dla której nie ma wyników z badania RENOIR, w związku z czym wyniki z publikacji Falsey 2022, zostały opisane w dyskusji.

Metodologia badania

Pierwszą fazę badania stanowiła kohorta pacjentów w wieku 18-49 lat i 50-85 lat (*sentinel cohort*). W niniejszej dyskusji skupiono się na wynikach dla uczestników z grupy wiekowej 50-85 lat, ponieważ byli oni najbardziej zbliżeni wiekowo do wnioskowanej populacji (populacja ≥ 60 r.ż.). Druga faza badania obejmowała pacjentów w wieku 18-49 i 65-85 lat (*expanded cohort*). W trakcie opisywania wyników pod uwagę wzięto wyłącznie dane dla uczestników w wieku 65-85 lat. Pacjentom podawano różne warianty szczepionki RSVpreF tj. różne dawki: 60 μg , 120 μg albo 240 μg z dodatkiem lub bez wodorotlenku glinu. Grupę kontrolną badania stanowiło placebo. W niniejszej analizie wzięto pod uwagę wyniki pacjentów przyjmujących szczepienie wyłącznie w dawce 120 μg , bez dodatku wodorotlenku glinu (zgodnie z ChPL Abrysvo®) oraz placebo. W badaniu fazy 2, 243 (45,6%) uczestników w wieku 65-85 lat, poza szczepionką RSVpreF przyjęła również szczepionkę SIIV przeciwko grypie. W związku z tym pacjenci brali udział w dwóch wizytach. W trakcie pierwszej wizyty szczepiono ich szczepionką RSVpreF lub placebo, a w trakcie drugiej: szczepionką SIIV lub placebo. Wyniki bezpieczeństwa i immunogenności dla grupy pacjentów, która przyjęła zarówno szczepionkę RSVpreF jak i SIIV nie zostały uwzględnione w analizie.

Punkty końcowe bezpieczeństwa dotyczyły reakcji miejscowych i zdarzeń ogólnoustrojowych występujących do 14 dni po szczepieniu, zdarzeń niepożądanych występujących do 1 miesiąca po zaszczepieniu i w przypadku rozszerzonej kohorty (*expanded cohort*) do 1 miesiąca po drugim szczepieniu oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych (ang. *serious adverse event*, SAE) i tych, które były medycznie potwierdzone (ang. *medically attended adverse*, MAE) do 12 miesięcy po szczepieniu. W badaniu oceniono także odpowiedź immunologiczną wywołaną przez RSVpreF.

Łącznie badaniu fazy 1 poddano 85 pacjentów w wieku 50-85 lat, z czego 12 podano analizowaną szczepionkę RSVpreF w dawce 120 μg , bez dodatku wodorotlenku glinu i 12 podano placebo. W badaniu fazy 2 szczepienie w dawce 120 μg , bez dodatku wodorotlenku glinu i bez dodatkowego szczepienia SIIV, przyjęło 40 osób w wieku 65-85 lat i 41 placebo.

Wyniki bezpieczeństwa

Reaktogenność i zdarzenia ogólnoustrojowe oceniono wśród obu kohort obserwacyjnych (*expanded cohort* i *sentinel cohort*). Ryzyko wystąpienia reakcji miejscowych oraz zdarzeń ogólnoustrojowych nie różniło się istotnie statystycznie pomiędzy szczepieniem RSVpreF a placebo.

W kohorcie fazy 2 badania (*expanded cohort*) wśród pacjentów w wieku 65-85 lat jako najczęściej występującą reakcję miejscową wymieniano ból w miejscu wstrzyknięcia (10,0% w grupie RSVpreF i 4,8% w grupie placebo). Wśród zdarzeń miejscowych odnotowano także zaczerwienienie (7,6% w grupie RSVpreF i 0,0% w grupie placebo) i opuchliznę (4,5% w grupie RSVpreF i 2,0% w grupie placebo). Najczęściej występującymi zdarzeniami ogólnoustrojowymi były: ból głowy (17,3% w grupie RSVpreF i 22,5% w grupie placebo), zmęczenie (19,8% w grupie RSVpreF i 14,8% w grupie placebo) i ból mięśni (12,6% w grupie RSVpreF i 10,1% w grupie placebo).

Wśród populacji fazy 2 badania (*expanded cohort*) w wieku 65-85 lat nie zaobserwowano różnic w częstość wystąpień zdarzeń niepożądanych do 1 miesiąca po szczepieniu RSVpreF lub placebo, a także w częstości wystąpień ciężkich zdarzeń niepożądanych (SAE) i tych które zostały medycznie potwierdzone (MAE) do 12 miesięcy po szczepieniu. Częstość wystąpienia poszczególnych zdarzeń niepożądanych oraz ryzyko względne ich wystąpienia przedstawiono w Tab. 21.

W kohorcie fazy 1 badania (*sentinel cohort*) wśród pacjentów w wieku 50-85 lat najczęściej zgłaszaną reakcją miejscową był ból w miejscu wstrzyknięcia (16,3% w grupie RSVpreF vs. 0,0% w grupie placebo). Ryzyko względne wystąpienia bólu w miejscu wstrzyknięcia nie różniło się jednak istotnie statystycznie względem braku szczepienia (RR=4,91; 95%CI: 0,26; 93,12; p=0,289). W żadnej z analizowanych grup nie odnotowano opuchlizny i zaczerwienienia. Wśród zdarzeń ogólnoustrojowych stosunkowo często obserwowano: zmęczenie (33,2% w grupie RSVpreF i 33,2% w grupie placebo), biegunkę (16,3% w grupie RSVpreF i 7,9% w grupie placebo) i nudności (16,3% w grupie RSVpreF; w grupie placebo nie odnotowano tego zdarzenia). Ryzyko względne wystąpienia zmęczenia, biegunki i nudności nie różniło się istotnie statystycznie między szczepionką RSVpreF a placebo.

Wszystkie reakcje miejscowe i zdarzenia ogólnoustrojowe odnotowane w badaniu zostały przedstawione w Tab. 20.

Tab. 20. Reakcje miejscowe i zdarzenia ogólnoustrojowe odnotowane do 14 dni po szczepieniu podczas fazy 1 (*sentinel cohort*) i fazy 2 (*expanded cohort*) w badaniu Falsey 2022.

Zdarzenie niepożądane	Szczepionka RSVpreF			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Reakcje miejscowe									
<i>Expanded cohort</i>									
Ból w miejscu wstrzyknięcia	4	40	10,0	2	41	4,8	2,08 (0,40; 10,85) p=0,383	-	-
Opuchlizna	2	40	4,5	1	41	2,0	2,25 (0,17; 29,54) p=0,537	-	-
Zaczerwienienie	3	40	7,6	0	41	0,0	7,25 (0,39; 135,79) p=0,185	-	-
<i>Sentinel cohort</i>									
Ból w miejscu wstrzyknięcia	2	12	16,3	0	12	0,0	4,91 (0,26; 93,12) p=0,289	-	-
Zdarzenia ogólnoustrojowe									

Zdarzenie niepożądane	Szczepionka RSVpreF			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
<i>Expanded cohort</i>									
Ból głowy	7	40	17,3	9	41	22,5	0,77 (0,32; 1,86) p=0,560	-	-
Zmęczenie	8	40	19,8	6	41	14,8	1,34 (0,51; 3,51) p=0,554	-	-
Mialgia	5	40	12,6	4	41	10,1	1,25 (0,37; 4,25) p=0,723	-	-
Nudności	2	40	4,1	2	41	4,6	0,89 (0,12; 6,90) p=0,912	-	-
Biegunka	2	40	4,4	3	41	7,0	0,63 (0,10; 3,90) p=0,618	-	-
Ból stawów	6	40	14,7	6	41	14,7	1,00 (0,35; 2,86) p=1,000	-	-
<i>Sentinel cohort</i>									
Ból głowy	1	12	8,1	1	12	8,1	1,00 (0,07; 14,81) p=1,000	-	-
Zmęczenie	4	12	33,2	4	12	33,2	1,00 (0,32; 3,11) p=1,000	-	-
Ból mięśni	1	12	7,9	1	12	7,9	1,00 (0,07; 15,37) p=1,000	-	-
Nudności	2	12	16,3	0	12	0,0	4,91 (0,26; 93,12) p=0,289	-	-
Biegunka	2	12	16,3	1	12	7,9	2,06 (0,20; 20,97) p=0,540	-	-
Wymioty	1	12	7,3	0	12	0,0	2,75 (0,12; 63,83) p=0,528	-	-
Ból stawów	0	12	0,0	1	12	8,2	0,34 (0,02; 7,56) p=0,493	-	-

Tab. 21. Porównanie bezpieczeństwa RSVpreF z placebo w populacji fazy II badania Falsey 2022 (*expanded cohort*): AE, powiązane ze szczepionką RSVpreF AE, SAE, MAE.

Zdarzenie niepożądane	Szczepionka RSVpreF			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane	8	40	20,0	5	41	12,2	1,64 (0,59; 4,59) p=0,346	-	-
Niepożądane zdarzenie związane ze szczepieniem	1	40	2,5	0	41	0,0	3,07 (0,13; 73,28) p=0,488	-	-

Zdarzenie niepożądane	Szczepionka RSVpreF			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95%CI)
	n	N	%	n	N	%			
Ciężkie zdarzenie niepożądane	2	40	5,0	3	41	7,3	0,68 (0,12; 3,88) p=0,667	-	-
Zdarzenie niepożądane medycznie potwierdzone	9	40	22,5	6	41	14,6	1,54 (0,60; 3,92) p=0,368	-	-

Immunogenność

W badaniu Falsey 2022 oceniono również odpowiedź immunologiczną w populacjach: *expanded cohort* i *sentinel cohort*. Wśród pacjentów z fazy 2 badania (*expanded cohort*) po 1 miesiącu od szczepienia zauważono wzrost mian neutralizujących RSV A i RSV B u pacjentów, którzy przyjęli szczepionkę RSVpreF. Średni geometryczny wzrost krotności (ang. *geometric mean fold rise*, GMFR) po miesiącu wynosił 9,8 dla RSV A i 8,5 dla RSV B w grupie pacjentów otrzymujących szczepionkę RSVpreF i odpowiednio 1,1 oraz 0,9 u uczestników z grupy placebo. Wśród pacjentów z fazy 1 badania (*sentinel cohort*) po 1 miesiącu od szczepienia również zauważono wzrost mian neutralizujących RSV A i RSV B u osób przyjmujących szczepionkę RSVpreF. GMFR wynosiły z kolei 11,3 dla RSV A i 14,0 dla RSV B u szczepionych RSVpreF i odpowiednio 1,1 oraz 1,4 u osób z grupy placebo. W trakcie trwania badania fazy 1 i 2 zauważono trwałość analizowanej odpowiedzi immunologicznej przez 12 miesięcy, co może wskazywać potencjalne korzyści wykraczające poza pojedynczy sezon RSV.

6.3.2 Topalidou 2023

Opracowanie Topalidou 2023 dotyczyło przeglądu postępów prac nad potencjalnymi szczepionkami przeciwko wirusowi RS. Pod uwagę brano populacje w różnych grupach wiekowych, które narażone były na zachorowanie wywołane RSV. W przeglądzie Topalidou 2023 opisano następujące terapie:

- szczepionki mRNA (mRNA-1345, RSV mRNA LCP CL-0059, RSV mRNA LCP CL-0137),
- szczepionki na bazie podjednostek/cząstek wirusopodobnych (IVX-A12, V-306, DPX-RSV(A), VN-0200, BARS13 (ADV110), DS-Cav1, RSVpreF3 OA, **RSVpreF**),
- szczepionki żywe atenuowane/chimeryczne (BLB-201, CodaVax-RSV, RSV-ΔG, rBCG-N-hRSV, SeVRSV, MV-012-968, VAD00001, RSV ΔNS2/Δ1313/I1314L, RSV LID/ΔM2-2/1030s, RSV 6120/ΔNS2/1030s, RSV 6120/F1/G2/ΔNS1, RSV 6120/ΔNS1),
- rekombinowane szczepionki oparte na wektorach (MVA-BN-RSV, Ad26.RSV.preF).

W przeglądzie Topalidou 2023 omówiono wyniki analizy pośredniej badania klinicznego RE-NOIR (włączonego do niniejszej analizy klinicznej), dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF (Abrysvo®) po jej jednorazowej aplikacji. Szczepionka RSVpreF wykazała skuteczność na poziomie 66,7% w przypadku zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych z ≥2 objawami, 85,7% w przypadku zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych z ≥3 objawami i 62,1% w przypadku zapobiegania ostrej infekcji dróg oddechowych wywołanej wirusem RS. W przeglądzie Topalidou 2023 wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania szczepionki RSVpreF wskazywały na akceptowalny profil bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF w porównaniu z grupą placebo. W publikacji wspomniano o wystąpieniu 2 przypad-

ków zespołu Guillain-Barré wśród populacji liczącej 19 942 uczestników. Założono, że szczepionka RSVpreF mogła mieć związek z wystąpieniem tego ciężkiego zdarzenia niepożądanego wśród obserwowanych uczestników, jednakże inne badania nie potwierdziły tego założenia.

7 Wnioski

Wyniki niniejszego przeglądu systematycznego wskazują, że szczepionka RSVpreF jest skuteczną formą ochrony osób starszych przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez RSV. Wyniki analizy pośredniej randomizowanego, podwójnie zaślepionego badania klinicznego RENOIR dla pierwszego sezonu epidemicznego RSV wskazały na wysoką skuteczność szczepionki RSVpreF w zakresie redukcji ryzyka wystąpienia chorób dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV u osób od 60. roku życia. Zastosowanie szczepionki RSVpreF zmniejszyło o 66,7% ryzyko wystąpienia zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołanego przez RSV, definiowanego jako obecność co najmniej dwóch objawów, takich jak: świszczący oddech, kaszel, wytwarzanie płociny, duszność lub przyspieszony oddech. Przyjęcie szczepienia RSVpreF zmniejszyło o 85,7% ryzyko wystąpienia choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej RSV, definiowanej jako obecność co najmniej trzech wymienionych wyżej objawów. Szczepionka Abrysvo® przyczyniła się także do zmniejszenia o 62,1% ryzyka wystąpienia ostrej choroby układu oddechowego wywołanej przez wirus RS, którą zdefiniowano jako obecność przynajmniej jednego objawu ostrej choroby układu oddechowego.

Szczepionka RSVpreF wykazała korzystny profil bezpieczeństwa. Ryzyko wystąpienia zdarzenia niepożądanego związanego z leczeniem oraz jakiegokolwiek reakcji miejscowej było istotnie statystycznie wyższe w grupie osób zaszczepionych RSVpreF w porównaniu do osób z brakiem szczepienia/placebo. Wśród reakcji miejscowych i zdarzeń ogólnoustrojowych ryzyko względne wystąpienia zdarzeń takich jak: ból w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie, opuchlizna, zmęczenie i ból mięśni, było istotnie statystycznie wyższe u osób, które zostały zaszczepione RSVpreF w porównaniu do osób z grupy braku szczepienia/placebo. Zdarzenia te miały nasilenie łagodne lub umiarkowane.

Przedstawione wyniki skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF wskazują, że powinna być ona stosowana w zakresie profilaktyki u osób starszych (od 60. roku życia) w celu czynnego uodparniania przeciw chorobom dolnych dróg oddechowych wywoływanym przez RSV. Na chwilę obecną w Polsce jedyną refundowaną formą profilaktyki przeciwko zakażeniom wirusem RS jest paliwizumab (Synagis®), ciało monoklonalne stosowane w ramach programu lekowego B.40, który obejmuje wyłącznie populację dzieci. Z kolei w przypadku osób w wieku od 60. roku życia nie ma obecnie refundowanej szczepionki, którą można byłoby stosować jako środek profilaktyczny w celu zmniejszenia ryzyka zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołanego RSV.

8 Aneks

8.1 Strategia wyszukiwania badań pierwotnych i wtórnych

Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF w czynnym uodparnianiu osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV w bazie Medline (PubMed) na dzień 16.04.2024.

1.	respiratory syncytial virus vaccin*[Supplementary Concept]	987
2.	respiratory syncytial virus vaccin*[Text Word]	1 119
3.	bivalent respiratory syncytial virus vaccin*[Text Word]	24
4.	RSV vaccin*[Text Word]	991
5.	respiratory syncytial virus prefusion f vaccin*[Text Word]	11
6.	RSVpreF vaccin*[Text Word]	15
7.	Abrysvo[Text Word]	18
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	1 610
9.	aged[MeSH Terms]	3 490 834
10.	adult*[MeSH Terms]	8 038 073
11.	aged[Text Word]	6 039 494
12.	adult*[Text Word]	6 570 050
13.	elderly[Text Word]	315 897
14.	elderlies[Text Word]	466
15.	older adult*[Text Word]	132 164
16.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	9 161 830
17.	#8 AND #16	608

Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF w czynnym uodparnianiu osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV w bazie Embase na dzień 16.04.2024.

1.	'respiratory syncytial virus vaccin*/exp	2 173
2.	'respiratory syncytial virus vaccin*':ab,ti	262
3.	'bivalent respiratory syncytial virus vaccin*':ab,ti	0
4.	'rsv vaccin*':ab,ti	1 138
5.	'respiratory syncytial virus prefusion f vaccin*':ab,ti	6
6.	'rsvpref vaccin*':ab,ti	15
7.	'abrysvo':ab,ti	15
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	2 560
9.	'aged'/exp	3 936 043
10.	'adult*/exp	10 881 813
11.	'aged':ab,ti	1 049 115
12.	'adult*':ab,ti	2 182 705
13.	'elderly':ab,ti	422 300
14.	'elderlies':ab,ti	830
15.	'older adult*':ab,ti	159 287
16.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	12 536 888

17.	#8 AND #16 AND [embase]/lim	804
-----	-----------------------------	-----

Tab. 24. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF w czynnym uodparnianiu osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV w bazie Cochrane na dzień 16.04.2024.

1.	MeSH descriptor: [respiratory syncytial virus vaccines] explode all trees	85
2.	('respiratory syncytial virus vaccin*'):ab,ti,kw	409
3.	bivalent respiratory syncytial virus vaccin*':ab,ti,kw	14
4.	rsv vaccin*':ab,ti,kw	388
5.	respiratory syncytial virus prefusion f vaccin*':ab,ti,kw	82
6.	rsvpref vaccin*':ab,ti,kw	27
7.	abrysvo':ab,ti,kw	0
8.	#1 OR #2 OR #3 OR #4 OR #5 OR #6 OR #7	454
9.	MeSH descriptor: [Aged] explode all trees	274 229
10.	MeSH descriptor: [Adult] explode all trees	613 547
11.	aged':ab,ti,kw	647 478
12.	adult*':ab,ti,kw	867 573
13.	elderly':ab,ti,kw	60 719
14.	elderlies':ab,ti,kw	107
15.	older adult*':ab,ti,kw	41 464
16.	#9 OR #10 OR #11 OR #12 OR #13 OR #14 OR #15	1 098 670
17.	#8 AND #16	293

8.2 Kryteria Cook'a

Tab. 25. Kryteria Cook'a (Cook 1997).

Kryteria Cook'a	Tak/Nie
Sprecyzowane pytanie badawcze:	Tak
Przedstawienie zastosowanej strategii wyszukiwania:	Tak
Predefiniowane kryteria włączania i wykluczania dla badań klinicznych:	Nie
Krytyczna ocena wiarygodności badań klinicznych włączonych do analizy:	Nie
Ilościowa i/lub jakościowa synteza wyników badań:	Tak
Podsumowanie (ocena systematyczności przeglądu, konieczne spełnienie co najmniej 4 spośród 5 wskazanych powyżej kryteriów)	3/5

8.3 Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane

Tab. 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.

Bada- nie	Randomiza- cja	Ukrycie kodu rando- mizacji	Zaślepie- nie bada- czy i pa- cjentów	Zaślepie- nie oceny efektów	Niekom- pletne dane zaadreso- wane	Selektywne raportowa- nie	Inne źródła błę- dów

Legenda (Cochrane Handbook):

- Randomizacja
 - właściwa - niskie ryzyko błędu systematycznego;
 - niewłaściwa - wysokie ryzyko błędu systematycznego;
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego.
- Ukrycie kodu randomizacji
 - poprawne - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niepoprawne - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie badaczy i pacjentów
 - badanie opisane jako zaślepienie lub badanie niezaślepienie, jednak brak zaślepienia nie ma wpływu na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - badanie opisane jako niezaślepienie; brak zaślepienia może mieć wpływ na wyniki - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat zaślepienia - nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Zaślepienie oceny efektów
 - opisane i właściwe - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak lub niewłaściwe - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych - nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Niekompletne dane zaadresowane
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $\leq 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów zbilansowane pomiędzy grupami - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - różnica w odsetku pacjentów utraconych z obserwacji między grupami $> 10\%$, przyczyny wykluczenia pacjentów niezbilansowane pomiędzy grupami - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - brak danych na temat pacjentów, którzy nie ukończyli badania - nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Selektywne raportowanie
 - opis wyników dla wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - brak opisu wyników dla części lub wszystkich punktów końcowych założonych w badaniu, niekompletny opis - wysokie ryzyko błędu systematycznego
 - niewystarczające dane dla określenia, czy ryzyko błędu jest wysokie czy niskie - nieznanne ryzyko błędu systematycznego
- Ogólna jakość
 - niskie ryzyko błędu systematycznego dla wszystkich kluczowych domen - potencjalny błąd z małym prawdopodobieństwem w poważny sposób wpłynie na wyniki - niskie ryzyko błędu systematycznego
 - niejasne ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który poddaje w wątpliwość wyniki - nieznanne ryzyko błędu
 - wysokie ryzyko błędu dla jednej lub więcej kluczowych domen - potencjalny błąd, który w poważny sposób osłabia pewność wyników - wysokie ryzyko błędu

8.4 Zestawienie odrzuconych badań wtórnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
Aljabali 2023	Aljabali A, Obeid M, El-Tanani M, et al. Respiratory syncytial virus: an overview, <i>Elsevier</i> , 2023	abstrakt konferencyjny/artykuł przeglądowy
Bouzid 2023	Bouzid D, Visseaux B, Ferre V, et al. Respiratory syncytial virus in adults with comorbidities: an update on epidemiology, vaccines, and treatments, <i>Elsevier</i> , 2023	abstrakt konferencyjny/artykuł przeglądowy
Falsey 2008	Falsey A, Walsh E, Capellan J, et al. Comparison of the Safety and Immunogenicity of 2 Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccines— Nonadjuvanted Vaccine or Vaccine Adjuvanted with Alum—Given Concomitantly with Influenza Vaccine to High-Risk Elderly Individuals, <i>The Journal of Infectious Diseases</i> , 2008	niewłaściwa interwencja
Lee 2023	Lee C, Khan S, Vishal F, et al. Respiratory Syncytial Virus Prevention: A New Era of Vaccines, <i>Cureus</i> , 2023	artykuł przeglądowy
Lora 2023	Lora D, Garcia-Reyne A, Lalueza A, et al. Characteristics of clinical trials of influenza and respiratory syncytial virus registered in ClinicalTrials.gov between 2014 and 2021, <i>Public Health</i> , 2023	brak wyników dla szczepionki RSVpreF
McLaughlin 2022	McLaughlin J, Khan F, Begier E, et al. Rates of Medically-Attended RSV among US Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis, 2023	abstrakt konferencyjny
McLaughlin 2022a	McLaughlin J, Khan F, Begier E, et al. Rates of Medically Attended RSV Among US Adults: A Systematic Review and Meta-analysis, <i>Infectious Disease Society of America</i> , 2023	niewłaściwa interwencja
Shan 2021	Shan J, Britton P, King C, et al. The immunogenicity and safety of respiratory syncytial virus vaccines in development: A systematic review, <i>Influenza Other Respi Viruses</i> , 2021	niewłaściwa populacja
Topalidou 2023	Topalidou X, Kalergis A, Papazisis G, Respiratory Syncytial Virus Vaccines: A Review of the Candidates and the Approved Vaccines, <i>Pathogens</i> , 2023	artykuł przeglądowy

8.5 Zestawienie zakwalifikowanych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja
RENOIR (Walsh 2023)	Walsh E, Marc P, Zareba A, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults, <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2023
Fukushima 2023	Fukushima Y, Cardona JF, Zareba A, et al. 1632. Bivalent RSV Prefusion F-Based Subunit Vaccine Generates High Neutralizing Titers in Older Adults. <i>Open Forum Infect Dis.</i> 2023

8.6 Zestawienie odrzuconych badań pierwotnych

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
AReSVI-006 (Papi 2023)	Papi A, Langley J, Lee D, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults, <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2023	niewłaściwa interwencja
Athan 2023	Athan E, Baber J, Quan K, et al. Safety and Immunogenicity of Bivalent RSVpreF Vaccine Coadministered with Seasonal Inactivated Influenza Vaccine in Older Adults. <i>Clin Infect Dis.</i> 2023	niewłaściwa interwencja
Baber 2022	Baber J, Arya M, Moodley Y, et al. A Phase 1/2 Study of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine With and Without Adjuvant in Healthy Older Adults, <i>The Journal of Infectious Diseases</i> , 2022	niewłaściwa interwencja
Chandler 2022	Chandler R, Montenegro N, Llorach C, et al. Immunogenicity, reactogenicity and safety of a Respiratory Syncytial Virus prefusion F (RSVPreF3) candidate vaccine co-administered with the seasonal quadrivalent influenza vaccine in older adults, poster 2022	niewłaściwa interwencja
Chen 2023	Chen G, Goswami J, Wilson E, et al. Safety and efficacy of a respiratory syncytialvirus vaccine (mRNA-1345), against spectrum of symptomatic disease in adults aged ≥ 60 years, <i>Swiss Med. Wkly</i> , 2023	niewłaściwa interwencja
Comeaux 2023	Comeaux C, Bart S, Bastian A, et al. Safety, Immunogenicity, and Regimen Selection of Ad26.RSV.preF-Based Vaccine Combinations: A Randomized, Double-blind, Placebo-Controlled, Phase 1/2a Study, <i>The Journal of Infectious Diseases</i> , 2023	niewłaściwa interwencja
CYPRESS (Falsey 2023)	Falsey A, Williams K, Gymnopolou, et al. Efficacy and Safety of an Ad26.RSV.preF-RSV preF Protein Vaccine in Older Adults, <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2023	niewłaściwa interwencja
De Vincenzo 2019	De Vincenzo J, Gymnopolous E, Paeppe E, et al. A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled Study to Evaluate the Efficacy of a Single Immunization of Ad26.RSV.preF against RSV Infection in a Viral Challenge Model in Healthy Adults, <i>Oral Abstracts</i> , 2019	niewłaściwa interwencja
Falsey 1996	Falsey A, Walsh E, Safety and respiratory immunogenicity of a syncytial virus subunit vaccine (PFP-2) in ambulatory adults over age 60, <i>Elsevier</i> , 1996	abstrakt konferencyjny
Falsey 2021	Falsey A, Williams K, Gymnopolou E, et al. Efficacy and Immunogenicity of an Ad26.RSV.preF-based Vaccine in the Prevention of RT-PCR-confirmed RSV-mediated Lower Respiratory Tract Disease in Adults Aged ≥ 65 Years: A Randomized, Placebo-controlled, Phase 2b Study, <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 2021	niewłaściwa interwencja
Falsey 2022	Falsey A, Walsh E, Scott D, et al. Phase 1/2 Randomized Study of the Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a	badanie I/II fazy (poglądowe wyniki umieszczone

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine in Adults With Concomitant Inactivated Influenza Vaccine, <i>The Journal of Infectious Diseases</i> , 2022	w rozdziale 6.3.1 w dyskusji)
Ison 2022	Ison M, Papi A, Langley J, et al. Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Candidate Vaccine (RSVPreF3 OA) is Efficacious in Adults \geq 60 Years of Age (YOA), <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 2022	niewłaściwa interwencja
Ison 2023	Ison M, Papi A, Langley J, et al. A Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Candidate Vaccine (RSVPreF3-OA) is Efficacious in Adults \geq 60 Years of Age (YOA), <i>Diabetologie und Stoffwechsel</i> , 2023	niewłaściwa interwencja
Ison 2023a	Ison M, Papi A, Langley J, et al. A Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Candidate Vaccine (RSVPreF3 OA) is Efficacious in Adults \geq 60 Years of Age (YOA), <i>Pneumologie</i> , 2023	niewłaściwa interwencja
Langley 2018	Langley J, MacDonald L, Weir G, et al. A Respiratory Syncytial Virus Vaccine Based on the Small Hydrophobic Protein Ectodomain Presented With a Novel Lipid-Based Formulation Is Highly Immunogenic and Safe in Adults: A First-in-Humans Study, <i>The Journal of Infectious Diseases</i> , 2018	niewłaściwa interwencja
Leroux-Roels 2023	Leroux-Roels I, Davis M, Steenackers K, et al. Safety and Immunogenicity of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F (RSVPreF3) Candidate Vaccine in Older Adults: Phase 1/2 Randomized Clinical Trial, <i>The Journal of Infectious Diseases</i> , 2023	niewłaściwa interwencja
Leroux-Roels 2023a	Leroux-Roels I, Van Ranst M, Vandermeulen C, et al. Safety and Immunogenicity of a Revaccination With a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine in Older Adults: A Phase 2b Study, <i>The Journal of Infectious Diseases</i> , 2023	niewłaściwa interwencja
Marc 2023	Marc GP, Walsh EE, DeHaan EN, et al. 1630. Clinical Profile of Acute Respiratory Illness (ARI) Events in the Phase 3 Trial The RSV Vaccine Efficacy Study in Older Adults Immunized against RSV Disease (RENOIR). <i>Open Forum Infect Dis.</i> 2023	abstrakt konferencyjny zakwalifikowanego badania RENOIR
Molnar 2023	Molnar D, Verelst F, Curran D, et al. EPH45 Assessing the Public Health Impact of the Adjuvanted Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Among Older Adults in the United States (US), <i>Value Health</i> , 2023	abstrakt konferencyjny
Nussbaum 2023	Nussbaum J, Cao X, Raikar R, et al. Evaluation of a stabilized RSV pre-fusion F mRNA vaccine: Preclinical studies and Phase 1 clinical testing in healthy adults, <i>Elsevier</i> , 2023	niewłaściwa interwencja
Qiu 2022	Qiu X, Xu S, Lu Y, et al. Development of mRNA vaccines against respiratory syncytial virus (RSV), <i>Elsevier</i> , 2022	niewłaściwa interwencja
Schmoele-Thoma 2019	Schmoele-Thoma B, Falsey A, Walsh E, et al. Phase 1/2, First-in-Human Study of the Safety, Tolerability, and Immunogenicity of an RSV Prefusion F-Based Subunit Vaccine Candidate, <i>Vaccines: Influenza</i> , 2019	abstrakt konferencyjny
Schwarz 2022	Schwarz T, Hwang S-J, Ylisastigui P, et al. A Candidate Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Investigational Vaccine (RSVPreF3 OA) Is Immunogenic when Administered in Adults \geq 60 Years of Age: Results at 6 Months after Vaccination, <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 2022	abstrakt konferencyjny
Schwarz 2023	Schwarz T, Hwang S-J, Ylisastigui P, et al. A Candidate Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Investigational Vaccine (RSVPreF3 OA) Is Immunogenic when Administered in Adults \geq 60 Years of Age: Results at 6 Months after Vaccination, <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 2023	abstrakt konferencyjny
Shinde 2019	Shinde V, Cho I, Thomas N, et al. Post-Hoc Analyses of a Phase 2 and Phase 3 Efficacy Trial of an Unadjuvanted Respiratory Syncytial Virus (RSV) F-Glycoprotein Vaccine in	abstrakt konferencyjny

Kod badania	Referencja	Powód odrzucenia
	Older Adults in the US: A Consistent Signal of Efficacy Against Hospitalizations for Acute Exacerbation of COPD (AECOPD), <i>Am J Respir Crit Care Med</i> , 2019	
Walsh 2022	Walsh E, Polack F, Zareba A, et al. Efficacy And Safety Of Bivalent Respiratory Syncytial Virus (RSVpref) Vaccine In Older Adults, <i>Open Forum Infectious Diseases</i> , 2022	abstrakt konferencyjny zakwalifikowanego badania RENOIR
Walsh 2022a	Walsh E, Falsey A, Scott D, et al. A Randomized Phase 1/2 Study of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine, <i>The Journal of Infectious Diseases</i> , 2022	niewłaściwa populacja
Walsh 2023a	Walsh EE, Ilangovan K, Zareba A, et al. 1634. Respiratory Syncytial Virus-Associated Health Care Utilization in the Pivotal Phase 3 Trial RSV Vaccine Efficacy Study In Older Adults Immunized Against RSV Disease (RENOIR). <i>Open Forum Infect Dis.</i> 2023	abstrakt konferencyjny zakwalifikowanego badania RENOIR
Walsh 2023a	Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. <i>N Engl J Med.</i> 2023 Apr 20;388(16):1465-1477. doi: 10.1056/NEJMoa2213836. Epub 2023	artykuł przeglądowy podsumowujący badanie RENOIR (1 sezon zakażeń RSV)
Walsh 2024	Walsh EE, Falsey AR, Zareba AM, et al. Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccination: Antibody Persistence and Re-vaccination. <i>J Infect Dis.</i> 2024	niewłaściwa interwencja
Williams 2023	Williams K, Bastian A, Feldman R, et al. Phase 1 Safety and Immunogenicity Study of a Respiratory Syncytial Virus Vaccine With an Adenovirus 26 Vector Encoding Prefusion F (Ad26.RSV.pref) in Adults Aged ≥60 Years, <i>The Journal of Infectious Diseases</i> , 2023	niewłaściwa interwencja
Yu 2020	Yu J, Powers J, Vallo D, et al. Evaluation of Efficacy Endpoints for a Phase IIb Study of a Respiratory Syncytial Virus Vaccine in Older Adults Using Patient-Reported Outcomes With Laboratory Confirmation, <i>Elsevier</i> , 2020	niewłaściwa interwencja

8.7 Zgodność analizy z minimalnymi wymaganiami dla analizy klinicznej

Wymaganie	Rozdział/Tabela
§ 2. Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Data wyszukiwania publikacji pierwotnych: 16.04.2024.
§ 4.1 Analiza kliniczna zawiera:	
opis problemu zdrowotnego	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
opis technologii opcjonalnych	Zawarte w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
przegląd systematyczny badań pierwotnych	Rozdział 4.2
kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu	Rozdział 3.2
wskazanie opublikowanych przeglądów systematycznych	Rozdział 4.1
§ 4.2 Przegląd spełnia następujące kryteria:	
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. a, z populacją docelową wskazaną we wniosku	Rozdział 4.2.1, 4.2.1.4
zgodność kryterium, o którym mowa w ust. 1 pkt 4 lit. b, z charakterystyką wnioskowanej technologii.	Rozdział 4.2.1.4
§ 4.3 Przegląd zawiera:	
porównanie z refundowanymi technologiami opcjonalnymi, a w przypadku braku refundowanych technologii opcjonalnych - z innymi technologiami opcjonalnymi	Dobór komparatorów opisany w Analizie problemu decyzyjnego (APD)
wskazanie wszystkich badań spełniających kryteria, o których mowa w ust. 1 pkt 4	Rozdział 4.2 i Aneks 8.5
opis kwerend przeprowadzonych w bazach bibliograficznych	Aneks 8.1
opis procesu selekcji badań (...) w postaci diagramu	Rozdział 4.2
charakterystykę każdego z badań włączonych do przeglądu (...)	Rozdział 4.2.1
zestawienie wyników uzyskanych w każdym z badań, w zakresie zgodnym z kryteriami, o których mowa w ust. 1 pkt 4 lit. c, w postaci tabelarycznej	Rozdział 4.3, 4.4
informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne, aktualne na dzień złożenia wniosku (...)	Rozdział 4.6
§ 4.4 Jeżeli nie istnieje ani jedna technologia opcjonalna, analiza kliniczna zawiera porównanie z naturalnym przebiegiem choroby, odpowiednio dla danego stanu klinicznego we wnioskowanym wskazaniu.	Nie dotyczy

Spis rycin

Ryc. 1. Schemat kolejnych etapów wyszukiwania i selekcji badań pierwotnych włączonych do opracowania (PRISMA).	19
Ryc. 2. Choroba dolnych dróg oddechowych związana z wirusem RS z przynajmniej 2 objawami, oceniana w populacji określonej jako <i>evaluable efficacy population</i> (Walsh 2023).	32
Ryc. 3. Pacjenci z populacji <i>evaluable efficacy population</i> z ≥ 2 objawami chorobowymi zaobserwowanymi w 1 sezonie epidemicznym RSV w trakcie badania RENOIR (Walsh 2023).	32
Ryc. 4. Skumulowana liczba przypadków zachorowań dolnych dróg oddechowych związana z wirusem RS z przynajmniej 3 objawami, oceniana w populacji określonej jako <i>evaluable efficacy population</i> (Walsh 2023).	34
Ryc. 5. Pacjenci z populacji <i>evaluable efficacy population</i> z ≥ 3 objawami chorobowymi zaobserwowanymi w 1 sezonie epidemicznym RSV w trakcie badania RENOIR (Walsh 2023).	35
Ryc. 6. Ciężka choroba dolnych dróg oddechowych związana z wirusem RS, oceniana w populacji określonej jako <i>evaluable efficacy population</i> (Walsh 2023).	37
Ryc. 7. Reakcje miejscowe wraz z ich częstością występowania oraz stopniem ciężkości do 7 dni od zaszczepienia w grupie <i>e-diary subset safety population</i> (Walsh 2023).	43
Ryc. 8. Zdarzenia ogólnoustrojowe wraz ich częstością oraz stopniem ciężkości do 7 dni od zaszczepienia w grupie <i>e-diary subset safety population</i> (Walsh 2023).	44
Ryc. 9. Średnie miano geometryczne neutralizujące RSV przed i 1 miesiąc po szczepieniu oraz analiza podgrup (Fukushima 2023).	45
Ryc. 10. Liczba osób zgłaszających działanie niepożądane w zależności od wieku i płci, od września 2023 do kwietnia 2024 (źródło: EudraVigilance; data dostępu: 16.04.2024 r.)	46
Ryc. 11. Rodzaj działań niepożądanych w zależności od wieku (źródło: EudraVigilance; data dostępu: 16.04.2024 r.).	48

Spis tabel

Tab. 1. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	11
Tab. 2. Kryteria selekcji badań do przeglądu systematycznego.	13
Tab. 3. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii wg Wytycznych Przeprowadzenia Oceny Technologii Medycznych (AOTMiT 2016).	15
Tab. 4. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF biwalentnej, rekombinowanej RSVpreF (Abrysvo®) przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu u osób w wieku ≥ 60 lat.	21
Tab. 5. Charakterystyka badań pierwotnych włączonych do przeglądu systematycznego skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF biwalentnej, rekombinowanej RSVpreF (Abrysvo®) przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu u osób w wieku ≥ 60 lat – cd.	21
Tab. 6. Opisowa ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego włączonego do analizy.	23
Tab. 7. Podsumowanie wyników oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane dla randomizowanego badania klinicznego włączonych do analizy.	24
Tab. 8. Porównanie kryteriów włączenia i wykluczenia z badania RENOIR zakwalifikowanego do analizy.	26
Tab. 9. Charakterystyka pacjentów z badania klinicznego RENOIR włączonego do opracowania (Walsh 2023) ^a	27
Tab. 10. Odsetek pacjentów, którzy nie ukończyli leczenia w randomizowanym badaniu klinicznym (RENOIR), zakwalifikowanym do analizy (Walsh 2023).	28
Tab. 11. Zestawienie punktów końcowych badania klinicznego włączonego do analizy.	29
Tab. 12. Porównanie skuteczności szczepionki RSVpreF z placebo w zapobieganiu RSV-LRTI z ≥ 2 objawami z badania RENOIR.	31
Tab. 13. Porównanie skuteczności szczepionki RSVpreF z placebo w zapobieganiu RSV-LRTI, z ≥ 3 objawami z badania RENOIR.	33
Tab. 14. Porównanie skuteczności szczepionki RSVpreF z placebo w zapobieganiu pierwszemu epizodowi RSV-ARI z badania RENOIR ^d	36
Tab. 15. Porównanie bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF z placebo: ogólne AE.	38
Tab. 16. Porównanie bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF z placebo: szczegółowe AE ^a . ..	40
Tab. 17. Reakcje miejscowe występujące do 7 dni po szczepieniu u osób z populacji <i>e-diary subset safety population</i> ^a	42
Tab. 18. Zdarzenia ogólnoustrojowe występujące do 7 dni po szczepieniu u osób z populacji <i>e-diary subset safety population</i> ^a	44
Tab. 19. Liczba osób zgłaszających działanie niepożądane w zależności od płci i wieku (źródło: EudraVigilance; data dostępu: 16.04.2024 r.).	46
Tab. 20. Reakcje miejscowe i zdarzenia ogólnoustrojowe odnotowane do 14 dni po szczepieniu podczas fazy 1 (<i>sentinel cohort</i>) i fazy 2 (<i>expanded cohort</i>) w badaniu Falsey 2022.	57
Tab. 21. Porównanie bezpieczeństwa RSVpreF z placebo w populacji fazy II badania Falsey 2022 (<i>expanded cohort</i>): AE, powiązane ze szczepionką RSVpreF AE, SAE, MAE.	58

Tab. 22. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF w czynnym uodparnianiu osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV w bazie Medline (PubMed) na dzień 16.04.2024.	62
Tab. 23. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF w czynnym uodparnianiu osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV w bazie Embase na dzień 16.04.2024.	62
Tab. 24. Strategia wyszukiwania badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF w czynnym uodparnianiu osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV w bazie Cochrane na dzień 16.04.2024.	63
Tab. 25. Kryteria Cook'a (Cook 1997).	63
Tab. 26. Ocena ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane.	63

Bibliografia

- Abrysvo® EPAR: Assessment Report 2023** European Medicines Agency. EMA/351226/2023, Committee for Medicinal Products for Human Use (CHMP). Assessment Report Abrysvo. 20.07.2023
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, Warszawa. sierpień 2016
- APD** [redacted]. Abrysvo® w czynnym uodparnianiu osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez wirusa RSV. Analiza problemu decyzyjnego. Warszawa, 2024
- ChPL Abrysvo®** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/abrysvo-epar-product-information_pl.pdf data dostępu: 06.05.2024
- ClinicalTrials.gov: NCT05035212** Study to Evaluate the Efficacy, Immunogenicity, and Safety of RSVpreF in Adults. (RENOIR) <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05035212?cond=RSV&intr=rsvpref&rank=4> data dostępu: 06.05.2024
- Cochrane Handbook** Narzędzie Cochrane Collaboration służące do oceny ryzyka błędu systematycznego. Podręcznik Cochrane <http://handbook.cochrane.org/>, rozdział 8.5, dostęp: 06.05.2024
- Cook 1997** Cook DJ, Greengold NL, Ellrodt AG, Weingarten SR. The Relation between Systematic Reviews and Practice Guidelines. *Ann Intern Med* 1997;127:210-6.
- EMA** <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/abrysvo> data dostępu: 06.05.2024
- EudraVigilance** https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fshared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+344217281 data dostępu: 16.04.2024
- Falsey 2022** Falsey A, Walsh E, Scott D, et al. Phase 1/2 Randomized Study of the Immunogenicity, Safety, and Tolerability of a Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Vaccine in Adults With Concomitant Inactivated Influenza Vaccine. *The Journal of Infectious Diseases*, 2022; 225:2056-66. <https://doi.org/10.1093/infdis/jiab611>
- FDA** <https://www.fda.gov/search?s=abrysvo> data dostępu: 16.04.2024
- FDA - Regulatory Action 2023** September 12, 2023 Summary Basis for Regulatory Action - ABRYSVO <https://www.fda.gov/media/172126/download> data dostępu: 16.04.2024
- Fukushima 2023** Fukushima Y, Cardona JF, Zareba A, et al. 1632. Bivalent RSV Prefusion F-Based Subunit Vaccine Generates High Neutralizing Titers in Older Adults. *Open Forum Infect Dis*. 2023 doi: 10.1093/ofid/ofad500.1466.
- PRISMA** Liberati A, Altman DG, Tetzlaff J, et al. The PRISMA statement for reporting systematic reviews and meta-analyses of studies that evaluate health care interventions: explanation and elaboration. *PLoS Med*. 2009 Jul 21;6(7):e1000100.
- Rozporządzenie MZ 2021** Rozporządzenie z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu.
- Topalidou 2023** Topalidou X, Kalergis A, Papazisis G. Respiratory Syncytial Virus Vaccines: A Review of the Candidates and the Approved Vaccines. *Pathogens* 2023, 12, 1259. <https://doi.org/10.3390/pathogens12101259>

VAERS <https://wonder.cdc.gov/controller/datarequest/D8;jsessionid=3AC233301FA4984A885084C07E28> data dostępu: 16.04.2024

VigiAccess <https://www.vigiaccess.org/> data dostępu: 16.04.2024

Walsh 2023/ RE-NOIR Walsh E, Marc P, Zareba A, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Pre-fusion F Vaccine in Older Adults, *The New England Journal of Medicine*, 2023; 388:1465-1477. DOI: 10.1056/NEJMoa2213836