

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

Analiza problemu decyzyjnego

Warszawa, 2024

Autorzy

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

Wkład pracy

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

[REDACTED]: poszukiwanie i analiza danych epidemiologicznych

[REDACTED]: poszukiwanie i analiza danych epidemiologicznych

[REDACTED]: analiza problemu decyzyjnego, kontrola wszystkich etapów

[REDACTED]: kontrola wszystkich etapów

Konflikt interesów

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

Dane kontaktowe

HealthQuest spółka z ograniczoną odpowiedzialnością

ul. Mickiewicza 63

01-625 Warszawa

tel./fax +48 22 468 05 34

kontakt@healthquest.pl

<http://www.healthquest.pl>

Zamawiający

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B

02-092 Warszawa

tel.: +48 22 335 61 00

fax: +48 22 335 61 11

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

Spis treści

Spis treści.....	2
Skróty i akronimy	4
Streszczenie	6
1 Cel analizy.....	9
2 Problem zdrowotny	10
2.1 Definicja problemu zdrowotnego	10
2.1.1 Etiologia i patogenezę	10
2.1.2 Rozpoznanie	11
2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania	12
2.1.3.1 Zapalenie płuc.....	12
2.1.3.2 Ostre zapalenie oskrzeli	13
2.1.3.3 Przewlekła obturacyjna choroba płuc.....	13
2.1.3.4 Astma	13
2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą.....	13
2.1.4.1 Zapadalność	13
2.1.4.1.1 Niedoszacowanie zapadalności	23
2.1.4.1.2 Porównanie z grypą	24
2.1.4.2 Śmiertelność	26
2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne w chorobach wywołanych przez RSV	28
2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące szczepień	30
2.2 Wybór populacji docelowej.....	34
3 Interwencja - Abrysvo®.....	35
3.1 Charakterystyka interwencji.....	35
3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji.....	36
3.1.2 Działania niepożądane	36
3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii	37
3.1.4 Kompetencje personelu.....	37
3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach	38
3.2.1 Wnioskowane warunki refundacji szczepionki Abrysvo®.....	38
3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla szczepionki Abrysvo®	38
3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT	39
3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych	48
3.2.5 Refundowane technologie medyczne	49
4 Komparator	50
4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora	50
5 Efekty zdrowotne	51

6	Rodzaj i jakość dowodów	52
7	Podsumowanie	54
	Spis rycin	55
	Spis tabel	56
	Piśmiennictwo	57

Skróty i akronimy

ACIP	<i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza problemu decyzyjnego
CCT	Kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (ang. <i>Clinical Controlled Trial</i>)
CDC	<i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
CHB	Cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka produktu leczniczego
CZN	Cena zbytu netto
ECMO	Pozauustrojowa oksygenacja przezbłonowa (ang. <i>Ectra Corporeal Membrane Oxygenation</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
EURD	Wykaz unijnych dat referencyjnych (ang. <i>The European Union reference dates</i>)
FDA	Agencja żywności i leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
HARTI	<i>Hospitalized Acute Respiratory Tract Infection</i>
HAS	<i>Haute Autorité de Santé</i>
HPIV	Ludzki wirus paragrypy (ang. <i>Human Parainfluenza Viruses</i>)
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>Health Technology Assessment</i>)
ICD-10	Międzynarodowa Klasyfikacja Chorób ICD-10 (ang. <i>International Statistical Classification of Diseases and Related Health Problems</i>)
ILI	Choroby grypopodobne (ang. <i>influenza-like illness</i>)
JGP	Jednorodne Grupy Pacjentów
LABA	Długo działające β 2-mimetyki-mimetyki (ang. <i>long acting beta agonists</i>)
LRTD	Choroby dolnych dróg oddechowych (ang. <i>lower respiratory tract disease</i>)
MP	Medycyna Praktyczna
n	Liczba pacjentów, u których wystąpił punkt końcowy
N	Liczba pacjentów w grupie
NACI	<i>National Advisory Committee on Immunization</i>
NCDHHS	<i>The North Carolina Department of Health and Human Services</i>
NEP	<i>Neumoexperts Prevention Group</i>
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	<i>National Institute for Health and Care Excellence</i>
ORF	Otwarta ramka odczytu (ang. <i>Open reading frame</i>)
PICO	Populacja, interwencja, komparator, efekt zdrowotny, badania (ang. <i>Population, Intervention, Comparison, Outcome, Study</i>)
PL	Program lekowy
PO	Poziom odpłatności
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
POZ	Podstawowa opieka zdrowotna
pRCT	Pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (ang. <i>Pragmatic Randomized Controlled Trial</i>)
PSO	Program Szczepień Ochronnych

PSURs	Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. <i>Periodic safety update reports</i>)
PTMR	Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej
PTW	Polskie Towarzystwo Wakcynologii
PZH	Państwowy Zakład Higieny
PZP	Pozaszpitalne zapalenie płuc
RCT	Randomizowane kontrolowane badanie kliniczne (ang. <i>randomized controlled trial</i>)
RSV/ wirus RS	Syncytialny wirus oddechowy (ang. <i>respiratory syncytial virus</i>)
RSV-NET	<i>The Respiratory Syncytial Virus Hospitalization Surveillance Network</i>
SABA	Krótko działające β 2-mimetyki-mimetyki (ang. <i>short acting beta agonists</i>)
SD	Odchylenie standardowe (ang. <i>standard deviation</i>)
UCZ	Urzędowa cena zbytu
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
WLF	Wysokość limitu finansowania

Streszczenie

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych szczepionki przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV/wirus RS) (biwalentna, rekombinowana) - RSVpreF (Abrysvo®), w czynnym uodparnianiu osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez ten wirus.

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

Wirus RS może zaatakować każdego. **Jedną z grup osób, które są szczególnie narażone na zakażenie wirusem RS są osoby starsze po 60. roku życia**, u których z racji wieku, układ odpornościowy jest osłabiony, przez co organizm staje się bardziej podatny na zakażenia i powikłania. Zakażenie RSV u młodych, zdrowych osób jest zazwyczaj krótkotrwałe, jednak w przypadku osób po 60. roku życia może okazać się bardzo poważne w skutkach. Wśród seniorów choroba ta zagraża szczególnie tym, którzy zmagają się z chorobami współistniejącymi, takimi jak: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), niewydolność serca, cukrzyca.

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

Typowe objawy zakażenia wirusem RS u większości dzieci starszych i dorosłych obejmują łagodne dolegliwości, które przypominają przeziębienie. U osób z RSV występują zazwyczaj symptomy zakażenia górnych dróg oddechowych, takie jak katar, kaszel, stan zapalny gardła, gorączka i utrata apetytu. Niemniej jednak, u niektórych starszych dorosłych pacjentów, w wyniku zakażenia RSV może dojść do poważniejszych komplikacji, takich jak ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc lub nasilenie istniejących już schorzeń, takich jak astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz zastoinowa niewydolność serca.

Epidemiologia zakażeń wirusem RS

Aktywny nadzór nad potwierdzonymi laboratoryjnie przypadkami hospitalizacji wywołanych przez zakażenie wirusem RS prowadzi amerykańska baza danych RSV-NET. W sezonie epidemicznym 2022/2023 (od października 2022 do września 2023) szczyt hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV przypadł na grudzień 2022 roku. Miesięczny odsetek hospitalizacji wśród pacjentów w wieku 65-74 lat wyniósł w tym miesiącu 12,0/100 tys., w wieku 75-84 lat - 23,2/100 tys., a w grupie 85 lat i powyżej 47,7/100 tys. Odsetek hospitalizacji w następnych miesiącach malał, a ich wzrost zaobserwowano we wrześniu 2023. Obecnie trwa sezon epidemiczny 2023/2024. Do dnia 6 maja 2024 roku najwięcej przypadków hospitalizacji wywołanej przez zakażenie wirusem RS zaobserwowano w grudniu 2023 (odpowiednio: 21,6/100 tys. w wieku 65-74 lat, 40,5/100 tys. w wieku 75-84 lat, 88,8/100 tys. w wieku 85 lat i powyżej). W następnych miesiącach liczba hospitalizacji malała.

W publikacji Sharp 2021 dokonano oceny częstości hospitalizacji pacjentów z powodu schorzeń układu oddechowego przypisywanych RSV w Anglii. Oszacowano że wirus RS jest trzecim najczęstszym patogenem powodującym przyjęcia do szpitala z powodu chorób układu oddechowego pacjentów w wieku 75 lat i starszych oraz czwartym u pacjentów w wieku od 65 lat do 74 lat. Z kolei w publikacji Li 2023 stwierdzono, że liczba hospitalizacji z powodu zakażenia RSV wśród osób powyżej 65. roku życia jest niedoszacowana i w rzeczywistości jest 2,2 razy większa.

W Polsce od 25 lutego 2023 roku wprowadzono obowiązkową rejestrację zakażeń wywołanych przez RSV. Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny udostępnia dwutygodniowe

meldunki dotyczące zachorowań na choroby zakaźne, w tym zakażenia RSV. Dostępne dane są z okresu marzec 2023 roku - kwiecień 2024 roku. Gwałtowny wzrost zarejestrowanych przypadków zaobserwowano od grudnia 2023 roku. **Najwięcej nowych przypadków odnotowano między 15 stycznia 2024 a 31 stycznia 2024 (ogółem: 11 493). Do dnia 30 kwietnia 2024 łącznie od 1 stycznia 2024 roku odnotowano ogółem 37 342 przypadków zakażenia RSV.**

Portal Statystyki NFZ prowadzi zbiór danych znajdujących się w zasobach Narodowego Funduszu Zdrowia. Odnaleziono 2 klasyfikacje chorób wywołanych wirusem RS wśród dorosłych - ICD-10 J12.1 (zapalenie płuc wywołane wirusem RSV) oraz ICD-10 J20.5 (ostre zapalenie oskrzeli wywołane przez wirus RSV). Dane w tych grupach nie były raportowane w tym samym okresie czasu. W Polsce w roku 2017 i 2020 łącznie rozliczono 4 644 hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS wśród dorosłych (nie ma danych dotyczących hospitalizacji z powodu RSV w latach 2018-2019).

Na portalu eZdrowie zestawiono informacje dotyczące pacjentów w wieku 60 lat i starszych, którzy otrzymali świadczenie z powodu zakażenia wirusem RS. Od stycznia 2023 roku 287 osób wymagało opieki lekarskiej z powodu zakażenia RSV, z czego 201 skorzystało ze świadczeń w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (POZ). W okresie od stycznia do lipca 2023 roku 194 pacjentów w wieku 60 lat i starszych było hospitalizowanych z rozpoznaniem RSV.

Należy wziąć pod uwagę fakt, że rzeczywista częstość występowania zakażenia RSV jest niedoszacowana i liczba zakażeń w rzeczywistości jest większa.

Porównanie RSV z grypą

Grypa i RSV należą do najczęstszych przyczyn zakażenia dolnych dróg oddechowych, przy czym grypa wywołuje około 1 miliarda zakażeń, a RSV około 64 milionów ostrych zakażeń dróg oddechowych na całym świecie każdego roku. W Stanach Zjednoczonych szacuje się, że każdego roku dochodzi do 50 000 zgonów związanych z grypą i 17 000 zgonów związanych z RSV.

Objawy grypy i wirusa RS są zbliżone i mogą obejmować: gorączkę, kaszel i duszność. Ze względu na to, że objawy zakażenia obydwoma wirusami są podobne, rozróżnienie chorób wywołanych przez nie może być trudne.

Badanie HARTI (ang. *Hospitalized Acute Respiratory Tract Infection*), które przedstawiono w publikacji Hartnett 2022, było globalnym badaniem w sezonach epidemicznych 2017-2019, mającym na celu ocenę czynników ryzyka ciężkiej choroby i wykorzystanie zasób medycznych u dorosłych hospitalizowanych z powodu ostrego zakażenia dróg oddechowych. Udowodniono w nim, że interwencja medyczna podczas i po hospitalizacji z powodu RSV u dorosłych, jest większa niż w przypadku grypy.

Aktualne postępowanie medyczne w przypadku zakażenia wirusem RS

W Polsce jedyną dostępną i refundowaną terapią, stosowaną w celu zapobiegania ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez wirus RS jest Synagis®. Immunoglobulina Synagis® refundowana jest w ramach programu lekowego B.40. „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24, G12.0, G12.1, E84.0)”, jednak przeznaczona jest wyłącznie dla populacji dzieci. Dla 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 wywołanych RSV. Od października 2023 Program Szczepień Ochronnych (PSO) zaleca szczepienie przeciw RSV osobom od 60. roku życia, zgodnie ze wskazaniem lekarza.

Ze względu na brak dostępnych terapii i interwencji z potwierdzoną skutecznością stosowania w przypadku chorób dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS, podstawą leczenia jest leczenie objawowe. Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych takich jak: paracetamol, ibuprofen, acetaminofen, stosowanie tlenoterapii, a u pacjentów ze świszczącym oddechem

krótkotrwale zaleca się stosowanie kortykosteroidów. Do ogólnych zaleceń należy pozostanie w domu i odpoczynek, a także picie dużej ilości płynów.

Wytyczne dotyczące uodparniania populacji osób starszych po 60. roku życia przeciw zakażeniom RSV

Szczepienia ochronne wśród osób starszych po 60. roku życia są szeroko rekomendowane przez wytyczne kliniczne.

W maju 2023 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) zarejestrowała 2 szczepionki przeciwko RSV do stosowania u dorosłych w wieku ≥ 60 lat i są to: szczepionka RSVPreF₃ (Arexvy® [GSK]) - szczepionka podjednostkowa rekombinowaną, zawierająca glikoproteinę F RSV w konformacji przedfuzyjnej i adiuwant AS01E oraz RSVpreF (Abrysvo® [Pfizer]) - szczepionka podjednostkowa rekombinowana, zawierająca glikoproteinę F podtypu A i B RSV w konformacji przedfuzyjnej.

Wytyczne EMA, ACIP i CDC zalecają profilaktyczne szczepienia seniorom w wieku 60 lat i starszym. **ACIP zarekomendował także, aby w sezonie 2023-24 lekarze oferowali szczepienia przeciwko RSV osobom dorosłym w wieku ≥ 60 lat, stosując wspólne podejmowanie decyzji klinicznych, gdy tylko dostępne będą szczepionki i powinni oni oferować szczepienia kwalifikującym się osobom dorosłym, które pozostają niezaszczepione.**

Jedynym trwałym przeciwwskazaniem do podania szczepionki przeciw RSV jest nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Podobnie jak w przypadku innych szczepień, u osób z ostrymi objawami infekcyjnymi lub z zaostrzeniem choroby przewlekłej zaleca się odroczenie szczepienia przeciwko RSV do czasu ustąpienia objawów choroby i stabilizacji stanu klinicznego.

1 Cel analizy

Celem analizy jest określenie problemu decyzyjnego związanego z finansowaniem w ramach środków publicznych szczepionki Abrysvo® w czynnym uodparnianiu osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez RSV.

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

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

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

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

2 Problem zdrowotny

2.1 Definicja problemu zdrowotnego

Ludzki wirus RS (syncytialny wirus oddechowy, ang. *respiratory syncytial virus*, RSV) stanowi najpowszechniejszą przyczynę zakażeń dolnych dróg oddechowych na całym świecie we wszystkich grupach wiekowych. Syncytialny wirus oddechowy należy do grupy wirusów wywołujących zakażenia dróg oddechowych człowieka (pneumowirusy), a jego nazwa pochodzi od specyficznego namnażania się wirusa w komórkach układu oddechowego. Zakażone sąsiednie komórki zlewają się w duże struktury, tzw. syncytia (MP 2023, WHO 2024).

Wirus RS jest często uznawany za ważny patogen wśród starszych po 60. roku życia, u których z racji wieku, układ odpornościowy jest osłabiony, przez co organizm staje się bardziej podatny na zakażenia i powikłania. Zakażenie RSV u młodych, zdrowych osób jest zazwyczaj krótkotrwałe, jednak w przypadku osób po 60. roku życia może okazać się bardzo poważne w skutkach. Wśród seniorów choroba ta zagraża szczególnie tym, którzy zmagają się z chorobami współistniejącymi, takimi jak: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP), niewydolność serca, cukrzyca (Zwrotnik raka 2024).

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

- J12.1 Zapalenie płuc wywołane przez wirus RS,
- J20.5 Ostre zapalenie oskrzeli wywołane przez wirus RS,
- J21.0 Ostre zapalenie oskrzelików wywołane przez wirus RS (dotyczy dzieci),
- B97.4 Wirusy RSV jako przyczyna chorób sklasyfikowanych w innych rozdziałach (Leksykon 2024).

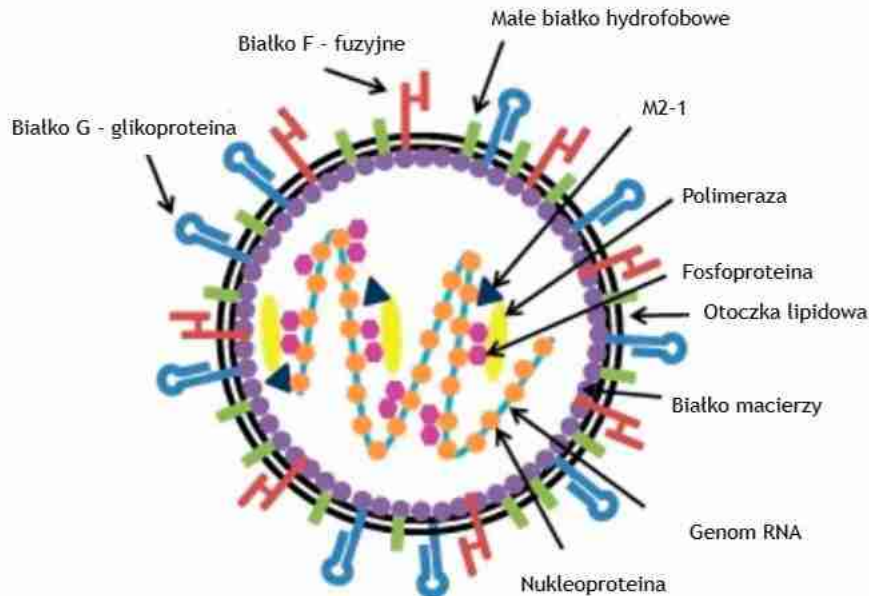
2.1.1 Etiologia i patogenezą

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

Zakażenia RSV mają charakter sezonowy. W Polsce oraz w innych krajach klimatu umiarkowanego sezon zakażeń zwykle trwa od jesieni do wiosny. RSV może być przenoszony drogą kropelkową (przez kaszel, kichanie). Z górnych dróg oddechowych wirus RS rozprzestrzenia się do dolnych dróg oddechowych, zakażając głównie spolaryzowane rzęskowe drogi oddechowe człowieka. Materiał genetyczny wirusa stwierdza się nawet w odległości 7 metrów od pacjenta. Ponieważ wirus może przeżyć kilka godzin na skórze (np. na skórze rąk) i różnych powierzchniach (klamki, poręcze) do zakażenia może również dojść drogą kontaktową - po-

przez kontakt człowieka z zakażoną powierzchnią. Źródłem zakażenia jest osoba prezentująca objawy choroby, a także zainfekowana bez widocznych objawów. (MP 2023, Bergeron 2021).

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



2.1.2 Rozpoznanie

Osoby zakażone wirusem RS zwykle wykazują objawy w ciągu 4 do 6 dni po zakażeniu. Objawy obejmują: katar, zmniejszenie apetytu, kaszel, kichanie, gorączka, świszczący oddech i pojawiają się etapami. Łagodne objawy wirusa RS są podobne do zwykłego przeziębienia. Lekarz może podejrzewać RSV na podstawie historii choroby, pory roku oraz badania fizykalnego. Ze względu na podobieństwo objawów klinicznych zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez wirusy, nie jest możliwe zidentyfikowanie czynnika etiologicznego wyłącznie w oparciu o badanie podmiotowe i przedmiotowe pacjenta. Testowanie przy pomocy szybkich testów antygenowych w kierunku grypy/COVID-10/RSV pozwala na dokładniejszą diagnozę i trafniejszy dobór leczenia. Wykonanie testu antygenowego w kierunku grypy/COVID-19/RSV wskazane jest przede wszystkim u osób, które prezentują objawy kliniczne górnych dróg oddechowych, szczególnie w sezonie wzmożonej zapadalności, który w Polsce przypada od listopada do kwietnia i należą do grup ryzyka ciężkiego przebiegu tych chorób i/lub rozwoju powikłań. Do wspomnianych grup ryzyka należą:

- dzieci poniżej 5. r.ż. (szczególnie poniżej 2. r.ż.),
- osoby starsze - powyżej 65. r.ż., ale ryzyko wzrasta już powyżej 50. r.ż.,
- chorzy przewlekle na choroby układu oddechowego, układu sercowo-naczyniowego, nerek, wątroby, cukrzycę, choroby hematologiczne, neurologiczne, metaboliczne, nowotwory, inne,
- kobiety w ciąży i okresie połogu,

- pacjenci w immunosupresji, w tym również zakażeni HIV,
- dzieci przewlekle przyjmujące kwas acetylosalicylowy,
- chorzy z BMI powyżej 40,
- pensjonariusze domów pomocy społecznej (Mastalerz-Migas 2023).

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

W ciężkich przypadkach zakażenia wirusem RS u pacjentów wymagających hospitalizacji mogą być konieczne dodatkowe badania. Badania obrazowe, takie jak prześwietlenie klatki piersiowej lub tomografia komputerowa są w stanie sprawdzić powikłania płucne (ALA 2024, CDC 2023, MEDONET 2023).

2.1.3 Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowania

Objawy towarzyszące zakażeniu wirusem RS są zazwyczaj łagodne i przypominają przeziębienie. U większości dzieci starszych i osób dorosłych zakażonych RSV występują typowe objawy zakażenia górnych dróg oddechowych: nieżyt nosa, kaszel, stan zapalny gardła, górczka, gorszy apetyt, jednak u niektórych starszych dorosłych pacjentów może rozwinąć się ostre zapalenie oskrzeli, zapalenie płuc lub pogorszenie istniejących już, poważnych schorzeń, takich jak: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc oraz zastoinowa niewydolność serca. Poniżej opisano obraz kliniczny najczęstszych chorób wywołanych zakażeniem wirusem RS (CDC 2023a, Statystyka NFZ 2024, MP 2023).

2.1.3.1 Zapalenie płuc

Pozaszpitalne zapalenie płuc (PZP) wywołują nieliczne gatunki drobnoustrojów, zazwyczaj *Streptococcus pneumoniae*, *Haemophilus influenzae*, *Moraxella catarrhalis*, *Staphylococcus aureus*, paciorkowce grupy B, tlenowe bakterie Gram-ujemne, takie jak *Enterobacteriaceae* (np. *Escherichia coli*), a z drobnoustrojów atypowych - *Mycoplasma pneumoniae*, *Chlamydia pneumoniae* i *Legionella pneumophila*. W 30-50% przypadków PZP czynnikiem etiologicznym są wirusy, najczęściej: SARS-CoV-2 (w dobie pandemii), inne koronawirusy (CoV-229E, CoV-NL63, CoV-OC43, CoV-HKU1), wirusy grypy (A i B), rynowirusy, wirus paragrypy, adenowirusy, RSV, ludzki bokawirus i metapneumowirus. U około 25% chorych występuje zakażenie więcej niż jednym drobnoustrojem, najczęściej: *S. pneumoniae* i *C. pneumoniae* albo *S. pneumoniae* i wirusem grypy lub paragrypy. Do dolnych dróg oddechowych drobnoustroje najczęściej dostają się przez mikroaspiracje treści z górnych dróg oddechowych, załknięcie się treścią z jamy ustnej i górnych dróg oddechowych lub wziewnie (poprzez inhalację kropelek wydzieliny z dróg oddechowych kaszlącego chorego z zakażeniem wirusowym, w zakażeniu *Legionella* poprzez wdychanie aerozolu kropelek wody zawierających tę bakterię oraz w rzadkich grzybiczych zapaleniach płuc wskutek inhalacji zarodników i niewielkich fragmentów grzybni). Droga krwiopochodna zakażenia jest rzadka (MP 2023b).

U dorosłych wirus RS jest coraz częściej uznawany za przyczynę zapalenia płuc i zaostrzeń przewlekłych chorób płuc. W jednym z badań wykazano, że RSV należy do trzech patogenów wykrywanych zimą u osób dorosłych chorych na pozaszpitalne zapalenie płuc. Inne badania

sugerują, że wśród osób starszych częstość występowania chorób związanych z RSV może być podobna jak w przypadku grypy (Han 1999).

2.1.3.2 Ostre zapalenie oskrzeli

Ostre zapalenie dolnych dróg oddechowych z kaszlem trwającym poniżej 3 tygodni jest najczęściej rozpoznawane po wykluczeniu zapalenia płuc. Zapalenie oskrzeli powoduje gorączkę, złe samopoczucie, ból mięśni, kaszel z wykrztuszeniem śluzowej lub ropnej wydzieliny oraz czasami świszczący oddech. Często początkowo występują objawy wirusowego zakażenia górnych dróg oddechowych, a po kilku dniach dołączają objawy ze strony dolnych dróg oddechowych. Chociaż istnieje kilka różnych rodzajów zapalenia oskrzeli, najczęściej są one ostre i przewlekłe. Do najczęstszych przyczyn zachorowania na ostre zapalenie oskrzeli zalicza się wirusy oddechowe (rynowirusy, enterowirusy, wirus grypy A i B, wirus paragrypy, RSV, koronawirusy - inne niż SARS-CoV-2 oraz adenowirusy) oraz u mniej niż 10% chorych - zakażenia bakteryjne (MP 2023a, John Hopkins Medicine 2024).

2.1.3.3 Przewlekła obturacyjna choroba płuc

Klinicznie przewlekła obturacyjna choroba płuc (POChP) charakteryzuje się przewlekłym kaszlem z lub bez wytwarzania płwociny, dusznością wysiłkową oraz świszczącym oddechem. Około połowę zaostrzeń POChP wśród dorosłych można przypisać zakażeniom wirusowym, w tym syncytialnemu wirusowi oddechowemu. U osób dorosłych z przewlekłą chorobą krążeniowo-oddechową, w tym POChP lub zastoinową niewydolnością serca przebieg choroby jest zwykle dużo cięższy i pacjenci częściej wymagają pomocy lekarskiej (Mehta 2013).

2.1.3.4 Astma

W porównaniu ze zdrowymi dorosłymi, pacjenci z wysokim ryzykiem powikłań chorób układu oddechowego, w tym chorzy na astmę, częściej wymagają hospitalizacji w przypadku zakażenia RSV. W prospektywnym badaniu obejmującym pacjentów w wieku dorosłym chorych na astmę atopową, którzy rejestrowali objawy, wirusy wykryto w około 60% przypadków zaostrzeń astmy związanych z objawami zakażeń dróg oddechowych, przy czym wirus RS był najczęściej wykrywanym wirusem. W tym samym badaniu około 60% dzieci chorych na astmę alergiczną miało objawy zakażenia dróg oddechowych związanego z zaostrzeniem astmy, a wirus RS również był najczęściej wykrywanym wirusem w tej grupie wiekowej. Testy wirusowe oparte na PCR nie były wówczas dostępne do wykrywania wirusa, dlatego rzeczywista częstość występowania etiologii wirusowej mogła zostać zaniżona ze względu na ograniczoną dostępność metod diagnostycznych (Westerly 2010).

2.1.4 Epidemiologia i obciążenie chorobą

2.1.4.1 Zapadalność

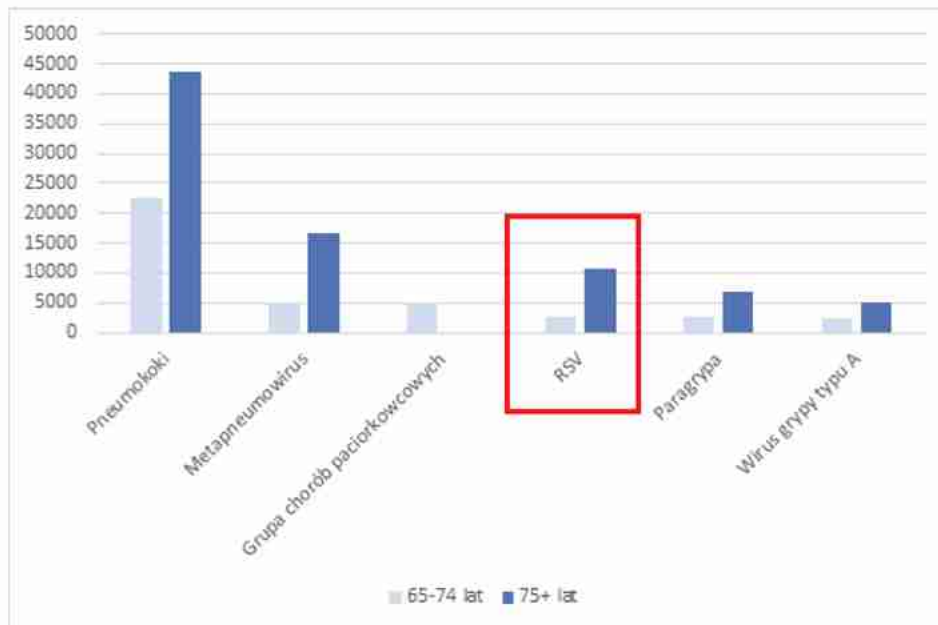
Wirus syncytialny układu oddechowego, jest powszechnym wirusem układu oddechowego, który zwykle powoduje łagodne objawy przypominające przeziębienie. Większość chorych osób wraca do zdrowia w ciągu tygodnia lub dwóch, jednak zakażenie wirusem RS może również mieć bardzo poważny przebieg. Niemowlęta oraz osoby starsze są bardziej narażone na ciężki przebieg zakażenia wirusem RS i wówczas wymagają hospitalizacji. Zakażenia RSV mają charakter sezonowy. W Polsce i w innych krajach klimatu umiarkowanego sezon zakażeń trwa zwykle od jesieni do wiosny. Szczyt zachorowań występuje najczęściej w styczniu i lutym. Obecnie obserwuje się, że sezon zachorowań zaczyna się wcześniej (MP 2023).

Europa i świat

W publikacji Sharp 2021 oszacowano częstość hospitalizacji pacjentów z powodu chorób układu oddechowego przypisywanych wirusowi RS w Anglii, w celu ustalenia optymalnych interwencji terapeutycznych i szczepionek. Populację badaną stanowili pacjenci w wieku 65 lat lub starsi, którzy zostali przyjęci do angielskich szpitali w okresie od 02.08.2010 do 30.07.2017. Oszacowano, że wirus RS średnio odpowiada sezonowo za 71 przyjęć z przyczyn oddechowych na 100 000 dorosłych w wieku 65-74 lat i 251 przyjęć na 100 000 dorosłych w wieku 75+ (Sharp 2021).

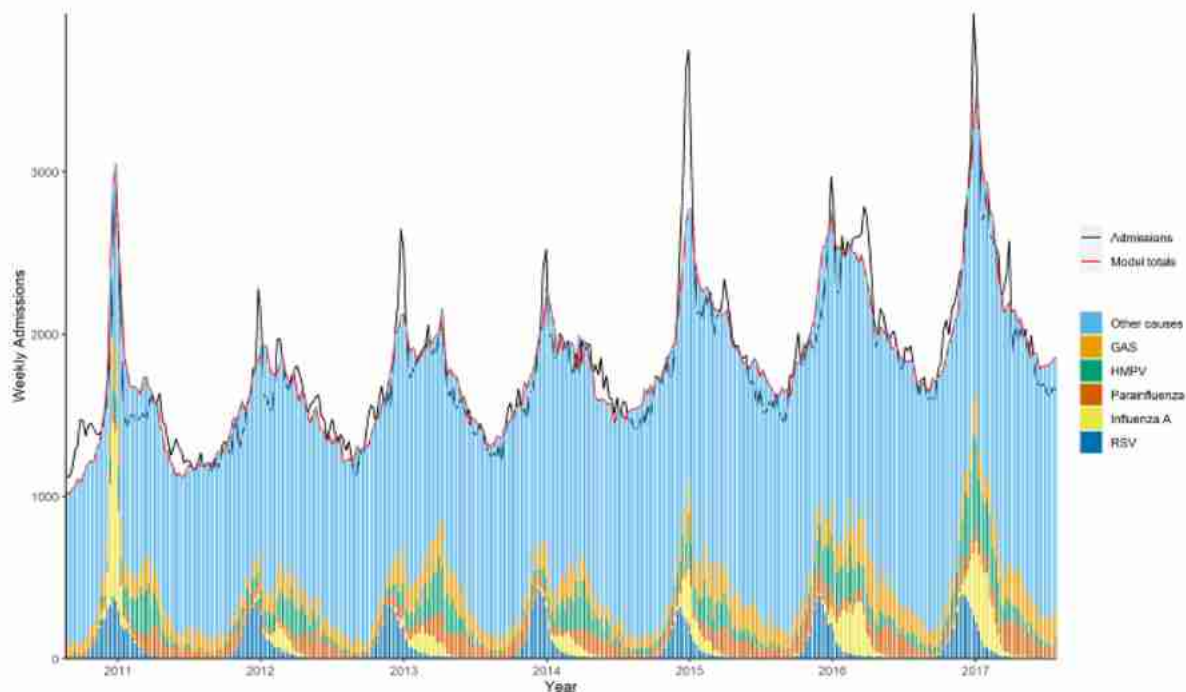
Ryc. 2 przedstawia dane dotyczące przyjęć do szpitala z powodu chorób układu oddechowego pacjentów w wieku 65 lat i starszych, ze średnim sezonowym współczynnikiem przyjęć przypisywanym każdemu patogenowi. Wirus RS jest trzecim najczęstszym patogenem powodującym przyjęcia do szpitala z powodu chorób układu oddechowego u pacjentów w wieku 75 lat i starszych oraz czwartym najczęstszym u pacjentów w wieku od 65 do 74 lat (Sharp 2021).

Ryc. 2. Średnie sezonowe przyjęcia do szpitala z powodu chorób układu oddechowego przypisane każdemu patogenowi według grupy wiekowej (Sharp 2021).

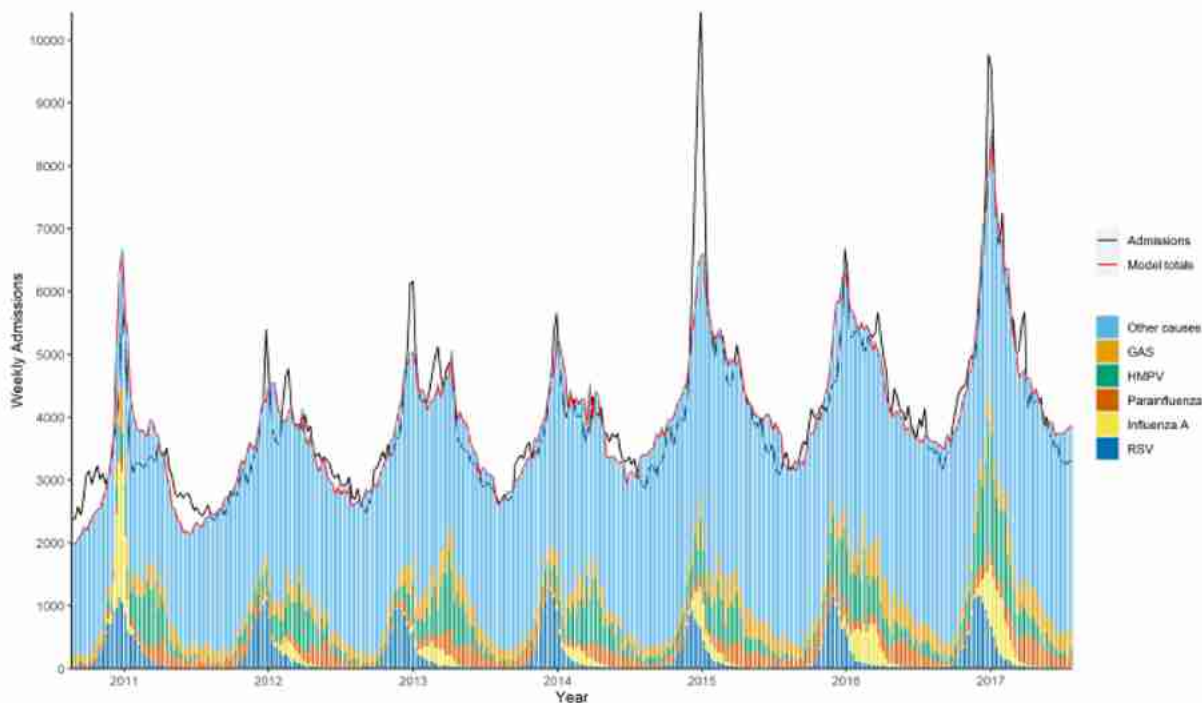


Ryc. 3 oraz Ryc. 4 przedstawiają model przyjęć do szpitala wynikający z chorób dróg oddechowych u pacjentów w wieku 65-74 lat oraz 75 lat i starszych, z tygodniową liczbą przyjęć przewidywaną przez model i tygodniową proporcją zakażeń wywołanych konkretnym patogenem, przewidywaną przez model z faktycznymi przyjęciami.

Ryc. 3. Cotygodniowe obserwowane i przewidywane przyjęcia do szpitala z powodu chorób układu oddechowego, przypisane każdemu patogenowi u pacjentów w wieku 65-74 lat (Sharp 2021).



Ryc. 4. Cotygodniowe obserwowane i przewidywane przyjęcia do szpitala z powodu chorób układu oddechowego, przypisane każdemu patogenowi u pacjentów w wieku 75 lat i starszych (Sharp 2021).



W przeglądzie systematycznym Li 2023 chciano lepiej zrozumieć obciążenie hospitalizacją z powodu RSV u starszych osób (w wieku powyżej 65 lat) w krajach o wysokich dochodach,

poprzez dostosowanie się do niedoszacowania przypadków zakażeń. Na podstawie odnalezionych przez autorów przeglądu badań, bez korekty wyników o niedoszacowanie przypadków zakażeń, roczna liczba hospitalizacji z powodu ostrych zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez RSV u osób w wieku 65 lat lub starszych, wynosiła 157 na 100 000 osób (95%CI: 98; 252), co odpowiada 356 000 (222 000-572 000) hospitalizacji z powodu ostrych zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez RSV we wszystkich krajach o wysokim dochodzie w 2019 roku. Skorygowany roczny wskaźnik hospitalizacji z powodu ostrych zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez RSV u osób w wieku 65 lat lub starszych wynosił 347 na 100 000 osób (203-595), co odpowiada 787 000 (460 000-1 347 000) hospitalizacji z powodu ostrych zakażeń dróg oddechowych wywołanych przez RSV w 2019 roku. W przeglądzie tym stwierdzono, że rzeczywiste obciążenie hospitalizacją związaną z zakażeniem wirusem RS może być 2,2 razy większe, niż podawano dotychczas w innych publikacjach i uwzględnienie niedostatecznej oceny przypadków, ma wpływ na obliczanie korzyści z interwencji w leczeniu i zapobieganiu chorobom wywoływanym przez RSV.

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

Dane RSV-NET przedstawiają skalę problemu związanego z hospitalizacją wywołaną wirusem RS u osób w wieku 65 lat i starszych w Stanach Zjednoczonych. Na Ryc. 5 i Ryc. 6 przedstawiono miesięczny odsetek hospitalizacji związanych z zakażeniem wirusem RS według grup wiekowych w okresie październik 2022 r. - wrzesień 2023 r. i październik 2023 - kwiecień 2024 r. Najczęściej hospitalizowani byli pacjenci w wieku 85 lat i starsi, następnie pacjenci w wieku od 75 do 84 lat oraz pacjenci w wieku od 65 do 74 lat. Od października 2022 roku liczba hospitalizacji z powodu zakażenia dróg oddechowych wywołanych wirusem RS wzrosła. Szczyt liczby interwencji został osiągnięty w grudniu 2022 roku (12,0/100 tys. w grupie 65-74 lat, 23,2/100 tys. w grupie 75-85 lat, 47,7/100 tys. w grupie osób powyżej 85 lat). W styczniu 2023 liczba hospitalizacji zmniejszyła się, a najmniejszą liczbę interwencji z powodu zakażenia dróg oddechowych wywołanych wirusem RS odnotowano w maju 2023 roku (0,2/100 tys. w grupie 65-74 lat, 0,7/100 tys. w grupie 75-85 lat, 0,9/100 tys. w grupie osób powyżej 85 lat). Dane z września 2023 r., który według RSV-NET kończył sezon epidemiczny RSV 2022/2023, przedstawiają wskaźnik hospitalizacji pacjentów z grupy wiekowej 65-74 lat, który wynosił 1,6/100 tys., w grupie wiekowej 75-84 lat 1,9/100 tys., a w grupie powyżej 85 lat 4,6/100 tys. (Tab. 1). Obecnie trwa sezon epidemiczny RSV 2023/2024, dla którego dane z okresu październik 2023 - kwiecień 2024 zostały przedstawione w Tab. 2. Najwięcej przypadków hospitalizacji odnotowano w grudniu 2023 (wskaźnik hospitalizacji wynosił odpowiednio: 21,6/100 tys. 65-74 lat. 40,5/100 tys. 75-84 lat, 88,8/100 tys. powyżej 85 lat) (CDC, Surveillance&Research, RSV-NET).

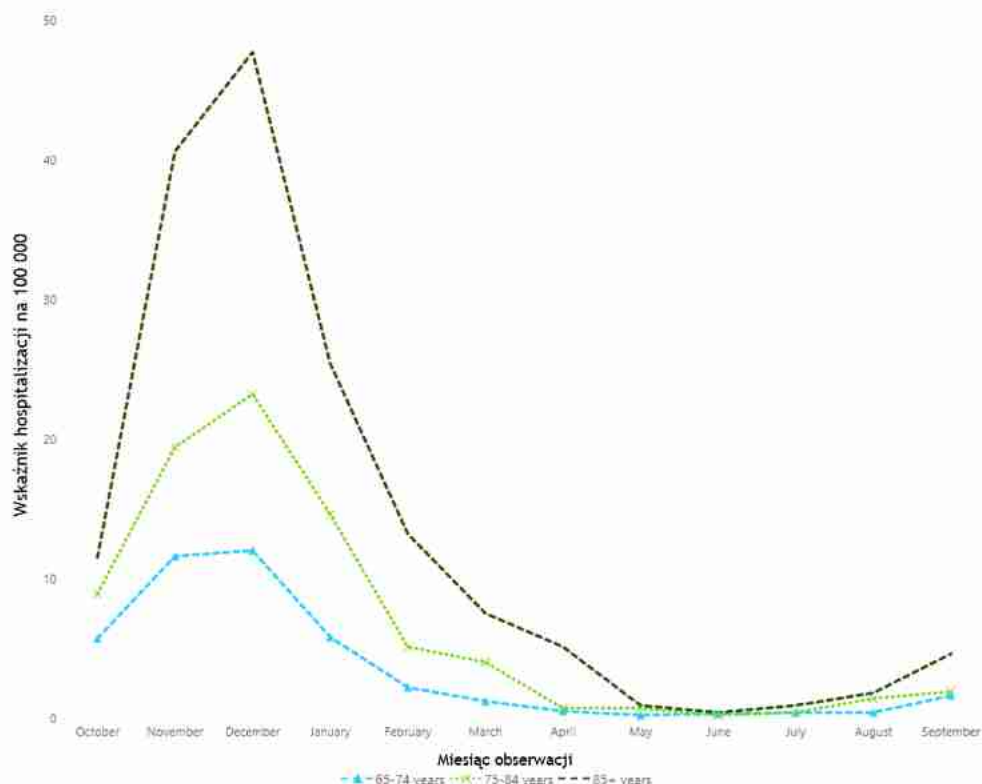
Tab. 1. Miesięczny odsetek hospitalizacji wywołanych przez zakażenie wirusem RS według grup wiekowych w okresie październik 2022 - wrzesień 2023 (CDC, Surveillance&Research, RSV-NET).

Grupa wiekowa/ wskaźnik hospitalizacji w danym miesiącu/100 tys.	Październik 2022	Listopad 2022	Grudzień 2022	Styczeń 2023	Luty 2023	Marzec 2023	Maj 2023	Wrzesień 2023
65-74	5,7	11,6	12,0	5,8	2,2	1,2	0,2	1,6
75-84	8,9	19,4	23,2	14,6	5,1	4,0	0,7	1,9
85+	11,5	40,6	47,7	25,4	13,2	7,5	0,9	4,6

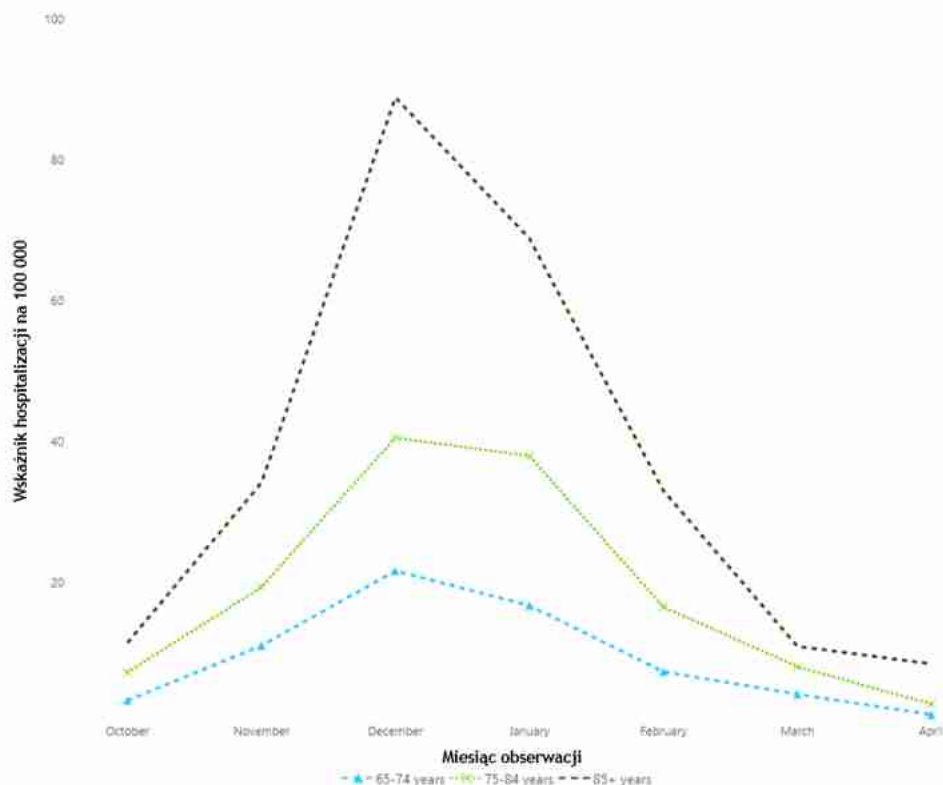
Tab. 2. Miesięczny odsetek hospitalizacji wywołanych przez zakażenie wirusem RS według grup wiekowych w okresie październik 2023 - kwiecień 2024 (CDC, Surveillance&Research, RSV-NET).

Grupa wiekowa/ wskaźnik hospitalizacji w danym miesiącu/100 tys.	Październik 2023	Listopad 2023	Grudzień 2023	Styczeń 2024	Luty 2024	Marzec 2024	Kwiecień 2024
65-74	3,2	11,0	21,6	16,7	7,3	4,1	1,2
75-84	7,2	19,3	40,5	37,9	16,5	8,0	2,7
85+	11,4	34,1	88,8	68,8	33,0	10,9	8,4

Ryc. 5. Miesięczny odsetek hospitalizacji wywołanych przez zakażenie wirusem RS według grup wiekowych w okresie październik 2022 r. - wrzesień 2023 r. (CDC, Surveillance&Research, RSV-NET).



Ryc. 6. Miesięczny odsetek hospitalizacji wywołanych przez zakażenie wirusem RS według grup wiekowych w okresie październik 2023 r. - kwiecień 2024 r. (CDC, Surveillance&Research, RSV-NET).



Polska

W Polsce od 25 lutego 2023 roku wprowadzono obowiązkową rejestrację zachorowań wywołanych przez RSV (MP 2023). Portal Statystyki NFZ prezentuje zbiór danych znajdujących się w zasobach Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) w następujących kwestiach:

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

W Polsce w roku 2017 i 2020 łącznie rozliczono 4 644 hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS wśród dorosłych (nie ma danych dotyczących hospitalizacji z powodu RSV w latach 2018-2019) (Tab. 3). Mediana czasu pobytu wyniosła 4 dni u pacjentów z ostrym zapaleniem oskrzeli wywołanym wirusem RS oraz 7 dni u pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym wirusem RS. W ramach portalu Statystyka NFZ nie odnaleziono danych dotyczących osób w wieku 60 lat i starszych. Na Ryc. 7 oraz Ryc. 8 przedstawiono liczbę pacjentów poddanych hospitalizacji z powodu chorób wywołanych przez RSV. Na dzień 6 maja 2024 roku, nie ma danych dotyczących hospitalizacji dorosłych w 2023 roku (Statystyki NFZ 2024).

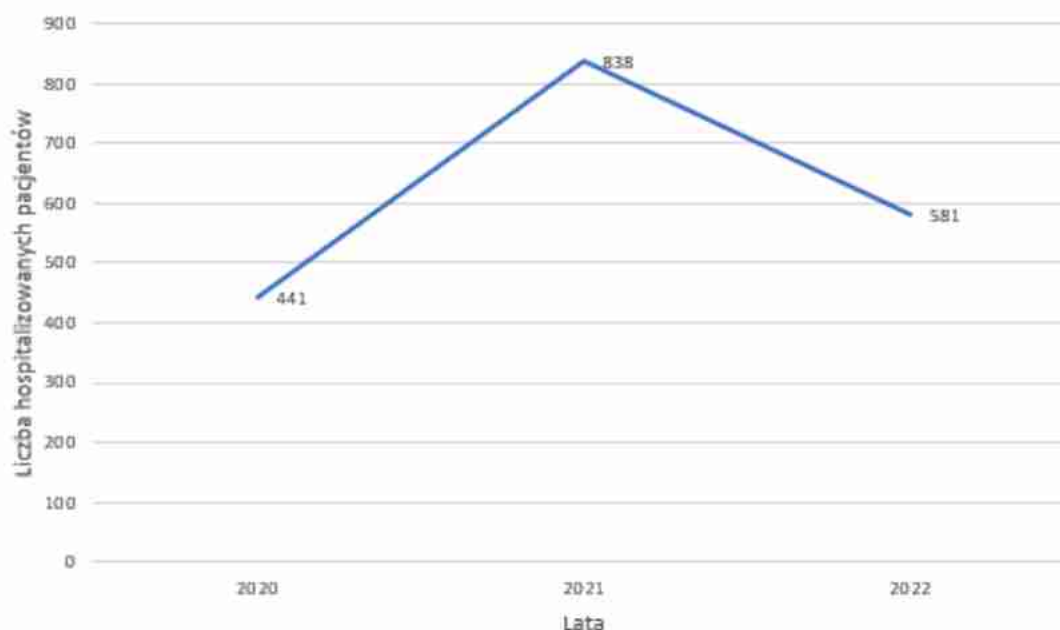
Tab. 3. Hospitalizacja dorosłych w Polsce wywołana przez zakażenie RSV w roku 2017 i 2020 (Statystyki NFZ 2024).

JGP	ICD-10	Nazwa	Rok	Liczba hospitalizacji	Udział (%)	Mediana czasu pobytu (dni)
D18 Zapalenie płuc nietypowe, wirusowe*	J12.1	Zapalenie płuc wywołane wirusem RS	2017	4 203	8,18	7
			2016	2 718	5,82	7
			2015	2 680	6,07	7
			2014	2 003	4,87	8
			2013	1 978	4,46	8
			2012	1 238	3,17	7
			2011	1 792	4,34	8
			2010	546	1,65	8
			2009	461	1,33	9
D46 POCHP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego**	J20.5	Ostre zapalenie oskrzeli wywołane przez wirus RS	2022	581	1,70	4
			2021	838	2,94	4
			2020	441	1,55	4

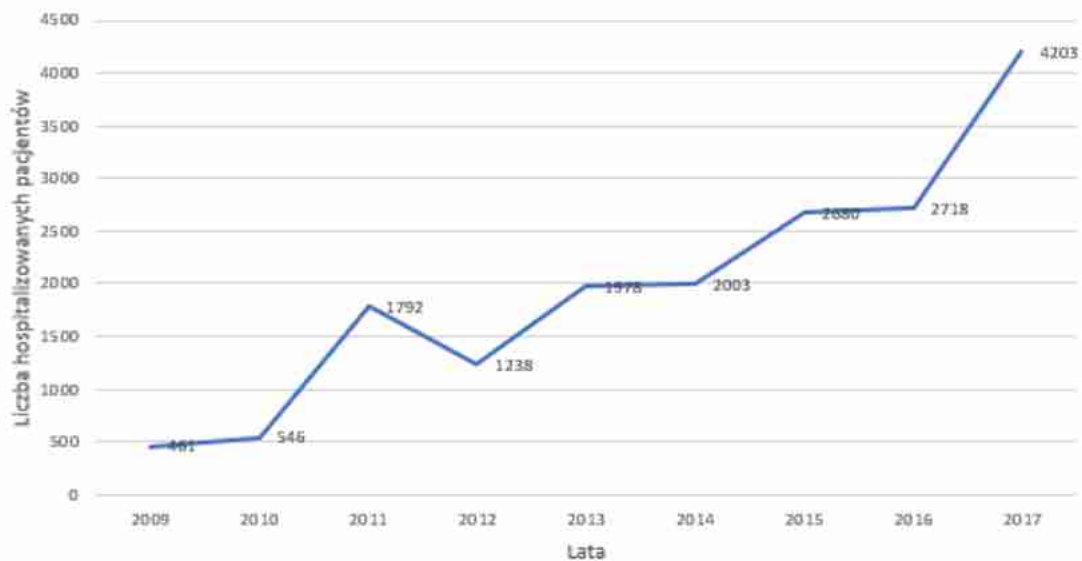
* Dane dla grupy JPG: D18 obejmują rok 2017, ostatni rok w którym były raportowane;

** Dane dla grupy JPG: D46 obejmują rok 2020, pierwszy rok w którym były raportowane.

Ryc. 7. Hospitalizacja pacjentów z ostrym zapaleniem oskrzeli wywołanym przez wirus RS wśród dorosłych w Polsce w latach 2020-2022 (Statystyki NFZ 2024).

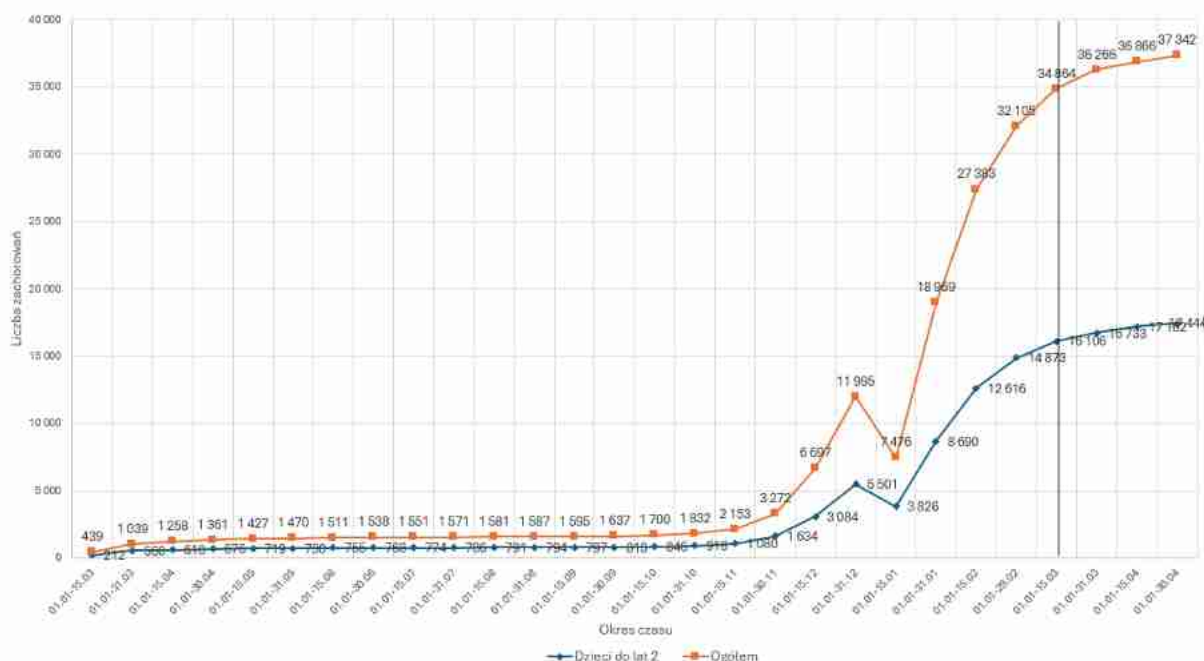


Ryc. 8. Hospitalizacja pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym wirusem RS wśród dorosłych w Polsce w latach 2009-2017 (Statystyki NFZ 2024).

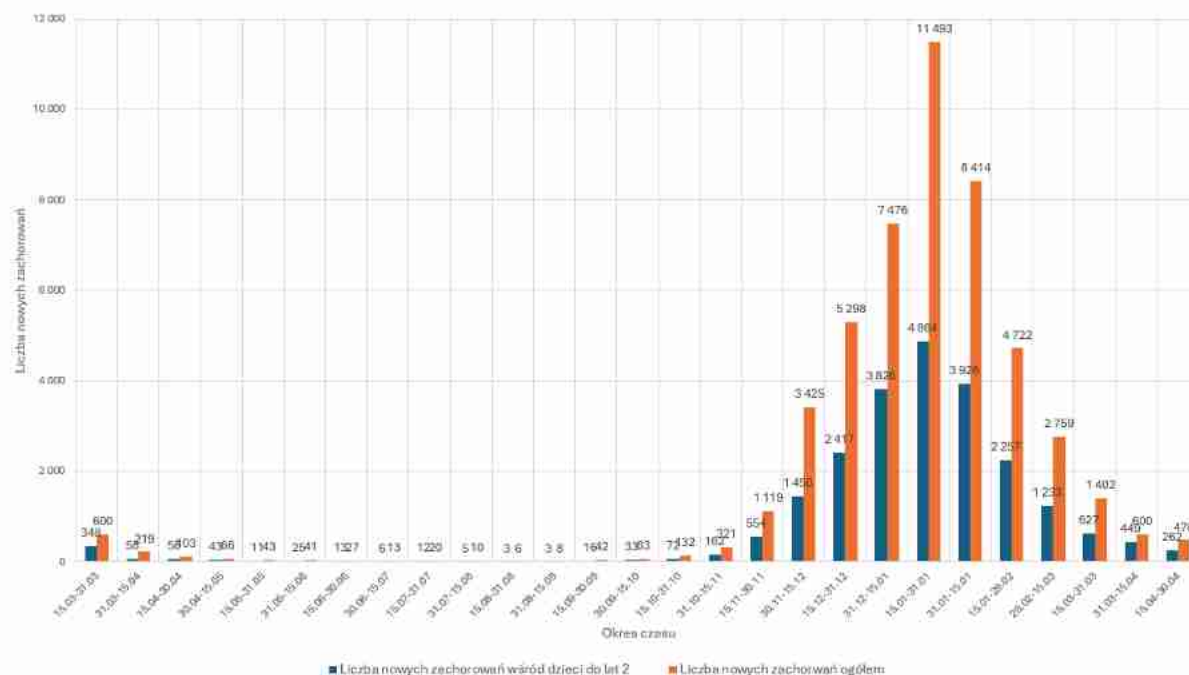


Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego - Państwowy Zakład Higieny (PZH) raportuje dwutygodniowe meldunki o zachorowaniach na choroby zakaźne, zakażeniach oraz zatruciach w Polsce. W dwutygodniowych meldunkach można znaleźć informacje o zakażeniach wirusem RS od marca 2023 roku do pierwszej połowy kwietnia 2024 roku. Warto zaznaczyć, że od 25 lutego 2023 roku lekarz, który rozpoznaje zakażenie RSV - potwierdzone dodatnim wynikiem testu antygenowego lub badań laboratoryjnych mających na celu izolację wirusa RS lub wykrycie kwasu nukleinowego RSV, ma obowiązek zgłoszenia tego faktu państwowemu inspektorowi sanitarnemu. Na Ryc. 9 przedstawiono liczbę raportowanych zachorowań na RSV. Zakażenia wirusem RS są raportowane w meldunkach z podziałem na liczbę zakażeń ogólną oraz liczbę zakażeń wśród dzieci do lat 2. Na Ryc. 10 przedstawiono liczbę nowo zarejestrowanych przypadków zachorowań wywołanych wirusem RS. Na obu wykresach widać dużą dysproporcję zaobserwowanych zakażeń w pierwszych trzech miesiącach (439 przypadków vs. 1 039 przypadków). Jest to spowodowane faktem, że wyniki z pierwszego raportu dotyczą danych z okresu od stycznia do marca - od czasu kiedy raportowanie zakażeń RSV stało się obowiązkowe. Każdy kolejny raport przedstawia dane o zakażeniach z dwóch kolejnych tygodni (MP 2023, PZH 2024).

Ryc. 9. Liczba zachorowań na RSV ogółem oraz wśród dzieci w Polsce od 01.01.2023 do 30.04.2024 (PZH 2024).



Ryc. 10. Liczba nowych zachorowań na RSV ogółem oraz wśród dzieci do lat 2 w Polsce w 2 tygodniowych odstępach od 15.03.2023 do 30.04.2024 (PZH 2024).

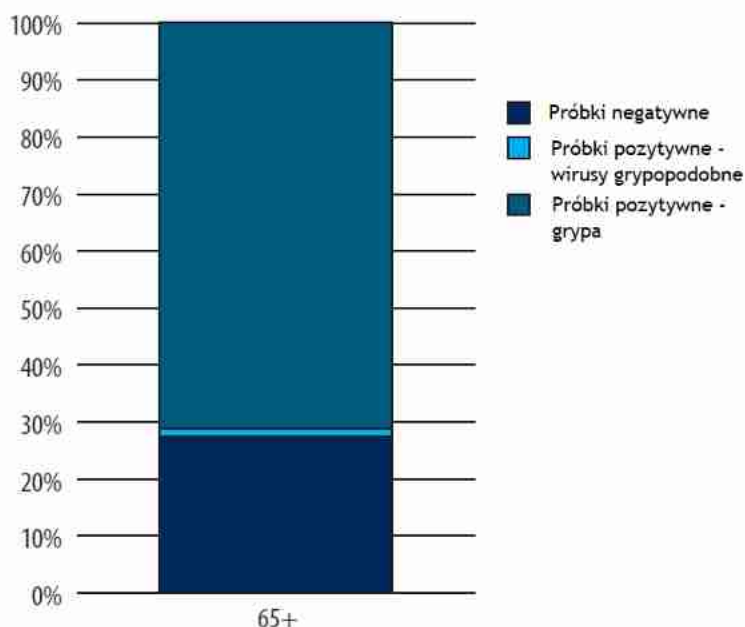


Informacje zgromadzone na podstawie danych z Centrali NFZ, zawarte na portalu eZdrowie.gov przedstawiają zestawienie zawierające informacje o pacjentach w wieku co najmniej 60 lat, którym udzielono świadczenia z powodu syncytialnego wirusa oddechowego (RSV). W zestawieniu podano liczbę unikalnych pacjentów, liczbę pacjentów, którym udzielono świadczeń w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, ambulatoryjnej opieki specjalistycznej i w szpitalnych oddziałach ratunkowych. Przeanalizowano także dane dotyczące hospitalizacji z rozpoznaniem RSV. W okresie od stycznia do lipca 2023 roku liczba osób

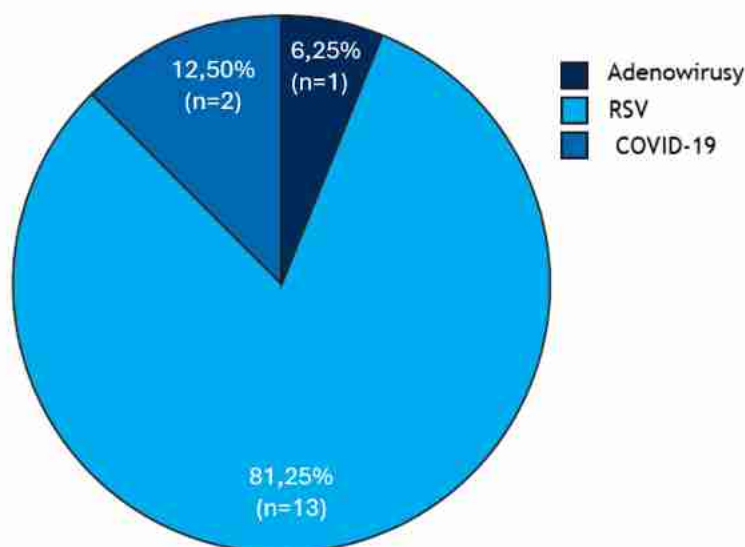
w wieku co najmniej 60 lat wymagających pomocy lekarskiej z powodu choroby wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) wynosiła 287 osób, z czego 201 osób skorzystało ze świadczeń w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Wśród pacjentów w wieku co najmniej 60 lat, 194 było hospitalizowanych w okresie od stycznia do lipca 2023 roku z rozpoznaniem RSV (eZdrowie 2023).

Dane epidemiologiczne w Polsce zebrane w publikacji Kondratiuk 2022 przedstawiają wyniki analizy zakażeń wywołanych wirusem grypy i wirusów grypopodobnych (w tym RSV) w populacji osób powyżej 65. roku życia w sezonie epidemicznym 2019-2020. Łącznie pobrano 1 269 próbek od pacjentów z podejrzeniem grypy lub innych wirusów układu oddechowego. Analizowany materiał stanowiły wymazy z nosa i gardła. Do określenia typu i podtypu wirusa grypy, w przypadku próbek pozytywnych, wykorzystano ilościową reakcję łańcuchową polimerazy. Próbki pozytywne, zdefiniowane jako próbki, w których stwierdzono obecność materiału genetycznego stanowiły 28,6% (364) wszystkich przebadanych próbek. Odsetek próbek pozytywnych w stosunku do wszystkich przebadanych próbek u pacjentów w wieku 65 i starszych w sezonie epidemicznym 2019-2020 przedstawiono na Ryc. 11. Wśród analizowanych badań potwierdzono 16 przypadków wywołanych przez wirusy grypopodobne. Najwięcej zakażeń było spowodowanych przez syncytialny wirus układu oddechowego, który stwierdzono u 13 osób, co stanowiło 81,25% wszystkich zakażeń wirusami grypopochodnymi. Stwierdzono także 2 przypadki zakażenia COVID-19 i 1 adenowirusem. Odsetek wirusów grypopodobnych w populacji pacjentów w wieku 65 lat i starszych przedstawiono na Ryc. 12 (Kondratiuk 2022).

Ryc. 11. Odsetek próbek pozytywnych w stosunku do wszystkich przebadanych próbek w grupie wiekowej 65 lat i więcej w sezonie epidemicznym 2019-2020 w Polsce (Kondratiuk 2022).



Ryc. 12. Udział procentowy wirusów grypopodobnych w grupie wiekowej 65 lat i więcej w sezonie epidemicznym 2019-2020 w Polsce (Kondratiuk 2022).



2.1.4.1.1 Niedoszacowanie zapadalności

Rzeczywista częstość występowania zakażenia RSV jest niedoszacowana, a ogólne obciążenie epidemiologiczne chorobą u osób starszych nie zostało ustalone w wystarczającym stopniu. Do przyczyn niedoszacowania zapadalności na wirusa RS należą:

- Szczytowy moment zapadalności na RSV jest szerszy niż w przypadku grypy

Większość nadzoru nad syncytialnym wirusem oddechowym prowadzona jest w kontekście nadzoru nad grypą. Częstość występowania wirusa RS, określona w okresie grypy może pomijać niektóre miesiące w których panuje wirus RS, ponieważ oba sezony wirusowe nie pokrywają się całkowicie - sezon zachorowalności na wirusa RS rozpoczyna się wcześniej i kończy później niż sezon zachorowalności na grypę, co również powoduje, że zapadalność na wirusa RS wydaje się niższa niż jest rzeczywiście (Chadha 2020, Colosia 2017).

- Brak ustandaryzowanej metodyki

Częstość występowania wirusa RS może różnić się w zależności od metodologii badania. Różnice w szacunkach pochodzących z różnych badań należy interpretować ostrożnie, ponieważ na szacunki mogą mieć wpływ: różnice między badaniami (różnice w kryteriach włączenia do badania, definicja przypadków ostrego zapalenia płuc, metoda oceny przypadku, definicja chorób współistniejących, grupa wiekowa populacji badanej oraz wielkość próby włączonej do badań), roczne różnice w aktywności wirusa RS, różnice w epidemiologii RSV oraz zachowania populacji objętej opieką zdrowotną (Shi 2023).

- Badania dorosłych nie są wykonywane rutynowo

Syncytialny wirus oddechowy jest jedną z najczęstszych przyczyn poważnych chorób układu oddechowego u małych dzieci i osób starszych. Ze względu na ograniczone możliwości leczenia i immunoprofilaktyki oraz powszechne niedoceniecie znaczenia wirusa RS w niektórych populacjach pacjentów, badania na obecność RSV nie są rutynowo zalecane i często nie są wykonywane (Tran 2022).

- U niektórych starszych osób objawy mogą być łagodne

Stosowanie definicji przypadku jako choroby grypopodobnej (ang. *influenza-like illness*, ILI) może być przyczyną niedoszacowania częstości występowania wirusa RS. U większości dorosłych wirus RS ma łagodny przebieg w związku z czym nie zwracają się oni do lekarza, z kolei u osób w podeszłym wieku lub cierpiących na inne schorzenia może on prowadzić do ciężkiej choroby (Onwuchekwa 2023).

- Osoby starsze mogą mieć niższe miano wirusa

Objawy kliniczne u osób starszych różnią się od klasycznych objawów zakażenia RSV występujących u dzieci. Osoby starsze mają niższe miano wirusa (stopień rozcieńczenia materiału złożonego z komórek, w których zachodzi tworzenie nowych cząstek wirusa, w jakim roztwór zawiera jeszcze minimalną dawkę efektywną wirusa), co hamuje wykrywanie wirusa za pomocą szybkich testów antygenowych, co z kolei prowadzi do niedodiagnozowania RSV w tej populacji (Colosia 2017).

- Badanie wymazów z jamy nosowo-gardłowej lub nosa

Podczas gdy RT-PCR zwiększa czułość wykrywania RSV w porównaniu z innymi metodami testowania, próbka użyta do testu diagnostycznego może wpływać na czułość wykrywania RSV. Pobieranie próbek przy użyciu wymazów z nosogardzieli, chociaż jest lepiej tolerowane niż płyn do płukania nosa lub aspirat nosowo-gardłowy u dorosłych, pozwala uzyskać niższe miano wirusa co sprawdza się do niedoszacowania liczby zakażeń (Onwuchekwa 2023).

2.1.4.1.2 Porównanie z grypą

Grypa i RSV należą do najczęstszych przyczyn zakażenia dolnych dróg oddechowych, przy czym grypa wywołuje około 1 miliarda zakażeń, a RSV około 64 milionów ostrych zakażeń dróg oddechowych na całym świecie każdego roku. Systematyczna analiza przeprowadzona w ramach badania *Global Burden of Diseases, Risk Factors, and Injuries* wykazała, że grypa powoduje 500 000 zgonów, a RSV 250 000 zgonów rocznie na całym świecie. W Stanach Zjednoczonych szacuje się, że każdego roku dochodzi do 50 000 zgonów związanych z grypą i 17 000 zgonów związanych z RSV. Osoby starsze i dorośli wysokiego ryzyka (tj. osoby z obniżoną odpornością i osoby z chorobami układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego) doświadczają wysokiej zachorowalności i śmiertelności związanej z RSV. Wskaźniki hospitalizacji osób dorosłych wysokiego ryzyka w każdym wieku zakażonych grypą (242/100 000 mieszkańców) i RSV (91/100 000 mieszkańców) są porównywalne z tymi dla osób starszych o wszystkich poziomach ryzyka (odpowiednio 256 i 84 na 100 000 mieszkańców wśród dorosłych w wieku 65-74 lat). Osoby starsze, osoby z obniżoną odpornością oraz osoby z chorobami układu oddechowego lub sercowo-naczyniowego są narażone na ryzyko ciężkiej grypy lub choroby wywołanej przez RSV (Hartnett 2022).

Badanie HARTI (ang. *Hospitalized Acute Respiratory Tract Infection*), które przedstawiono w publikacji Hartnett 2022, było globalnym badaniem w sezonach epidemicznych 2017-2019, mającym na celu ocenę czynników ryzyka ciężkiej choroby i wykorzystanie zasób medycznych u dorosłych hospitalizowanych z powodu ostrego zakażenia dróg oddechowych. Obserwowano pacjentów z potwierdzoną grypą lub RSV do 3 miesięcy po wypisie ze szpitala. W badaniu wykazano, że RSV był związany z większym wykorzystaniem środków medycznych w trakcie hospitalizacji w porównaniu do grypy. Co więcej, pacjenci z RSV byli starsi w porównaniu do pacjentów z grypą (średnia: 63,1 lat vs. 59,7 lat) i zgłaszali większe nasilenie objawów w trakcie hospitalizacji (średnia: 4,5 vs. 4,0). Większy odsetek pacjentów z RSV

miął dodatkowe współistniejące schorzenia podczas hospitalizacji i zaobserwowano zaostrzenie astmy lub POChP, zaostrzenie zastoinowej niewydolności serca i hipoksemię. Pacjenci z RSV wymagali dłuższej hospitalizacji (mediana długości pobytu: 4,4 dnia vs. 3,9 dnia), a większość z nich (79,8%) wymagała suplementacji tlenu w trakcie hospitalizacji w porównaniu z chorymi na grypę (59,5%). Po 3 miesiącach od wypisu ze szpitala, zgłosił się do niego ponownie większy odsetek pacjentów z RSV (13,4%), którzy wymagali dłuższego stosowania antybiotyków, leków przeciwkaszlowych, leków rozszerzających oskrzela oraz wziewnych i ogólnoustrojowych steroidów w porównaniu z osobami chorymi na grypę (11,9%).

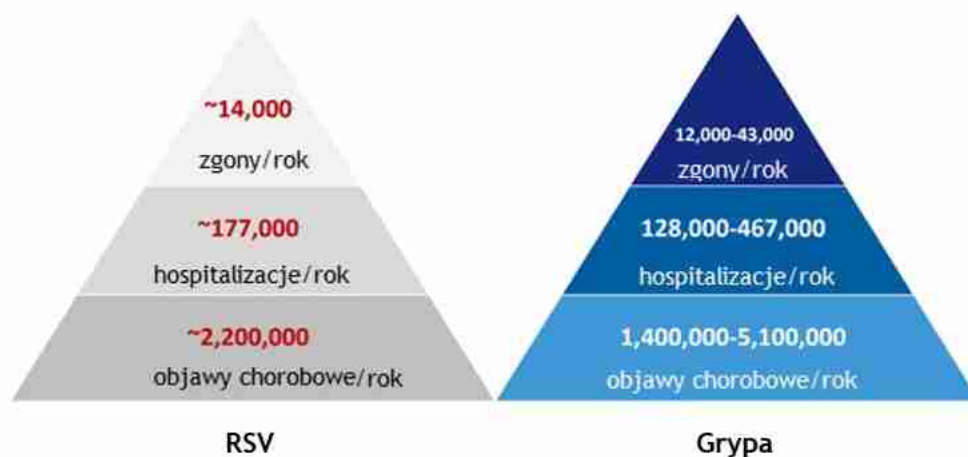
Objawy grypy, wirusa RSV i COVID-19 są podobne i mogą obejmować: gorączkę, kaszel i duszność. Ponieważ objawy są podobne, rozróżnienie chorób wywołanych przez wirusy układu oddechowego może być trudne. Aby zdiagnozować potencjalny przypadek, pracownicy służby zdrowia mogą skorzystać z odpowiedniego testu diagnostycznego. W Tab. 4 przedstawiono symptomy i częstość ich występowania w opisanych przypadkach zachorowań (NFID 2024).

Tab. 4. Symptomy występujące przy przeziębieniu, grypie, RSV i COVID-19 (NFID 2024).

Choroba/symptomy	Przeziębienie	COVID-19	Grypa	RSV
Ból	Czasami	Czasami	Często	Rzadko
Problemy z oddychaniem	Rzadko	Często	Rzadko	Czasami
Zmęczenie	Czasami	Często	Często	Rzadko
Gorączka	Rzadko	Czasami	Często	Czasami
Utrata zmysłu węchu i smaku	Rzadko	Czasami	Rzadko	Rzadko
Ból gardła	Często	Często	Czasami	Rzadko
Świszczący oddech	Rzadko	Rzadko	Rzadko	Często

Porównanie cech klinicznych i *Burden of Disease* wirusa RS z grypą, która jest dobrze poznaną przyczyną zachorowalności i śmiertelności wśród osób starszych, **może zwiększyć świadomość personelu medycznego na temat potencjalnego zakażenia RSV powodującego ciężką chorobę dolnych dróg oddechowych u osób starszych**. Zakażenie RSV może wywołać poważną chorobę podobną do tej wywołanej przez grypę, co powoduje konieczność częstszych badań w kierunku RSV. Wśród dorosłych w wieku 65 lat i starszych wirus RS i grypa są zbliżone w zakresie liczb zgonów, hospitalizacji oraz pacjentów z objawami chorobowymi występujących średnio w ciągu roku. Na Ryc. 13 zestawiono porównanie liczby zgonów, hospitalizacji oraz liczby przypadków objawów chorobowych wśród pacjentów z RSV oraz z grypą występujących w skali roku w USA (CDC Havers 2022).

Ryc. 13. Porównanie *Burden of Disease* RSV z grypą wśród starszych dorosłych w wieku ≥ 65 w USA (CDC Havers 2022).

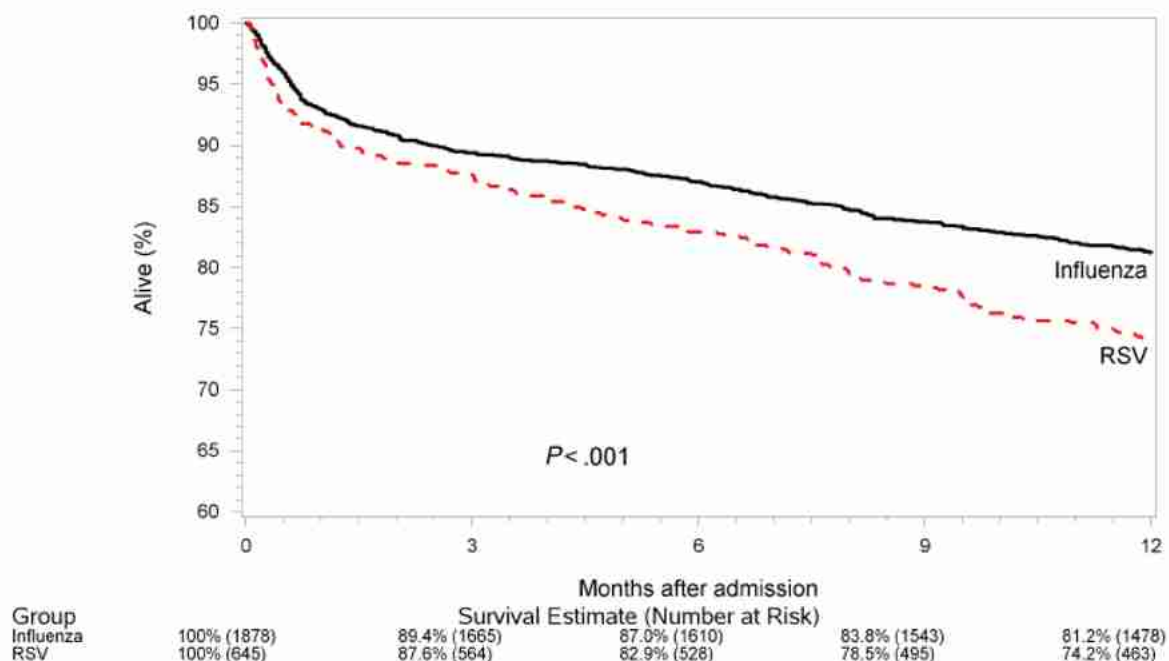


2.1.4.2 Śmiertelność

Na Ryc. 14 przedstawiono wskaźnik przeżycia w ciągu 1 roku od przyjęcia pacjentów z Centrum Medycznego *Kaiser Permanente* w Południowej Kalifornii, w wieku 60 lat i starszych, którzy hospitalizowani byli z powodu RSV lub grypy. Wskaźnik przeżycia u pacjentów z grypą po 3, 6, 9 i 12 miesiącach wynosił odpowiednio 89,4%, 87,0%, 83,8% oraz 81,2% w porównaniu do wskaźnika przeżycia u pacjentów z RSV, który wyniósł 87,6%, 82,9%, 78,5% i 74,2%. W czasie 12 miesięcy po przyjęciu pacjentów wskaźnik przeżycia pacjentów z RSV był o 7% niższy w porównaniu do pacjentów z grypą. Krótkoterminowa śmiertelność pacjentów zakażonych wirusem RS jest podobna do tej u pacjentów zakażonych grypą. Jednak długoterminowe przeżycie pacjentów z RSV, jest gorsze w porównaniu z pacjentami chorymi na grypę. Wpływ RSV na przeżycie długoterminowe może odzwierciedlać potencjał wirusa RS do wywołania przewlekłego stanu zapalnego związanego z uporczywą, czasem postępującą chorobą płuc. Syncytialny wirus oddechowy jest przyczyną poważnych chorób wśród hospitalizowanych osób starszych. U pacjentów z RSV stwierdzono powikłania płucne, w tym zapalenie płuc, przyspieszony oddech, niedotlenienie i większe zapotrzebowanie na tlenoterapię oraz zaostrzenie astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc, przewlekłe zapalenie oskrzeli i rozedmę płuc (Ackerson 2023).

W Tab. 5. zestawiono charakterystykę wewnątrzszpitalną pacjentów w wieku 60 lat i starszych hospitalizowanych z powodu RSV lub grypy.

Ryc. 14. Wskaźnik przeżycia w ciągu 1 roku od przyjęcia wśród pacjentów w wieku ≥ 60 lat hospitalizowanych z powodu syncyotialnego wirusa oddechowego lub zakażenia grypą w USA (Ackerson 2023).



Tab. 5. Charakterystyka wewnątrzszpitalna pacjentów w wieku 60 lat i starszych hospitalizowanych z powodu RSV lub zakażenia grypą w USA (Ackerson 2023)

Charakterystyka pacjentów	RSV (N=645)	Grypa (N=1 878)	p-value ^a
Dni od przyjęcia do zlecenia dodatniego wyniku testu na obecność RSV/grypy [średnia; SD; zakres]	0,7; 1,9; 0,0-31,0	0,7; 1,4; 0,0-20,00	0,402
Dni od przyjęcia do daty dodatniego wyniku testu na obecność RSV/grypy [średnia; SD; zakres]	2,5; 2,6; 0,0-35,0	2,6; 1,9; 0,0-21,0	0,570
Jakiegokolwiek użycie leków przeciwwirusowych podczas hospitalizacji, n (%)	304 (47,1)	1 477 (78,6)	<0,001
Jakiegokolwiek użycie antybiotyków podczas hospitalizacji, n (%)	607 (94,1)	1 670 (88,9)	<0,001
Jakiegokolwiek wdychanie, wstrzyknięcie, dożylnie lub doustne użycie sterydów podczas hospitalizacji, n (%)	416 (64,5)	900 (47,9)	<0,001
Stosowanie sterydów wziewnych podczas hospitalizacji, n (%)	183 (28,4)	418 (22,3)	0,002
Zastrzyki ze sterydów podczas hospitalizacji, n (%) ^b	321 (49,8)	622 (33,1)	<0,001
Stosowanie sterydów dożylnych podczas hospitalizacji, n (%)	6 (0,9)	12 (0,6)	0,448
Stosowanie doustnych sterydów podczas hospitalizacji, n (%)	267 (41,4)	480 (25,6)	<0,001
Koinfekcja dróg oddechowych w ciągu ± 7 dni od zlecenia badania, n (%)	9 (1,4)	20 (1,1)	0,497

^a - wartość p z testu χ^2 , testu t, dokładnego testu Fishera lub testu sumy rang Wilcoxona, odpowiednio,

^b - koinfekcje dróg oddechowych występujące w ciągu ± 7 dni obejmowały paragrypę, ludzki metapneumowirus, rinowirus/enterowirus i koronawirus. Ponadto 1 osoba ze współistniejącym zakażeniem wirusem RSV i grypą w ciągu ± 7 dni, ale nie podczas tej samej hospitalizacji, wliczono do kohorty wirusa RSV i usuwano z kohorty chorych na grypę.

2.1.5 Aktualne postępowanie medyczne w chorobach wywołanych przez RSV

Od czasu odkrycia w 1956 r. syncytialnego wirusa oddechowego został on uznany za wiodącą globalną przyczynę zachorowalności i śmiertelności, zwłaszcza wśród niemowląt w pierwszych sześciu miesiącach życia. RSV jest jedną z najczęstszych przyczyn ostrych zakażeń dróg oddechowych u dzieci i główną pojedynczą przyczyną hospitalizacji w okresie niemowlęcym. W ostatnich latach zauważono, że wirus dotyka także dorosłych z grup ryzyka, w tym osoby starsze, osoby z obniżoną odpornością, osoby mieszkające w domach opieki. Osoby dorosłe zakażone wirusem RS zazwyczaj reprezentują łagodne objawy przypominające przeziębienie, jednak u niektórych może rozwinąć się infekcja płuc. Zakażenie wirusem RS jest tak powszechne, że szacuje się, że powoduje obciążenie chorobami porównywalne z grypą u osób starszych. Biorąc pod uwagę starzejącą się strukturę populacji w krajach zachodnich, śmiertelność związana z wirusem RS u dorosłych staje się coraz większym problemem (CDC 2023a).

W Tab. 6 przedstawiono rekomendowane postępowanie medyczne w chorobach wywołanych przez RSV, w tym zapalenie oskrzeli, szpitalne i pozaszpitalne zapalenie płuc oraz choroby grypopodobne, których głównym czynnikiem patogennym jest RSV (Kondratiuk 2022). Ze względu na brak dostępnych terapii i interwencji o potwierdzonej skuteczności stosowania w przypadku chorób dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS, podstawą leczenia jest leczenie objawowe. Zaleca się stosowanie leków przeciwgorączkowych takich jak: paracetamol, ibuprofen, acetaminofen, stosowanie tlenoterapii, a u pacjentów ze świszczącym oddechem krótkotrwale zaleca się stosowanie kortykosteroidów. Do ogólnych zaleceń należy pozostanie w domu i odpoczynek, picie dużej ilości płynów.

Tab. 6. Rekomendowane postępowanie medyczne w chorobach wywołanych przez RSV.

Organizacja/publikacja, rok	Rekomendowane interwencje
CDC 2022	<p>Nie ma specyficznego leczenia przeciwwirusowego ludzkiego wirusa paragrypy (ang. <i>human parainfluenza viruses</i>, HPIV). Większość osób chorych wraca do zdrowia samodzielnie. Jednak aby złagodzić objawy zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none">• zażycie acetaminofenu, ibuprofenu i innych dostępnych bez recepty leków przeciwbólowych i przeciwgorączkowych,• stosowanie nawilżacza powietrza lub zażycie gorącego prysznica w celu złagodzenia bólu gardła i kaszlu. <p>Osobom chorym zaleca się:</p> <ul style="list-style-type: none">• picie dużej ilości płynów,• pozostanie w domu i odpoczynek. <p>Nie zaleca się stosowania antybiotyków, ponieważ nie są one skuteczne przeciwko HPIV.</p>
MP 2023a	<p>Leczenie ostrego zapalenia oskrzeli:</p> <ol style="list-style-type: none">1. Leczenie objawowe: leki przeciwgorączkowe (lekiem pierwszego wyboru jest paracetamol, alternatywnie ibuprofen, kwas acetylosalicylowy, metamizol) lub u osób z bardzo wysoką gorączką w razie nieskuteczności leków przeciwgorączkowych fizyczne metody ochładzania i ewentualnie leki przeciwkaszlowe – w przypadku kaszlu suchego dekstrometofran (o działaniu ośrodkowym) lub lewodropropizyna (o działaniu obwodowym).2. Nie zaleca się stosowania antybiotyku, wyjątek stanowi krtusiec.3. U chorych z objawami ostrego zapalenia oskrzeli w okresie epidemii grypy od 48 h od wystąpienia pierwszych objawów rozważane jest podanie leku przeciwgrypowego. Zaleca się również odpoczynek w łóżku

Organizacja/publikacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>oraz picie dużej ilości płynów. Leczenie objawowe obejmuje również w razie potrzeby: leki przeciwkaszlowe, leki kurczące naczynia błony śluzowej nosa, izotoniczne lub hipertoniczne roztwory chlorku sodu do nosa. Chorego pacjenta z niewydolnością oddechową powinno się przenieść do ośrodka prowadzącego pozaustrojową oksygenację przezbłonową (ECMO).</p> <p>4. Stosowanie B2-mimetyków wziewnych zaleca się wyłącznie w razie objawów obturacji oskrzeli (do B2-mimetyków wziewnych krótko działających (SABA) zalicza się fenoterol oraz salbutamol, a do B2-mimetyków długo działających (LABA) zalicza się formoterol oraz sameterol).</p>
MP 2023b	<p>Zalecenia ogólne w leczeniu pozaszpitalnego zapalenia płuc (PZP):</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Leczenie ambulatoryjne: niepalenie tytoniu, odpoczynek, picie dużej ilości płynów; od zwalczania gorączki i uśmierzania ew. bólu opłucnowego zaleca się paracetamol lub niesteroidowe leki przeciwzapalne. 2. Leczenie szpitalne: <ol style="list-style-type: none"> a. tlenoterapia pod kontrolą SpO2 (u chorych na POChP pod kontrolą powtarzanej gazometrii krwi tętniczej), aby uzyskać PaO2 ≥60 mm Hg i SpO2 94-96% (u chorych na POChP i innych zagrożonych hiperkapnią - 88-92%). Zastosowanie tlenoterapii wysokoprzepływowej rozważa się u chorych ze zmniejszonym wskaźnikiem PaO2/FiO2 bez wyraźnego zwiększenia wysiłku oddechowego. Jeśli stwierdza się cechy hipowentylacji (hiperkapnia) oraz zwiększonego wysiłku oddechowego → rozważa się nieinwazyjną wentylację. b. ocena stanu nawodnienia i odżywienia chorego - w razie wskazań przetoczenie płynów, płyny i stosowanie suplementów żywieniowych, c. w przypadku płynu w jamie opłucnej stosuje się wczesną toracentezę, w razie ropniaka opłucnej i u części chorych z powikłanym wysiękiem parapneumonicznym stosuje się drenaż jamy opłucnej, d. u chorych na ciężkie PZP rozważa się zastosowanie metyloprednizolonu i.v. 0,5 mg/kg mc. 2 × dz. przez 5 dni; nie stosuje jednak glikokortykosteroidów rutynowo. Zgodnie z wytycznymi <i>American Thoracic Society/ Infectious Diseases Society of America</i> wskazaniem do podania glikokortykosteroidów w PZP jest wstrząs septyczny oporny na leczenie. 3. Antybiotykoterapia: <ol style="list-style-type: none"> a. U chorych kierowanych do szpitala z podejrzeniem PZP rozważyć należy niezwłoczne zastosowanie antybiotyku, jeżeli stan chorego jest ciężki lub chory może dotrzeć do szpitala z opóźnieniem (>2 h). U chorych przyjętych do szpitala antybiotykoterapię należy rozpocząć możliwie najszybciej po ustaleniu rozpoznania, bezwzględnie w ciągu 4 h. b. Wybór antybiotyku: początkowe leczenie empiryczne c. Czas leczenia: ≥5 dni, 48 h od stabilizacji klinicznej; w PZP wywołanym przez MRSA lub <i>P. aeruginosa</i> - 7 dni. Dłuższe leczenie w przypadku martwiczego zapalenia płuc, powikłań (ropnie płuc, wysięk parapneumoniczny, ropniak opłucnej) oraz pozapłucnych ognisk zakażenia. Kryteria stabilizacji klinicznej: <ol style="list-style-type: none"> 1) temperatura ciała <37,8°C (wg niektórych ekspertów <37,2°C) 2) tętno ≤100/min 3) ciśnienie tętnicze skurczowe ≥100 mm Hg 4) SpO2 ≥90% lub PaO2 ≥60 mm Hg (podczas oddychania powietrzem) 5) możliwość przyjmowania pokarmów drogą doustną 6) niewystępowanie zaburzeń świadomości; jeśli nie zachodzi oczekiwana poprawa, nie zaleca się modyfikacji leczenia wcześniej niż po 3 dniach jej stosowania.
Redondo 2024	Hiszpańska grupa <i>Neumoexperts Prevention Group</i> (NEP) opublikowała zaktualizowane zalecenia dotyczące szczepień w celu zapobiegania pozaszpitalnemu

Organizacja/publikacja, rok	Rekomendowane interwencje
	<p>zapaleniu płuc u dorosłych. W odniesieniu do zapobiegania RSV, NEP zaleca następujące środki:</p> <ol style="list-style-type: none"> 1. Wdrożenie środków kontroli zakażeń w placówkach opieki zdrowotnej i placówkach opieki długoterminowej. 2. Promowanie świadomości społecznej i edukacji w zakresie przenoszenia RSV i środków zapobiegawczych. 3. Opracowanie i wzmocnienie systemów nadzoru w celu monitorowania aktywności RSV w społeczności i szybkiej identyfikacji ognisk choroby. 4. Zalecenia dotyczące szczepień: z perspektywy ochrony indywidualnej, NEP w Hiszpanii zaleca szczepienia przeciwko RSV dla starszych osób dorosłych w wieku ≥ 60 lat, zwłaszcza tych z: <ol style="list-style-type: none"> a. przewlekłą chorobą płuc, b. przewlekłą chorobą sercowo-naczyniową, c. innymi diagnozami lub stanami, które powodują upośledzenie czynności płuc lub słabą siłę kaszlu i zastój wydzieliny (skrajna otyłość lub zaburzenia neurologiczne), d. choroba nerek, e. cukrzyca, f. immunosupresja. 5. Pracownikom służby zdrowia należy zaoferować szczepienie przeciwko RSV, ponieważ są oni narażeni na większe ryzyko zarażenia się RSV i zwiększone ryzyko przeniesienia RSV na inne osoby.

2.1.6 Rekomendacje i wytyczne kliniczne dotyczące szczepień

W Tab. 7 zestawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych rekomendacjach. Wszystkie odnalezione rekomendowane interwencje dotyczą profilaktycznych szczepień przeciwko wirusowi RS u osób w wieku 60 lat i starszych.

W dzienniku Ustaw opublikowano komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 27.10.2023 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2024. Wśród zalecanych szczepień dla osób w 60. roku życia i starszym pojawiło się szczepienie przeciwko RSV. Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ang. *Advisory Committee on Immunization Practices*, ACIP) zarekomendował aby w sezonie 2023-24 lekarze oferowali szczepienia przeciwko RSV osobom dorosłym w wieku ≥ 60 lat. Zalecanymi szczepionkami są Arexvy® i Abrysvo® (ACIP 2023). Amerykańska agencja *Centers for Disease Control and Prevention* (CDC) sugeruje, że szczepienie może zapobiec znacznej zachorowalności na choroby wywołane RSV u dorosłych w wieku ≥ 60 lat. W celu zapobiegania chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV rekomenduje szczepienie Arexvy® lub Abrysvo® (CDC 2024). Europejska Agencja Leków (ang. *European Medicines Agency*, EMA) zarekomendowała przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej dla preparatów Abrysvo® oraz Arexvy® (EMA 2023a, 2023b). W artykule przedstawionym w *Medycynie Praktycznej* (MP 2023c) omówiono stosowanie szczepionek przeciwko RSV u dorosłych w wieku ≥ 60 lat. Dorosłym w wieku ≥ 60 lat można zalecić 1 dawkę szczepionki przeciwko RSV. Proponowanymi szczepionkami są Arexvy® i Abrysvo®. Krajowy Komitet Doradczy ds. Szczepień (ang. *National Advisory Committee on Immunization*, NACI) dokonuje aktualnie przeglądu stosowania Abrysvo®. Rekomendacje z tej organizacji pojawią się wkrótce (NACI 2024). Hiszpańska grupa *NeumoExperts Prevention* rekomenduje aby szczepionki przeciwko RSV były częścią programu szczepień dla dorosłych, a strategia oparta na wieku powinna być preferowana w stosunku do grup wysokiego ryzyka. Skuteczność i wydajność tej praktyki będzie zależeć od

czasu trwania ochrony i potrzeby corocznych lub bardziej rozłożonych w czasie dawek (Redondo 2024). Z kolei w wytycznych *North Carolina Department of Health and Human Services* (NCDHHS) dotyczących syncytialnego wirusa oddechowego na lata 2023-2024, zarekomendowano stosowanie szczepionki Arexvy® lub Abrysvo®, w zależności od preferencji pacjenta (NCDHHS 2023-2024). Według lekarzy z Podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) szczepienie przeciw RSV powinno być zalecane wszystkim osobom po 60. roku życia. Wiek stanowi istotny czynnik ryzyka ciężkiego przebiegu, hospitalizacji i rozwoju powikłań zakażenia RSV (POZ 2023). W Programie Szczepień Ochronnych (PSO) na rok 2024 pojawiła się informacja o zalecaniu osobom dorosłym w wieku ≥ 60 lat szczepienia przeciwko wirusowi syncytium nabłonka oddechowego (RSV) (PSO 2023). Również Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTMR) w wykazie szczepień na rok 2024 dorosłych zaleciła osobom dorosłym w wieku ≥ 60 lat zaszczepienie 1 dawką przeciwko wirusowi RS (PTMR 2024). W 2023 zaleciła szczepienie przeciwko RSV wszystkim nieuodpornionym osobom spełniających kryterium wieku (60+) (PTMR 2023). Polskie Towarzystwo Wakcynologii w 2024 roku w swoim Kalendarzu szczepień dorosłych również uwzględniło szczepienie osób po 60. roku życia 1 dawką szczepionki przeciw RSV (PTW 2024). Na portalu Szczepienia.info, który powstał z inicjatywy Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego PZH- Państwowego Instytutu Badawczego we współpracy z Polskim Towarzystwem Wakcynologii, 12 marca 2024 roku opublikowano Kalendarz szczepień dorosłych - Osoby starsze. Widnieje na nim informacja, że osoby po 60. roku życia powinny przyjąć 1 dawkę szczepienia przeciwko syncytialnemu wirusowi oddechowemu (Szczepienia.info 2024).

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

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

Tab. 7. Zalecenia dotyczące profilaktycznych szczepień przeciwko RSV u starszych dorosłych w wieku 60 lat i starszych.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2023 (USA)	<ol style="list-style-type: none"> 1. W maju 2023 r. FDA zatwierdziło pierwsze szczepionki do profilaktyki chorób dolnych dróg oddechowych związanych z RSV u dorosłych w wieku ≥ 60 lat. Szczepienie pojedynczą dawką szczepionek RSV firmy GSK (Arexvy®) lub Pfizer (Abrysvo®) wykazało umiarkowaną do wysokiej skuteczność w zapobieganiu objawowej chorobie LRTI wywołanej przez RSV w ciągu dwóch kolejnych sezonów RSV wśród dorosłych w wieku ≥ 60 lat. W dniu 21 czerwca 2023 r. ACIP zagłosował za zaleceniem, aby dorośli w wieku ≥ 60 lat mogli otrzymać pojedynczą dawkę szczepionki przeciwko RSV, stosując wspólne podejmowanie decyzji klinicznych. 2. ACIP zarekomendował także, aby w sezonie 2023-24 lekarze oferowali szczepienia przeciwko RSV osobom dorosłym w wieku ≥ 60 lat, stosując wspólne podejmowanie decyzji klinicznych, gdy tylko dostępne będą szczepionki, i powinni oni nadal oferować szczepienia kwalifikującym się osobom dorosłym, które pozostają niezaszczepione.
Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2024 (USA)	Dorośli w wieku 60 lat i starsi mogą otrzymać pojedynczą dawkę szczepionki przeciwko RSV w ramach wspólnego podejmowania decyzji klinicznych. W przypadku osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych, które wspólnie z lekarzem podejmą

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>decyzję o zaszczepieniu się przeciwko wirusowi RS, najlepszy czas na zaszczepienie się to późne lato i wczesna jesień - tuż przed tym, jak wirus RS zwykle zaczyna rozprzestrzeniać się w społeczeństwie.</p> <p>Istnieją dwie szczepionki przeciwko RSV dopuszczone przez amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) do stosowania u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w Stanach Zjednoczonych:</p> <ol style="list-style-type: none"> 3. GSK Arexvy®, 4. Pfizer Abrysvo®. <p>Obie szczepionki zawierają część wirusa RS. Działanie obu szczepionek polega na wywołaniu odpowiedzi immunologicznej, która może chronić przed chorobami układu oddechowego w przypadku zakażenia wirusem RSV w przyszłości.</p>
European Medicines Agency (EMA) 2023 (Europa)	<ol style="list-style-type: none"> 1. EMA zarekomendowała dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej szczepionki Arexvy® (rekombinowanej, z adiuwantem), pierwszej szczepionki do czynnego uodparniania w celu ochrony dorosłych w wieku 60 lat i starszych przed chorobą dolnych dróg oddechowych (LRTI) wywoływaną przez syncytialny wirus oddechowy (RSV). 2. EMA zarekomendowała przyznanie pozwolenia na dopuszczenie do obrotu w Unii Europejskiej dla Abrysvo®, szczepionki chroniącej przed chorobami wywoływanymi przez syncytialny wirus oddechowy (RSV). Abrysvo jest pierwszą szczepionką przeciwko RSV przeznaczoną do biernej immunizacji niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po podaniu szczepionki matce w czasie ciąży. Szczepionka ta jest również wskazana do czynnego uodparniania osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych.
Medycyna praktyczna (MP) 2023	<p>W maju 2023 roku amerykańska Agencja Żywności i Leków (FDA) zarejestrowała 2 szczepionki przeciwko RSV do stosowania u dorosłych w wieku ≥60 lat:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RSVPreF₃ (Arexvy® [GSK]) - szczepionkę podjednostkową rekombinowaną, zawierającą glikoproteinę F RSV w konformacji przedfuzyjnej oraz adiuwant AS01E; • RSVpreF (Abrysvo® [Pfizer]) - szczepionkę podjednostkową rekombinowaną, zawierającą glikoproteinę F podtypu A i B RSV w konformacji przedfuzyjnej. <p>Dorosłym w wieku ≥60 lat można zalecić 1 dawkę szczepionki przeciwko RSV, a decyzję o jej podaniu należy podjąć wspólnie z pacjentem po omówieniu bilansu korzyści i ryzyka.</p> <p>Zalecenie szczepienia opierające się na wspólnej decyzji lekarza i pacjenta o jego wykonaniu, w przeciwieństwie do silnych zaleceń rutynowych, nie obejmuje wszystkich pacjentów z danej grupy wiekowej lub zdefiniowanych grup ryzyka. Podejmując decyzję o szczepieniu, należy uwzględnić na przykład:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wskazania do szczepienia na podstawie indywidualnego ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia RSV - dane epidemiologiczne wskazują, że największym ryzykiem obciążone są osoby w wieku ≥60 lat z przewlekłymi chorobami towarzyszącymi lub innymi czynnikami ryzyka; ta grupa pacjentów może odnieść największe korzyści ze szczepienia • preferencje pacjenta • charakterystykę danej szczepionki (skuteczność, bezpieczeństwo i tolerancję). <p>Szczepienie najlepiej wykonać przed rozpoczęciem okresu zwiększonej aktywności RSV w populacji. W sezonie epidemicznym 2023/2024 należy je proponować nieuodpornionym dorosłym, gdy tylko szczepionka będzie dostępna.</p>
National Advisory Committee on Immunization (NACI) 2024 (Kanada)	<p>Abrysvo®, szczepionka przeciwko RSV, została dopuszczona do stosowania w Kanadzie w następujących celach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • czynnego uodparniania kobiet w ciąży od 32 do 36 tygodnia ciąży w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych (LRTI) i ciężkiej LRTI wywołanej przez RSV u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia, • zapobieganie LRTI wywołanej przez RSV u osób w wieku 60 lat i starszych poprzez czynną immunizację. <p>NACI dokonuje przeglądu stosowania Abrysvo®. Rekomendacje pojawią się wkrótce.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
NeumoExperts Prevention Group 2024 (Hiszpania)	<p>Arexvy®, szczepionka przeciwko RSV, została dopuszczona do stosowania w Kanadzie w celu zapobiegania chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez RSV u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych. NACI dokonuje przeglądu stosowania szczepionki Arexvy®. Rekomendacje pojawią się w przyszłości.</p> <p>Grupa NeumoExperts Prevention rekomenduje aby szczepionki przeciwko RSV były częścią programu szczepień dla dorosłych. Szczepienie przeciwko RSV rekomendowane jest szczególnie osobom starszym w wieku ≥ 60 lat, zwłaszcza osobom z przewlekłą chorobą płuc, przewlekłą chorobą układu krążenia i innymi diagnozami lub stanami, które powodują upośledzenie czynności płuc lub słabą siłę kaszlu i stagnację wydzielin (skrajna otyłość lub zaburzenia neurologiczne). Pozostałe rekomendacje to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • strategia wskazań opartych na wieku obejmuje zalecanie szczepień przeciwko RSV wszystkim osobom w określonym przedziale wiekowym, niezależnie od ich indywidualnych poziomów ryzyka lub chorób podstawowych; • strategia ukierunkowana na grupy wysokiego ryzyka obejmuje wcześniejsze szczepienie przeciwko RSV populacji o podwyższonym ryzyku ciężkiego zakażenia RSV lub jego powikłań; • szczepienia powinny być podawane przed rozpoczęciem sezonu RSV, aby zapewnić najwyższy poziom ochrony; • obie obecnie zatwierdzone szczepionki przeciwko RSV (Arexvy® i Abrysvo®) są zalecane do podawania w pojedynczej dawce; • dowody pozwalające określić potrzebę ponownego szczepienia nie są obecnie dostępne; • szczepienia przeciwko RSV u dorosłych można płynnie włączyć do rutynowych schematów szczepień, biorąc pod uwagę zalecane terminy i harmonogramy innych szczepionek.
NC Medicaid Division of Health benefits (NCDHHS) 2023-2024 (USA)	<p>Abrysvo® i Arexvy®: ACIP rekomenduje, aby osoby w wieku 60 lat i starsze mogły otrzymać pojedynczą dawkę szczepionki przeciwko RSV w ramach wspólnego podejmowania decyzji klinicznych. Szczepionka jest dostępna do rozliczenia jako roszczenie medyczne lub apteczne w punkcie sprzedaży.</p>
Podstawowa opieka zdrowotna (POZ) 2023 (Polska)	<p>Jedyną dostępną metodą ochrony czynnej przed zakażeniem RSV u dorosłych jest szczepienie. W 2023 r. w Unii Europejskiej i Stanach Zjednoczonych zostały zarejestrowane dwie szczepionki przeciw RSV przeznaczone dla osób dorosłych:</p> <ol style="list-style-type: none"> a. RSVPreF₃ OA (GSK) - szczepionka podjednostkowa, rekombinowana, zawierająca glikoproteinę F RSV w konformacji przedfuzyjnej oraz adiuwant AS01E, b. RSVpreF (Pfizer) - szczepionka podjednostkowa, rekombinowana, zawierająca glikoproteinę F podtypu A i B RSV w konformacji przedfuzyjnej. <ol style="list-style-type: none"> 1. Szczepienie przeciw RSV zaleca się wszystkim osobom po 60. roku życia. Wiek stanowi istotny czynnik ryzyka ciężkiego przebiegu, hospitalizacji i rozwoju powikłań zakażenia RSV. 2. Szczepienie przeciw RSV zaleca się szczególnie osobom z grup ryzyka, które ukończyły 60 lat. Schorzenia współistniejące, szczególnie z obszaru kardiopulmonologicznego, zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia wywołanego przez RSV, hospitalizacji i zgonu. 3. Szczepienie przeciw RSV zaleca się szczególnie pensjonariuszom domów opieki po 60. roku życia. Wirus RS jest przyczyną 10-20% zapaleń płuc w domach opieki, a śmiertelność w przebiegu zakażenia wynosi 5%. 4. Przebyta infekcja RSV nie stanowi przeciwwskazania do szczepienia przeciw RSV. Zakażenia wywołane przez RSV występują wielokrotnie w ciągu życia. Przebyta infekcja nie zapewnia długotrwałej ochrony. U pacjentów starszych wykazano słabą odpowiedź komórkową i humoralną nawet po przebytej infekcji RSV. <p>Odstęp między przebyłą infekcją RSV a szczepieniem nie został określony. W takiej sytuacji zaleca się postępowanie jak w przypadku innych szczepień - szczepienie należy wykonać po ustąpieniu ostrych objawów choroby. Nie należy odraczać szczepienia, np. do następnego sezonu, ponieważ nie da się oszacować, jaki poziom odporności i na jak długo uzyskał pacjent po przebytej infekcji.</p> <p>Przeciwwskazania do szczepienia przeciw RSV:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Szczepionki przeciw RSV są zarejestrowane do stosowania u osób dorosłych, od 60. roku życia (oraz w przypadku szczepionki RSVPreF u kobiet między 24. a 36. tygodniem ciąży w celu uodpornienia niemowląt do 6. miesiąca życia). Jedynym trwałym przeciwwskazaniem do podania szczepionki przeciw RSV jest nadwrażliwość na którykolwiek składnik preparatu. Podobnie jak w przypadku innych szczepień, u osób z ostrymi objawami infekcyjnymi lub z zaostrzeniem choroby przewlekłej zaleca się odroczenie szczepienia przeciwko RSV do czasu ustąpienia objawów choroby i stabilizacji stanu klinicznego.
Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTMR) 2024	Wykaz szczepień zawiera zalecenia dotyczące szczepień przeciwko takim chorobom jak grypa, pneumokoki, COVID-19, RSV, tężec, błonica, krztusiec, ospa wietrzna, półpasiec, oraz inne, z uwzględnieniem specyficznych potrzeb różnych grup, takich jak kobiety przed i w trakcie ciąży, osoby z przewlekłymi chorobami, pracownicy ochrony zdrowia, czy osoby po 60. roku życia .
Program Szczepień Ochronnych (PSO) na rok 2024, 2023 (Polska)	W katalogu szczepień zalecanych osobom dorosłym uwzględniono: szczepienie przeciwko wirusowi syncytium nabłonka oddechowego (RSV) zalecane dorosłym w wieku ≥60 lat zgodnie z zaleceniem lekarza .

2.2 Wybór populacji docelowej

Populację docelową w ramach niniejszego raportu HTA stanowią osoby dorosłe w wieku 60 lat i starsze.

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

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

Profilaktyka zdrowotna i bezpieczeństwo wśród osób starszych, są w okresie zachorowań szczególnie ważne, ponieważ seniorzy należą do jednej z grup pacjentów, którzy najciężiej znoszą zakażenia.

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

3 Interwencja - Abrysvo®

Decyzja Komisji Europejskiej o dopuszczeniu do obrotu szczepionki Abrysvo® przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu u osób w wieku 60 lat i starszych została wydana 23 sierpnia 2023 roku.

W dniu 31 maja 2023 roku *U.S. Food and Drug Administration* (FDA) zatwierdziła szczepionkę Abrysvo® do stosowania w profilaktyce chorób dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS u osób w wieku 60 lat i starszych.

3.1 Charakterystyka interwencji

Poniżej przedstawiono szczegółowe dane dotyczące szczepionki przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu. Dane dotyczące analizowanej interwencji opracowano na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego (ChPL Abrysvo®). W Tab. 8 podsumowano charakterystykę ocenianego produktu leczniczego.

Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez wirusa RSV (ChPL Abrysvo®).

Nazwa handlowa, postać i dawka leku, kod EAN	Abrysvo®, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, jedna dawka (0,5ml) zawiera: <ul style="list-style-type: none">• antygen F wirusa RSV podgrupy A, stabilizowany w konformacji przedfuzyjnej (60 mikrogramów),• antygen F wirusa RSV podgrupy B, stabilizowany w konformacji przedfuzyjnej (60 mikrogramów), Proszek jest biały. Rozpuszczalnik jest przejrzystym, bezbarwnym płynem.
Kod ATC i nazwa grupy	J07BX05 - szczepionki, inne szczepionki przeciwwirusowe
Substancja czynna	Szczepionka Abrysvo zawiera dwa rekombinowane antygeny F wirusa RSV stabilizowane w konformacji przedfuzyjnej, reprezentujące podgrupy RSV-A i RSV-B.
Wnioskowane wskazanie	Czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV
Dawkowanie	<u>Osoby w wieku 60 lat i starsze</u> Należy podać jedną dawkę 0,5 ml.
Droga podania	Domięśniowo
Mechanizm działania	Szczepionka Abrysvo zawiera dwa rekombinowane antygeny F wirusa RSV stabilizowane w konformacji przedfuzyjnej, reprezentujące podgrupy RSV-A i RSV-B. Białko F w konformacji przedfuzyjnej jest głównym celem przeciwciał neutralizujących, które blokują zakażenie RSV. Po podaniu domięśniowym antygeny F w konformacji przedfuzyjnej wywołują odpowiedź immunologiczną, która chroni przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez RSV. Osoby dorosłe w wieku 60 lat i starsze są chronione przez czynne uodparnienie.

3.1.1 Status rejestracyjny wnioskowanej interwencji

W Tab. 9 przedstawiono status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.

Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego (ChPL Abrysvo®, EMA 2023, FDA 2023).

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

3.1.2 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa stosowania

Osoby w wieku 60 lat i starsze

U osób w wieku 60 lat i starszych najczęściej zgłaszanym działaniem niepożądanym był ból w miejscu wstrzyknięcia (11%). Większość reakcji miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego i ustępowała w ciągu 1-2 dni od ich wystąpienia.

Tabelaryczne zestawienie działań niepożądanych

Bezpieczeństwo stosowania pojedynczej dawki szczepionki Abrysvo® u osób w wieku 60 lat i starszych (N = 18 575) oceniano w badaniach klinicznych III fazy.

Działania niepożądane przedstawiono według następujących kategorii częstości występowania:

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

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

Zgłoszone działania niepożądane zostały wyszczególnione według klasyfikacji układów i narządów, zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem (Tab. 10).

Tab. 10. Działania niepożądane po podaniu szczepionki Abrysvo®.

Klasyfikacja układów i narządów Działania niepożądane	Działania niepożądane u osób w wieku ≥60 lat
<i>Zaburzenia układu immunologicznego</i>	
Nadwrażliwość	Bardzo rzadko
<i>Zaburzenia układu nerwowego</i>	
Zespół Guillaina-Barry'ego	Rzadko ^a
<i>Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania</i>	
Ból w miejscu wstrzyknięcia	Bardzo często
Zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia	Często
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	Często

^a - w badaniu z udziałem osób w wieku 60 lat i starszych zgłoszono jeden przypadek zespołu Guillaina-Barrégo i jeden przypadek zespołu Millera Fishera, które wystąpiły odpowiednio 7 i 8 dni po otrzymaniu szczepionki Abrysvo® i zostały ocenione przez badacza jako prawdopodobnie związane z podaną szczepionką. Oba przypadki cechowały się albo czynnikami zakaźnymi, albo alternatywną etiologią. Jeden dodatkowy przypadek, który wystąpił po upływie 8 miesięcy od otrzymania szczepionki Abrysvo®, został oceniony przez badacza jako niezwiązany z podaną szczepionką. 14 miesięcy po podaniu zgłoszono jeden przypadek zespołu Guillaina-Barrégo w grupie placebo.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

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

3.1.3 Monitorowanie stosowania technologii

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

3.1.4 Kompetencje personelu

Nie określono szczególnych kompetencji personelu. Lekarz, farmaceuta lub pielęgniarka podaje szczepionkę w okolicę mięśnia naramiennego.

3.2 Status refundacyjny w Polsce i innych krajach

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.03.2024 r. obecnie szczepionka Abrysvo® nie jest refundowana ze środków publicznych w Polsce (Obwieszczenie MZ 2024).

W Programie Szczepień Ochronnych (PSO) na rok 2024 w Polsce, powszechne szczepienia przeciwko zakażeniom wirusem syncytialnym układu oddechowego (RSV) do stosowania domięśniowego należą do **szczepień zalecanych**, które nie są finansowane z budżetu Ministra Zdrowia. Stosowanie szczepionki zaleca się **osobom starszym, w 60. roku życia i starszych** zgodnie z zaleceniem lekarza. Szczepienia seniorów są ważne, gdyż są oni jedną z grup podwyższonego ryzyka związanego z zakażeniem RSV.

3.2.1 Wnioskowane warunki refundacji szczepionki Abrysvo®

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

Dane dotyczące wnioskowanego sposobu finansowania szczepionki Abrysvo® przedstawiono w Tab. 11.

Tab. 11. Wnioskowany sposób finansowania.

Proponowana cena zbytu netto	[REDAKTOR]
Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Wskazanie refundacyjne jest zawężone w porównaniu ze wskazaniem rejestracyjnym. Szczepionka Abrysvo® jest wskazana do czynnego uodparniania osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez RSV.
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w aptece na receptę
Poziom odpłatności	[REDAKTOR]
Grupa limitowa	Nowa grupa limitowa
Proponowany instrument podziału ryzyka	[REDAKTOR]

3.2.2 Uzasadnienie grupy limitowej dla szczepionki Abrysvo®

Wnioskowane jest wprowadzenie finansowania szczepionki przeciw zakażeniom syncytialnym wirusem oddechowym, bivalentnej, rekombinowanej - Abrysvo® ze środków publicznych u dorosłych w wieku 60 lat i starszych, w ramach refundacji aptecznej.

Zgodnie z Obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku, obecnie w aptekach dostępnych jest na receptę łącznie 5 refundowanych szczepionek. Są to szczepionki przeciw:

pneumokokom, wirusowi brodawczaka ludzkiego, półpaścowi oraz grypie. Każda ze szczepionek przeciwko danej chorobie należy do osobnej grupy limitowej. Szczepionki podlegające refundacji aptecznej zestawiono poniżej w Tab. 12.

Szczepionka Abrysvo® jest produktem leczniczym spełniającym wymagania określone w art. 15. ustawy z dnia 17 sierpnia 2023 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, które warunkują możliwość uzyskania refundacji jej ceny ze środków publicznych (Ustawa Refundacyjna 2023).

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

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

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

Tab. 12. Grupy limitowe szczepionek obecnie objętych refundacją apteczną.

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

3.2.3 Wcześniejsze oceny przez AOTMiT

W zakresie profilaktyki zakażeń przeciwko RSV Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniała wyłącznie paliwizumab (Synagis®). Wszystkie oceniane wnioski dotyczyły populacji dzieci.

Rekomendacje dotyczące finansowania ocenianej interwencji ze środków publicznych w Polsce, a także wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące profilaktyki zakażeń wywołanych przez RSV przedstawiono w Tab. 13.

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

Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji oceniła 6-krotnie paliwizumab (Synagis®) w ramach profilaktyki chorób dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS wśród dzieci. Paliwizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym otrzymywanym

metodą rekombinacji DNA z komórek szpiczaka mysiego (ChPL Synagis®). Pozytywne stanowiska Rady Przejrzystości i/lub rekomendacje Prezesa Agencji uzyskały 4 wnioski. Wszystkie oceniane wskazania dotyczyły populacji dzieci.

Stanowisko Rady Przejrzystości w najnowszym wniosku z dnia 5 grudnia 2022 roku uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis® w ramach programu lekowego 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)”, a Prezes Agencji AOTMiT rekomenduje warunkowe objęcie refundacją tego produktu leczniczego.

Tab. 13. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące profilaktyki zakażeń RSV.

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

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
			<p>przyczynowego. Wytyczne PTN z 2017 roku zalecają stosowanie paliwizumabu u pacjentów z wszystkich trzech grup wysokiego ryzyka. Podkreślają też konieczność stopniowego rozszerzania populacji kwalifikowanej w Polsce do sezonowej profilaktyki zachorowań na RSV, m.in. o dzieci z hemodynamicznie istotnymi wadami serca. Międzynarodowe zalecenia MGE 2017 oraz amerykańskie NPA 2018 wskazują, by profilaktykę za pomocą paliwizumabu stosować m.in. u dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca. W ślad za rekomendacjami refundacyjnymi z innych państw należy podkreślić, że korzyści ze stosowania paliwizumabu są umiarkowane, a koszt terapii w stosunku do obserwowanych efektów klinicznych jest bardzo wysoki. W takich państwach jak Francja i Holandia produkt nie jest refundowany u dzieci urodzonych w wieku ciążowym 33-35 tygodni.</p>	
2.	<p>Stanowisko RP nr 79/2018 z dnia 6 sierpnia 2018 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 77/2018 z dnia 9 sierpnia 2018 r.</p>	<p>W ramach program lekowego: "Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej irusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24).</p>	<p>Stanowisko: Rada przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Synagis (paliwizumab), 100 m, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka 1 ml, (100 mg/ml), kod EAN: 8054083006109, • Synagis (paliwizumab), 50 m, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka 0,5 ml, (100 mg/ml), kod EAN: 8054083006093, w ramach program lekowego: "Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24)", w ramach istniejącej grupy limitowej I wydawanie go bezpłatnie, pod warunkiem zaproponowanego korzystniejszego dla płatnika publicznego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), np. w postaci obniżenia ceny leku. Rada nie zgłasza uwag do projektu program lekowego. <p>Uzasadnienie: Dzieci z wrodzoną wadą serca należą do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia ciężkiej choroby dolnych dróg odde-</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis, paliwizumab, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml; Synagis, paliwizumab, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 0,5 ml w ramach program lekowego: "Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24)" pod warunkiem zastosowania mechanizmów poprawiających efektywność kosztową ocenianej technologii z uwagi na ograniczenia analizy klinicznej oraz uwzględniających niepewność związaną z oszacowaniami populacji docelowej.</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej. Wyniki analizy skuteczności wskazują, że paliwizumab w porównaniu do placebo znamienne statystycznie</p>

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
			<p>chowych wywołanej infekcją RSV, a stosowanie paliwizumabu jest jedynym sposobem profilaktyki. Analiza kliniczna wskazuje na umiarkowane korzyści ze stosowania paliwizumabu w profilaktyce iniekcji RSV, jak również względne bezpieczeństwo wnioskowanej technologii.</p>	<p>zmniejsza: ryzyko hospitalizacji wywołanej zakażeniem RSV, ryzyko przedłużonej (≥ 14 dni) hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV oraz ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę. Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, że istotnie statystycznie rzadziej w grupie paliwizumabu w stosunku do grupy placebo raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w podgrupie pacjentów z niesiniczą istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. Spośród szczegółowych zdarzeń niepożądanych, profilaktyka paliwizumabem w porównaniu z placebo wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia infekcji ogółem oraz mniejszym ryzykiem wystąpienia infekcji wirusem RS. Odnalezione rekomendacje kliniczne wskazują paliwizumab jako jedyną dostępną formę profilaktyki zakażeń wirusem RS.</p>
3.	<p>Stanowisko RP nr 130/2017 oraz 131/2017 z dnia 13 listopada 2017 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 72/2017 z dnia 14 listopada 2017 r.</p>	<p>W ramach program lekowego "Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1).</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne rozszerzenie populacji w refundacji produktu leczniczego Synagis (paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiolka 0,5 ml (100 mg/ml), kod EAN: 8054083006093, w ramach wnioskowanego program lekowego "Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1).</p> <p>Uzasadnienie: Odnalezione rekomendacje kliniczne wskazują, że preparat Synagis (paliwizumab) jest jedyną dostępną formą profilaktyki zakażeń wirusem RS, jednocześnie dowody naukowe w postaci badań randomizowanych wysokiej (Impact-RSV) oraz niższej (Tavsu 2014) jakości wraz z badaniami obserwacyjnymi wskazują na wyższą skuteczność paliwizumabu and brakiem profilaktyki. Charakterystyka Produktu Leczniczego zawiera zalecenia w zakresie specjalnych ostrzeżeń i środków ostrożności dotyczących stosowania. We wniosku obecne kryteria włączenia do terapii w ramach programu lekowego zostają rozszerzone o dostępność program dla populacji dzieci poniżej 6 miesiąca życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS oraz</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis (paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiolka 1 ml (100 mg/ml), Synagis (paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, fiolka 0,5 ml (100 mg/ml), w ramach program lekowego "Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1).</p> <p>Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej ze względu na brak efektywności kosztowej. Ocena ekonomiczna wykazała, że zastosowanie paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV jest technology nieefektywną kosztowo niezależnie od zastosowania instrumentu podziału ryzyka. Warto także wskazać, że przedstawiony model ekonomiczny zawiera niejasności co do populacji docelowej względem zaproponowanego program lekowego. Ponadto zastrzeżenie budzi fakt</p>

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
			spełniające kryterium wieku ciążowego 29032 tyg. Skuteczność we właściwej populacji docelowej (tj. dzieci w wieku ciążowym od 28. tyg. 1 dzień do 32 tyg.) nie została jednoznacznie potwierdzona. Analiza w podgrupach ze względu na wiek ciążowy, wskazuje, że w części podgrup mieszczących się w populacji, o którą program lekowy miałby być rozszerzony, różnice pomiędzy paliwizumabem a placebo nie osiągnęły istotności statystycznej. Ocena ekonomiczna wykazuje, że stosowanie paliwizumabu w praktyce zakażeń RSV jest technologią nieefektywną kosztowo (wartości ICUR znajdują się powyżej progu wskazanego w ustawie).	przyjęcia dożywnotnego horyzontu czasowego w modelu oraz założenie o możliwości zakażenia wirusem RSV tylko w jednym sezonie zakażeń, co może powodować przeszacowanie wyników zdrowotnych. Kluczowym aspektem rozpatrywanego wniosku jest kwestia rozszerzenia obecnie obowiązującego programu lekowego o populację dzieci urodzonych w wieku ciążowym zawierającym się w przedziale od 28 tygodni 1 dzień do 32 tygodni. Należy podkreślić, że rozszerzenie populacji docelowej może stanowić znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego. Zgodnie z założeniem w analizie wpływu na budżet populacja, w której obecnie finansowany jest Synagis wynosi ok. 1300 pacjentów. Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji może spowodować wzrost populacji nawet do ok. 4800 osób.
4.	Stanowisko RP nr 3/2017 oraz 4/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r. Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 2/2017 z dnia 10 stycznia 2017 r.	We wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca	Stanowisko: Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis (palivizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 0,5 ml, kod EAN: 8054083006093, w ramach programu lekowego, we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z ciężką hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej. Uzasadnienie: Paliwizumab jest humanizowanym, monoklonalnym przeciwciałem klasy IgG1k (zbudowanym z sekwencji ludzkich i mysich przeciwciał), które poprzez związanie się z antygenowym miejscem A białka fuzyjnego syncytialnego wirusa oddechowego (RSV) powoduje blokadę połączenia się wirusa z komórką organizmu, zapobiegając zakażeniu. Ze względu na brak skutecznych metod leczenia zakażeń RSV jedynym sposobem uzyskania kontroli nad infekcją RSV (w tym zapobieganie powikłaniom) jest profilaktyka. Tutaj jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń RSV jest paliwizumab.	Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis, (palivizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1 ml. Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań 100 mg/ml, 0,5 ml, w ramach programu lekowego "Zapobieganie ciężkiej chorobie dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24). Uzasadnienie: Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej ze względu na brak efektywności kosztowej. Ocena ekonomiczna wskazała, że zastosowanie paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RS jest technologią nieefektywną kosztowo. W modelu przyjęto założenie, o jednokrotnym zakażeniu w trakcie sezonu co może prowadzić do przeszacowania efektów zdrowotnych. Dodatkowo w ramach analizy nie uwzględniono kosztów wynikających z utraty niewykorzystanego produktu leczniczego (tzw. wastage), co może wpływać

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
				<p>na przeszacowanie efektów zdrowotnych. Należy także podkreślić, że Rekomendacji nr 43/2015 dotyczącej oceny paliwizumabu (Synagis) w takim samym wskazaniu Prezes Agencji wskazał na konieczność zapewnienia efektywności kosztowej wnioskowanej technologii medycznej, co w obecnym wniosku nie zostało uwzględnione, pomimo oparcia wniosku na dotychczasowe dane, skuteczności i bezpieczeństwa na tych samych dowodach naukowych.</p>
5.	<p>Opinia RP nr 68/2015 oraz 69/2015 z dnia 25 maja 2015 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 43/2015 z dnia 25 maja 2015 r.</p>	<p>We wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.</p>	<p>Stanowisko: Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis (palivizumabum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. + 1 amp., EAN: 5909990815616, we wskazaniu zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10, Q20-Q24), w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie.</p> <p>Uzasadnienie: Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność, jak również, bezpieczeństwo stosowania paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS. Brak jest innych skutecznych metod zapobiegających zakażeniom RSV. Sezonowe (od października do kwietnia) podawanie w comiesięcznych odstępach (do 5x) przyczynia się do istotnej redukcji zarówno zakażeń, jak i ciężkich powikłań, zmniejszając wybitnie okresy hospitalizacji. Wszyscy eksperci zalecają stosowanie profilaktyki przeciwciałami monoklonalnymi anty RSV u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. Paliwizumab jest refundowany w większości krajów unii Europejskiej - w tym w 8-miu krajach o podobnym do Polski PKB per capita.</p>	<p>Rekomendacja: Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis, palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50mg, 1 fiol.+1 amp., EAN: 5909990815616, Synagis, palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiol.+1 amp., EAN: 5909990815715, we wskazaniu zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-1- Q20-Q24) na wskazanych we wniosku warunkach.</p> <p>Prezes rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis, palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50mg, 1 fiol.+1 amp., EAN: 5909990815616, Synagis, palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiol.+1 amp., EAN: 5909990815715, we wskazaniu zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-1- Q20-Q24) pod warunkiem obniżenia ceny (bezpośrednio lub z wykorzystaniem instrumentu dzielenia ryzyka) lub wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zapewni obniżenie ceny paliwizumabu lub kosztów terapii paliwizumabem</p>

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
				<p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis, pod warunkiem obniżenia ceny, co zwiększy szansę na zapewnienie opłacalności wnioskowanej technologii medycznej. We wskazanych dowodach naukowych wykazano wyższą skuteczność paliwizumabu nad brakiem profilaktyki w zapobieganiu zakażeniom wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca. W badaniach klinicznych wykazano, że paliwizumab może wpłynąć na zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu zakażeń RSV we wnioskowanej populacji. Zastrzeżenie budzi jednak profil bezpieczeństwa wskazanego preparatu, gdyż nie można wykluczyć, że jego stosowanie przyczynia się do zwiększenia liczby infekcji spowodowanej innymi czynnikami patogenymi. Obecnie brak jest alternatywnej metody profilaktyki możliwej do zastosowania p/wirusowi RS w podanym wskazaniu. Ocena ekonomiczna wskazała, że zastosowanie paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV jest technologią droższą od obecnie stosowanej ale jednocześnie skuteczniejszą. Technologia ta może być opłacalna przy obniżeniu ceny i zastosowaniu 100 letniego horyzontu czasowego, który może być trudny do osiągnięcia w rzeczywistych warunkach, ze względu na fakt, że modelowanie nie uwzględnia możliwości wystąpienia innych niż astma schorzeń, które mogą wpłynąć na skrócenie oczekiwanej długości życia, a wynikających chociażby z profilu bezpieczeństwa paliwizumabu.</p>
6.	<p>Stanowisko RP nr 80/2012 oraz 81/2012 z dnia 17 września 2012 r.</p> <p>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr</p>	<p>We wskazaniu profilaktyka zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt wysokiego ryzyka.</p>	<p>Stanowisko:</p> <p>Rada Przejrzystości wnioskuje o zachowanie programu w dotychczasowym kształcie.</p> <p>Uzasadnienie:</p>	<p>Rekomendacja:</p> <p>Prezes Agencji nie rekomenduje poszerzenia kryteriów związanych z wiekiem kwalifikującym do profilaktycznego leczenia produktem leczniczym Synagis® (paliwizumab) proszek i roztwór do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. 50 mg proszku + 1 amp. 0,6 ml rozp. (100mg/ml), EAN</p>

L.p.	Nr dokumentu i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja Prezesa AOTM/AOTMiT
	70/2012 oraz 71/2012 z dnia 17 września 2012 r.		Główny argumentem opinii Rady było stwierdzenie, że dotychczasowy program zabezpiecza najbardziej zagrożoną grupę dzieci.	<p>5909990815616 w ramach programu lekowego "Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną)".</p> <p>Uzasadnienie: Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia jest ocena zasadności poszerzenia populacji pacjentów objętych bezpłatną profilaktyczną terapią produktem leczniczym Synagis® (paliwizumab) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. 50 mg proszku + 1 amp. 0,6 ml rozp. (100mg/ml), EAN 5909990815616 w ramach już istniejącego programu lekowego "Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną)". W ocenie Prezesa Agencji nie ma podstaw do rozszerzenia grupy dzieci objętych leczeniem w ramach wnioskowanego programu. Obecnie funkcjonujący program zabezpiecza najbardziej zagrożoną populację niemowląt. Przedstawione przez wnioskodawcę dane kliniczne nie dostarczają jednoznacznych argumentów, iż proponowane niewielkie poszerzenie populacji dzieci o wnioskowany wiek urodzeniowy i metrykalny przyniesie wymierną korzyść kliniczną, mając na względzie, że objęcie finansowaniem wzmiankowanej populacji wiązałoby się ze wzrostem rocznych inkrementalnych wydatków z budżetu płatnika publicznego. Na uwagę zasługuje także fakt, iż dostępne pozytywne rekomendacje praktyki klinicznej, warunkowo dopuszczają stosowanie ocenianej technologii u dzieci z wysokim ryzykiem infekcji RSV. Także rekomendacje finansowe zwracają uwagę na trudno mierzalny efekt terapeutyczny versus koszty całkowite stosowania ocenianego leku.</p>

3.2.4 Przegląd rekomendacji refundacyjnych

Poniżej przedstawiono przegląd rekomendacji refundacyjnych dla szczepionki Abrysvo® w zapobieganiu zakażeniu RSV u dorosłych w wieku 60 lat i starszych. W dniu 6 maja 2024 roku przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

W wyniku przeglądu nie odnaleziono żadnych rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania szczepionki Abrysvo® w profilaktyce chorób dolnych dróg oddechowych wywołanych RSV. Przyczyną powyższego może być fakt, że wskazanie dotyczące czynnego uodparniania osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez RSV zostało zarejestrowane przez EMA stosunkowo niedawno, tj. 23.08.2023 roku.

Francuska organizacja HAS planowała rozpoczęcie prac nad opracowaniem zalecenia dotyczącego szczepień przeciwko RSV na marzec 2024 roku. W Tab. 14 zebrano szczegółowe informacje dotyczące odnalezionych danych.

Tab. 14. Rekomendacje refundacyjne dla szczepionki Abrysvo®.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2023	Strategia szczepień w zapobieganiu zakażeniu wywołanego RSV u dorosłych w wieku 60 lat i starszych.	Celem rekomendacji jest ocena znaczenia włączenia zatwierdzonej szczepionki (szczepionek) do strategii zapobiegania zakażeniom wirusem RS u osób od 60 do 64 lat obciążonych czynnikami ryzyka poważnych powikłań w przypadku zakażenia oraz u osób w wieku 65 i starszych z chorobami współistniejącymi lub bez. Rozpoczęcie pracy nad opracowaniem rekomendacji szczepień przewiduje się na marzec 2024 roku.

3.2.5 Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 roku w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, obecnie finansowanym ze środków publicznych w profilaktyce leczenia wirusa RS jest lek stosowany w ramach programu lekowego B.40 „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24, G12.0, G12.1, E84.0)”: paliwizumab (Synagis®). Program lekowy B.40 dotyczy wyłącznie populacji dzieci. Wśród populacji dorosłych nie jest obecnie refundowana żadna technologia medyczna we wnioskowanym wskazaniu, w tym żaden program lekowy, który oferowałby szczepienia ochronne przeciwko zakażeniom wirusem RS.

4 Komparator

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

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

4.1 Uzasadnienie wyboru komparatora

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

Rozważanym wskazaniem refundacyjnym szczepionki Abrysvo® przeciwko zakażeniom wirusem syncytialnym układu oddechowego jest profilaktyka zakażeń u dorosłych powyżej 60 roku życia. Osoby starsze są w szczególności narażone na zakażenia RSV nie tylko ze względu na podeszły wiek, ale również towarzyszące choroby przewlekłe, które wpływają na większe ryzyko wystąpienia zakażenia wirusem RS oraz zwiększają ryzyko powikłań. Obecnie w Polsce jedyną refundowaną formą profilaktyki przeciwko zakażeniom wirusem RS jest preparat paliwizumab (Synagis®), który stosowana jest w ramach programu lekowego B.40 i obejmuje wyłącznie populację dzieci. W populacji dorosłych nie jest refundowana żadna terapia/szczepionka wskazana w zapobieganiu zakażeniom wirusem RS.

Zarówno Polskie jak i zagraniczne wytyczne kliniczne rekomendują stosowanie szczepienia profilaktycznego u dorosłych w wieku 60 lat i starszych (PSO, POZ, ACIP, CDC, EMA).

Obecnie na rynku aptecznym we wnioskowanej populacji dostępna jest szczepionka Arexvy®, zarejestrowana przez EMA w czerwcu 2023 we wskazaniu czynnego uodparniania osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV). Szczepionka Arexvy® nie jest obecnie refundowana (Obwieszczenie MZ 2024), stąd nie zostanie ona uwzględniona w analizie.

Zgodnie z danymi z ChPL szczepionka Abrysvo® była bardziej skuteczna w porównaniu do placebo w zakresie zmniejszenia ryzyka wystąpienia pierwszego epizodu zakażenia dolnych dróg oddechowych wywołanego przez RSV. W badaniu RCT szczepionkę podano 18 488 osobom w wieku 60 lat i starszym, a 18 470 otrzymało placebo. Wyniki badania wykazały skuteczność szczepionki Abrysvo® w obniżaniu ryzyka wystąpienia chorób dolnych dróg oddechowych wywołanych przez wirus RS z co najmniej 2 o 65,1% oraz z co najmniej 3 objawami o 88,9%.

W związku z powyższym komparatorem dla szczepionki Abrysvo® (biwalentnej, rekombinowanej) w czynnym uodparnianiu przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS w populacji dorosłych w wieku 60 lat i starszych jest brak szczepienia/placebo.

5 Efekty zdrowotne

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

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

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

- w ramach oceny skuteczności:
 - 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.
- w ramach oceny bezpieczeństwa:
 - zdarzenia niepożądane raportowane w badaniach.

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

6 Rodzaj i jakość dowodów

Do analizy skuteczności klinicznej, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT 2016 poszukiwano dowodów naukowych najwyższej jakości, których metodyka umożliwiła uzyskanie najbardziej wiarygodnych danych w zakresie efektywności eksperymentalnej ocenianej interwencji (zgodnie z klasyfikacją przedstawioną w Tab. 15) oraz które uwzględniały punkty końcowe zdefiniowane w rozdziale 5. Z kolei do analizy skuteczności praktycznej oraz analizy bezpieczeństwa poszukiwano także dowodów z niższych poziomów wiarygodności, w tym pragmatycznych prób klinicznych z randomizacją, badań obserwacyjnych, badań opisowych, czy rejestrów pacjentów.

We wstępnym wyszukiwaniu zidentyfikowano:

- 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie kliniczne RENOIR, dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa biwalentnej, rekombinowanej szczepionki RSVpreF (Abrysvo®) w zapobieganiu chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS (Walsh 2023),
- 1 abstrakt konferencyjny dotyczący badania RENOIR i przedstawiający dane dotyczące immunogenności po 1 miesiącu od zaszczepienia (Fukushima 2023).

Tab. 15. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych 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 równoczesną grupą kontrolną.
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną 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 paneli ekspertów.

7 Podsumowanie

Na podstawie analizy problemu decyzyjnego określono cel analizy, którym jest ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania szczepionki Abrysvo® w czynnym uodparnianiu osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez syncytialny wirus oddechowy (RSV).

Wnioskowane jest objęcie finansowaniem szczepionki przeciw zakażeniom RSV (biwalentnej, rekombinowanej) u dorosłych w wieku ≥ 60 lat, w ramach refundacji aptecznej

Refundacja szczepionki umożliwi większy dostęp do szczepień wśród osób starszych, które są w szczególności narażone na zakażenia RSV nie tylko ze względu na podeszły wiek, ale również towarzyszące choroby przewlekłe. Czynniki te wpływają na większe ryzyko wystąpienia zakażenia wirusem RS oraz wystąpienie powikłań, zwłaszcza w przebiegu pozaszpitalnego zapalenia płuc oraz zapalenia oskrzeli, a także pogorszenie istniejących chorób np. astmy i przewlekłej obturacyjnej choroby płuc.

Określony w ramach niniejszej analizy schemat PICO(S) (ang. *population, intervention, comparison, outcome, study*) przedstawiono w poniższej tabeli (Tab. 16).

Tab. 16. 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.

Spis rycin

Ryc. 1. Struktura syncytialnego wirusa układu oddechowego (Bianchini 2020).	11
Ryc. 2. Średnie sezonowe przyjęcia do szpitala z powodu chorób układu oddechowego przypisane każdemu patogenowi według grupy wiekowej (Sharp 2021).	14
Ryc. 3. Cotygodniowe obserwowane i przewidywane przyjęcia do szpitala z powodu chorób układu oddechowego, przypisane każdemu patogenowi u pacjentów w wieku 65-74 lat (Sharp 2021).	15
Ryc. 4. Cotygodniowe obserwowane i przewidywane przyjęcia do szpitala z powodu chorób układu oddechowego, przypisane każdemu patogenowi u pacjentów w wieku 75 lat i starszych (Sharp 2021).	15
Ryc. 5. Miesięczny odsetek hospitalizacji wywołanych przez zakażenie wirusem RS według grup wiekowych w okresie październik 2022 r. - wrzesień 2023 r. (CDC, Surveillance&Research, RSV-NET).	17
Ryc. 6. Miesięczny odsetek hospitalizacji wywołanych przez zakażenie wirusem RS według grup wiekowych w okresie październik 2023 r. - kwiecień 2024 r. (CDC, Surveillance&Research, RSV-NET).	18
Ryc. 7. Hospitalizacja pacjentów z ostrym zapaleniem oskrzeli wywołanym przez wirus RS wśród dorosłych w Polsce w latach 2020-2022 (Statystyki NFZ 2024).	19
Ryc. 8. Hospitalizacja pacjentów z zapaleniem płuc wywołanym wirusem RS wśród dorosłych w Polsce w latach 2009-2017 (Statystyki NFZ 2024).	20
Ryc. 9. Liczba zachorowań na RSV ogółem oraz wśród dzieci w Polsce od 01.01.2023 do 30.04.2024 (PZH 2024).	21
Ryc. 10. Liczba nowych zachorowań na RSV ogółem oraz wśród dzieci do lat 2 w Polsce w 2 tygodniowych odstępach od 15.03.2023 do 30.04.2024 (PZH 2024).	21
Ryc. 11. Odsetek próbek pozytywnych w stosunku do wszystkich przebadanych próbek w grupie wiekowej 65 lat i więcej w sezonie epidemicznym 2019-2020 w Polsce (Kondratiuk 2022).	22
Ryc. 12. Udział procentowy wirusów grypopodobnych w grupie wiekowej 65 lat i więcej w sezonie epidemicznym 2019-2020 w Polsce (Kondratiuk 2022).	23
Ryc. 13. Porównanie <i>Burden of Disease</i> RSV z grypą wśród starszych dorosłych w wieku ≥ 65 w USA (CDC Havers 2022).	26
Ryc. 14. Wskaźnik przeżycia w ciągu 1 roku od przyjęcia wśród pacjentów w wieku ≥ 60 lat hospitalizowanych z powodu syncytialnego wirusa oddechowego lub zakażenia grypą w USA (Ackerson 2023).	27

Spis tabel

Tab. 1. Miesięczny odsetek hospitalizacji wywołanych przez zakażenie wirusem RS według grup wiekowych w okresie październik 2022 - wrzesień 2023 (CDC, Surveillance&Research, RSV-NET).	17
Tab. 2. Miesięczny odsetek hospitalizacji wywołanych przez zakażenie wirusem RS według grup wiekowych w okresie październik 2023 - kwiecień 2024 (CDC, Surveillance&Research, RSV-NET).	17
Tab. 3. Hospitalizacja dorosłych w Polsce wywołana przez zakażenie RSV w roku 2017 i 2020 (Statystyki NFZ 2024).	19
Tab. 4. Symptomy występujące przy przeziębieniu, grypie, RSV i COVID-19 (NFID 2024). ..	25
Tab. 5. Charakterystyka wewnątrzszpitalna pacjentów w wieku 60 lat i starszych hospitalizowanych z powodu RSV lub zakażenia grypą w USA (Ackerson 2023).....	27
Tab. 6. Rekomendowane postępowanie medyczne w chorobach wywołanych przez RSV....	28
Tab. 7. Zalecenia dotyczące profilaktycznych szczepień przeciwko RSV u starszych dorosłych w wieku 60 lat i starszych.....	31
Tab. 8. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego we wskazaniu czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez wirusa RSV (ChPL Abrysvo®).	35
Tab. 9. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego (ChPL Abrysvo®, EMA 2023, FDA 2023).	36
Tab. 10. Działania niepożądane po podaniu szczepionki Abrysvo®.	37
Tab. 11. Wnioskowany sposób finansowania.	38
Tab. 12. Grupy limitowe szczepionek obecnie objętych refundacją apteczną.	39
Tab. 13. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/opinie/rekomendacje AOTMiT dotyczące profilaktyki zakażeń RSV.	41
Tab. 14. Rekomendacje refundacyjne dla szczepionki Abrysvo®.	48
Tab. 15. Klasyfikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii, według Wytycznych Oceny Technologii Medycznych AOTMiT 2016.	52
Tab. 16. Kontekst kliniczny wg schematu PICO.	54

Piśmiennictwo

- ACIP 2023** M. Melgar, A. Britton, L. E. Roper., et al. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Older Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices – United States, 2023. US Department of Health and Human Services, Centers for Disease Control and Prevention, *MMWR*, 2023, vol. 72, no. 29
- Ackerson 2023** Ackerson B, Tseng H, Sy L, et al. Severe Morbidity and Mortality Associated With Respiratory Syncytial Virus Versus Influenza Infection in Hospitalized Older Adults, *Clinical Infectious Diseases* 2023
- ALA 2024** <https://www.lung.org/lung-health-diseases/lung-disease-lookup/rsv/symptoms-diagnosis> [dostęp: 06.05.2024]
- AOTMiT 2016** Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, Wytyczne oceny technologii medycznych (HTA), Wersja 3.0, 2016.
- Bergeron 2021** H. Bergeron. R. A. Tripp. Immunology of RSV: An Updated Review. *Viruses*, 2021, 12, 2478, DOI: 10.3390/v13122478
- Bianchini 2020** Sonia Bianchini, Ettore Silvestri, Alberto Argentiero, et al. Role of Respiratory Syncytial Virus in Pediatric Pneumonia. *Microorganisms* 2020
- CDC 2022** <https://www.cdc.gov/parainfluenza/prevention-treatment.html> [dostęp: 06.05.2024]
- CDC 2023** <https://www.cdc.gov/rsv/about/symptoms.html> [dostęp: 06.05.2024]
- CDC 2023a** <https://www.cdc.gov/rsv/high-risk/older-adults.html> [dostęp: 06.05.2024]
- CDC 2024** <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rsv/public/older-adults.html> [dostęp: 06.05.2024]
- CDC Havers 2022** Havers F, Prezentacja Epidemiology and Burden of Disease of Respiratory Syncytial Virus in Older Adults in the U.S. National Center for Immunization & Respiratory Diseases 2022
- CDC, Surveillance&Research, RSV-NET** <https://www.cdc.gov/rsv/research/rsv-net/dashboard.html> [dostęp: 06.05.2024]
- Chadha 2020** Chadha M, Hirve S, Bancej C, et al. Human respiratory syncytial virus and influenza seasonality patterns—Early findings from the WHO global respiratory syncytial virus surveillance, *Wiley* 2020
- ChPL Abrysvo®** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/abrysvo-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 06.05.2024]
- ChPL Synagis®** https://www.ema.europa.eu/pl/documents/product-information/synagis-epar-product-information_pl.pdf [dostęp: 06.05.2024]
- Colosia 2017** Colosia A, Yang J, Hillson E, et al. The epidemiology of medically attended respiratory syncytial virus in older adults in the United States: A systematic review, *PLOS ONE* 2017
- EMA 2023a** <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-rsv-vaccine-protect-infants-6-months-age-and-older-adults> [dostęp: 06.05.2024]
- EMA 2023b** <https://www.ema.europa.eu/en/news/first-vaccine-protect-older-adults-respiratory-syncytial-virus-rsv-infection> [dostęp: 06.05.2024]
- eZdrowie 2023** <https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/rsv-2019-2013> [dostęp: 06.05.2024]
- 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.
- Han 1999** L. I. Han, J. P. Alexnader, L. J. Anderson. Respiratory Syncytial Virus Pneumonia among the Elderly: An Assessment of Disease Burden. *The Journal of Infectious Disease*, 1999; 179: 25-30

- Hartnett 2022** J. Hartnett, P. Donga, G. Ispas, et al. Risk factors and medical resource utilization in US adults hospitalized with influenza or respiratory syncytial virus in the Hospitalized Acute Respiratory Tract Infection study. *Influenza Other Respi Viruses*. 2022; 16: 906-915, <https://doi.org/10.1111/irv.12994>
- HAS 2024** Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus - Note de cadrage. https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460918/fr/strategie-vaccinale-de-prevention-des-infections-par-le-vrs-chez-l-adulte-age-de-60-ans-et-plus-note-de-cadrage [dostęp: 06.05.2024]
- John Hopkins Medicine 2024** <https://www.hopkinsmedicine.org/health/conditions-and-diseases/acute-bronchitis> [dostęp: 06.05.2024]
- Kiss 2014** Gabriella Kiss, Jens M. Holl, Grant M. Williams, et al. Structural Analysis of Respiratory Syncytial Virus Reveals the Position of M2-1 between the Matrix Protein and the Ribonucleoprotein Complex. *Journal of Virology* 2014
- Kondriatuk 2022** K. Kondriatuk, E. Hallmann, K. Łuniwska, et al. Analysis of Infections Caused by Influenza Viruses and Influenza-Like Viruses in the Population of People over 65 Years of Age in the 2019-2020 Epidemic Season in Poland. *Medical Science Monitor*, 2022, 28: 1643-3750, DOI: 10.12659/MSM.937953
- Leksykon 2024** <http://bazalekow.leksykon.com.pl/icd.html?a=searchIcd&pos=0&psize=50&cmn=wirus+rs#search> [dostęp: 06.05.2024]
- Li 2023** Y. Li, D. Kulkarni, E. Begier, et al. Adjusting for Case Under-Ascertainment in Estimating RSV Hospitalisation Burden of Older Adults in High-Income Countries: a Systematic Review and Modelling Study. *Infect Dis Ther*, 2023 12:1137-1149, <https://doi.org/10.1007/s40121-023-00792-3>
- Mastalerz-Migas 2023** Stanowisko konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej dotyczące wykonywania szybkich testów antygenowych w kierunku grypy, COVID-19 i RSV w podstawowej opiece zdrowotnej z dnia 9 stycznia 2023 r
- MEDONET 2023** <https://www.medonet.pl/choroby-od-a-do-z/choroby-zakazne,wirus-rsv--zakazenie-rsv---objawy--leczenie,artykul,1696397.html#wirus-rsv-diagnostyka-laboratoryjna> [dostęp: 06.05.2024]
- Mehta 2013** J. Mehta, E. E. Walsh, P. J. Mahadevia, et al. Risk Factors for Respiratory Syncytial Virus Illness Among Patients with Chronic Obstructive Pulmonary Disease. *COPD: Journal of Chronic Obstructive Pulmonary Disease*, 2013, 10: 293-299, <https://doi.org/10.3109/15412555.2012.744741>
- MP 2023** <https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/choroby/zakazenia-wirusowe/321332,zakazenia-rsv-objawy-leczenie-powiklania> [dostęp: 06.05.2024]
- MP 2023a** <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.5.> [dostęp: 06.05.2024]
- MP 2023b** <https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.11.1> [dostęp: 06.05.2024]
- MP 2023c** <https://infekcje.mp.pl/choroby/rsv/337464,stosowanie-szczepionek-przeciwko-rsv-u-doroslych-w-wieku-60-lat> [dostęp: 06.05.2024]
- NACI 2024** Respiratory syncytial virus (RSV): Canadian Immunization Guide. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines/respiratory-syncytial-virus.html#a5> [dostęp: 06.05.2024]
- NCDHHS 2023-2024** NC Medicaid Respiratory Syncytial Virus (RSV) Guidelines for 2023-2024. <https://medicaid.ncdhhs.gov/blog/2023/10/05/nc-medicaid-respiratory-syncytial-virus-rsv-guidelines-2023-2024> [data dostępu: 06.05.2024]
- NFID 2024** <https://www.nfid.org/resource/how-to-tell-the-difference-between-flu-rsv-covid-19-and-the-common-cold/> [dostęp: 06.05.2024]
- Obwieszczenie MZ 2024** Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 18 marca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2024 r. <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia->

	18-marca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywieniowego-oraz-wyrobow-medycznych [dostęp: 06.05.2024]
Onwuchekwa 2023	Onwuchekwa C, Moreo L, Menon S, et al. Underascertainment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults Due to Diagnostic Testing Limitations: A Systematic Literature Review and Meta-analysis, <i>The Journal of Infectious Diseases</i> 2023
POZ 2023	A. Nitsch-Osuch, A. Antczak, A. Barczyk. Rekomendacje grupy ekspertów w zakresie szczepień przeciw wirusowi RS osób dorosłych. <i>Lekarz POZ</i> , 6/2023
PSO 2023	Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 27 października 2023 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2024.
PTMR 2023	Kalendarz szczepień dorosłych. https://ptmr.info.pl/szczepienia/ [dostęp: 06.05.2024]
PTMR 2024	Wykaz szczepień dorosłych w wybranych stanach. https://ptmr.info.pl/szczepienia-dorosli-wskazania/ [dostęp: 06.05.2024]
PTW 2024	Kalendarz szczepień dorosłych. https://ptwalc.org.pl/wp-content/uploads/2024/04/Kalendarz-szczepien-doroslych-w-zaleznosci-od-wieku.png [dostęp: 06.05.2024]
PZH 2024	https://wwwold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2023/index_mp.html [dostęp: 06.05.2024]
Redondo 2024	E. Redondo, I. Rivero-Calleb, E. Mascarós, et al. Respiratory Syncytial Virus Vaccination Recommendations for Adults Aged 60 Years and Older: The NeumoExperts Prevention Group Position Paper. <i>Archivos de Bronconeumología</i> 2024, 60, 161-170, https://doi.org/10.1016/j.arbres.2024.01.004
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.
Sharp 2021	Sharp A, Minaji M, Panagiotopoulos N, et al. Estimating the burden of adult hospital admissions due to RSV and other respiratory pathogens in England, Wiley 2021
Shi 2023	Shi T, Vennard S, Jasiewicz F, et al. Disease Burden Estimates of Respiratory Syncytial Virus related Acute Respiratory Infections in Adults With Comorbidity: A Systematic Review and Meta-Analysis, <i>Journal of Infectious Diseases</i> 2023
Statystyka NFZ 2024	https://statystyki.nfz.gov.pl/ [dostęp: 06.05.2024]
Szczepienia.info 2024	https://szczepienia.pzh.gov.pl/kalendarz-szczepien-osob-starszych/ [dostęp: 06.05.2024]
Tran 2022	Tran P, Nduaguba S, Diaby V, et al. RSV testing practice and positivity by patient demographics in the United States: integrated analyses of MarketScan and NREVSS databases, <i>BMC Infectious Diseases</i> 2023
Ustawa refundacyjna 2023	Ustawa z dnia 17 sierpnia 2023 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 1938)
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, <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2023; 388:1465-1477. DOI: 10.1056/NEJMoa2213836
Westerly 2010	Westerly B, Peebles R. Respiratory syncytial virus infections in the adult asthmatic - mechanism of host susceptibility and viral subversion, NIH Public Access, <i>Immunol Allergy Clin North Am</i> . 2010

WHO 2024	https://www.who.int/teams/health-product-policy-and-standards/standards-and-specifications/vaccine-standardization/respiratory-syncytial-virus-disease [dostęp: 06.05.2024]
Zwrotnik raka 2024	J. Gośliński. Wirus RSV - objawy, diagnostyka i szczepienie. https://www.zwrotnikraka.pl/wirus-rsv/ [dostęp: 06.05.2024]