



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
szczepionki Abrysvo
we wskazaniu:**

czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych
przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych
wywołanym przez wirusa RSV

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.4.2024

Data ukończenia: 30.10.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem Pfizer Polska Sp. z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (nie dotyczy) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

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

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (nie dotyczy).

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119. 1).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

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

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

Wykaz wybranych skrótów

ACIP	Doradczy Komitet ds. Szczepień (Advisory Committee on Immunization Practices)
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AKL	analiza kliniczna
ATAGI	Australijska Grupa Doradcza ds. Szczepień (Australian Technical Advisory Group on Immunisation)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CeZ	Centrum e-Zdrowia
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CODC	Przewlekła obturacyjna choroba płuc (chronic obstructive pulmonary disease)
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EFTA	Europejskie Stowarzyszenie Wolnego Handlu (European Free Trade Association)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
EOG	Europejski Obszar Gospodarczy (European Economic Area)
EURD	Europejska Baza Danych Referencyjnych (European Union Reference Database)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GBS	Zespół Guillaina-Barrégo
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQR	Rozstęp międzykwartylowy (Interquartile Range)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
IS	Istotność statystyczna

JCVI	Wspólny Komitet ds. Szczepień i Immunizacji (Joint Committee on Vaccination and Immunisation)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
mRNA	RNA matrycowe (messenger RNA)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NACI	Krajowy Komitet Doradczy ds. Szczepień w Kanadzie (National Advisory Committee on Immunization)
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NEPG	Krajowa Grupa Ekspertów ds. Szczepień (National Immunisation Expert Group)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OECD	Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (Organization for Economic Co-operation and Development)
OIOM	Oddział intensywnej opieki medycznej
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (Polymerase Chain Reaction)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	poziom odpłatności
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PSO	Program Szczepień Ochronnych
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	korzyść względna (relative benefit)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia 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 (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)

RSV	Syncytialny wirus oddechowy (respiratory syncytial virus)
RSV- sLRTI	ostra infekcja dróg oddechowych (ang. acute respiratory illness) związana z RSV
RSV-ARI	Ostra infekcja dróg oddechowych (acute respiratory illness) związana z RSV
RSV-LRTD	Choroba dolnych dróg oddechowy (lower respiratory tract disease) związana z RSV
RSV-LRTI	Infekcja dolnych dróg oddechowych (lower respiratory tract infection) związana z RSV
SCDM	Wspólne podejmowanie decyzji (shared clinical decision-making)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
STIKO	Stała Komisja ds. Szczepień w Niemczech (Ständige Impfkommission)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146)
VAERS	System zgłaszania niepożądanych zdarzeń poszczepiennych (Vaccine Adverse Event Reporting System)
VE	Skuteczność szczepionki
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AKL	analiza kliniczna
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CD	cena detaliczna
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CEA	analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)

CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	cena zbytu netto
DDD	określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICER	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2024 poz. 686)
LY	lata życia (life years)
MD	różnica średnich (mean difference)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
nd	nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
OR	iloraz szans (odds ratio)
pCODR	pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	poziom odpłatności
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2023 poz. 545)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	rozporządzenie Ministra Zdrowia 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 (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345)
RB	korzyść względna (relative benefit)

RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
SD	odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	błąd standardowy (standard error)
SMC	Scottish Medicines Consortium
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
RSV	Syncytialny wirus oddechowy (respiratory syncytial virus)
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.
CODC	Przewlekła obturacyjna choroba płuc (chronic obstructive pulmonary disease)
POChP	Przewlekła obturacyjna choroba płuc
OIOM	Oddział intensywnej opieki medycznej
OECD	Organizacja Współpracy Gospodarczej i Rozwoju (Organization for Economic Co-operation and Development)
EOG	Europejski Obszar Gospodarczy (European Economic Area)
PCR	Reakcja łańcuchowa polimerazy (Polymerase Chain Reaction)
CeZ	Centrum e-Zdrowia
GBS	Zespół Guillaina-Barrégo
ACIP	Doradczy Komitet ds. Szczepień (Advisory Committee on Immunization Practices)
ATAGI	Australijska Grupa Doradcza ds. Szczepień (Australian Technical Advisory Group on Immunisation)
NACI	Krajowy Komitet Doradczy ds. Szczepień w Kanadzie (National Advisory Committee on Immunization)
NEPG	Krajowa Grupa Ekspertów ds. Szczepień (National Immunisation Expert Group)
POZ	Podstawowa Opieka Zdrowotna
PSO	Program Szczepień Ochronnych
SCDM	Wspólne podejmowanie decyzji (shared clinical decision-making)
mRNA	RNA matrycowe (messenger RNA)
RSV-LRTD	choroba dolnych dróg oddechowych (lower respiratory tract disease) związana z RSV
RSV-LRTI	Infekcja dolnych dróg oddechowych (lower respiratory tract infection) związana z RSV
RSV- sLRTI	ostra infekcja dróg oddechowych (ang. acute respiratory illness) związana z RSV

IS	Istotność statystyczna
RSV-ARI	ostra infekcja dróg oddechowych (acute respiratory illness) związana z RSV
VE	skuteczność szczepionki

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	9
1. Informacje o wniosku	11
2. Przedmiot i historia zlecenia	12
2.1. Korespondencja w sprawie	12
2.2. Kompletność dokumentacji	12
3. Problem decyzyjny	13
3.1. Technologia wnioskowana	13
3.1.1. Informacje podstawowe	13
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	13
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	13
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	14
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	16
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	18
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	20
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	20
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	27
3.5. Refundowane technologie medyczne	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	28
4. Ocena analizy klinicznej	29
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	29
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	29
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	30
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	31
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	32
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	33
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	34
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	34
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	34
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	44
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	48
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	48

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	49
4.3.	Komentarz Agencji	50
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	54
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	54
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	54
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	55
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	60
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	60
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	61
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	61
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	63
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	64
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	66
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	66
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	66
5.4.	Komentarz Agencji	67
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	68
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	68
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	68
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	71
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	72
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	73
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	74
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	75
6.4.	Komentarz Agencji	75
7.	Uwagi do zapisów programu lekowego	76
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	77
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	80
10.	Kluczowe informacje i wnioski	82
11.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	86
12.	Źródła.....	88
13.	Załączniki.....	91

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia PLR.4500.1859.2024.6.WMO
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami 15.07.2024 r.

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

- o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Abrysvo, szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV) (biwalentna, rekombinowana), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka z proszkiem (antygeny), 1 ampułko- strzykawka z rozpuszczalnikiem, 1 adapter fiolki z 1 igłą, GTIN: 05415062116210
 - Wnioskowane wskazanie:
czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirusa RSV
-

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 
-

Proponowana cena zbytu netto:

- 
-

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine

17 1050 Bruxelles

Belgia

Wnioskodawca

Pfizer Polska Sp. z o.o.

ul. Żwirki i Wigury 16B

02-092 Warszawa

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 15.07.2024 r., znak PLR.4500.1859.2024.6.WMO (data wpływu do AOTMiT 15.07.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu: czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirusa RSV.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 4.09.2024 r., znak pisma OT.423.0.4.2024.4.PZ. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosowania uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.10.2024 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Abrysvo we wskazaniu czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirusa RSV, [REDACTED], Warszawa 2024
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Abrysvo we wskazaniu czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirusa RSV, [REDACTED], Warszawa 2024
- Analiza ekonomiczna dla leku Abrysvo we wskazaniu czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirusa RSV, [REDACTED], Warszawa 2024
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Abrysvo we wskazaniu czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirusa RSV, [REDACTED], Warszawa 2024
- Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Abrysvo we wskazaniu czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirusa RSV, [REDACTED], Warszawa 2024

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Abryso, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod GTIN: 05415062116210
Kod ATC	J07BX05 Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, inne szczepionki przeciwwirusowe
Substancja czynna	Antygen F wirusa RSV podgrupy A, stabilizowany w konformacji przedfuzyjnej 60 mikrogramów, antygen F wirusa RSV podgrupy B stabilizowany w konformacji przedfuzyjnej 60 mikrogramów (antygeny RSV)
Wnioskowane wskazanie	Szczepionka Abryso jest wskazana do: <ul style="list-style-type: none"> • biernej ochrony przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez syncytialny wirus oddechowy (RSV, ang. <i>respiratory syncytial virus</i>) u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matki w okresie ciąży. • czynnego uodparniania osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez RSV.
Dawkowanie	Osoby w wieku 60 lat i starsze: Należy podać jedną dawkę 0,5 ml.
Droga podania	Szczepionka Abryso jest przeznaczona do wstrzyknięć domięśniowych, w okolicę mięśnia naramiennego. Szczepionki tej nie należy mieszać z innymi szczepionkami ani produktami leczniczymi.
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Szczepionka Abryso zawiera dwa rekombinowane antygeny F wirusa RSV stabilizowane w konformacji przedfuzyjnej, reprezentujące podgrupy RSV-A i RSV-B. Białko F w konformacji przedfuzyjnej jest głównym celem przeciwciał neutralizujących, które blokują zakażenie RSV. Po podaniu domięśniowym antygeny F w konformacji przedfuzyjnej wywołują odpowiedź immunologiczną, która chroni przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez RSV. U niemowląt urodzonych przez matki zaszczepione szczepionką Abryso między 24 a 36 tygodniem ciąży, ochrona przed zakażeniem dolnych dróg oddechowych o etiologii RSV wynika z przezłożyskowego transportu przeciwciał neutralizujących RSV. Osoby dorosłe w wieku 60 lat i starsze są chronione przez czynne uodpornienie.

Źródło: ChPL Abryso (data ostatniej aktualizacji 10.09.2024 r.)

Zgodnie z danymi Europejskiej Agencji ds. Leków (EMA), szczepionka Abryso jest dostępna w następujących opakowaniach zawierających:

- 1 fiolkę z proszkiem (antygeny), 1 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem, 1 adapter fiolki z 1 igłą lub bez igły (opakowanie 1 dawkowe).
- 5 fiolek z proszkiem (antygeny), 5 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem, 5 adapterów fiolki z 5 igłami lub bez igieł (opakowanie 5-cio dawkowe).
- 10 fiolek z proszkiem (antygeny), 10 ampułko-strzykawkę z rozpuszczalnikiem, 10 adapterów fiolki z 10 igłami lub bez igieł (opakowanie 10-cio dawkowe).
- 5 fiolek z proszkiem (antygeny) i 5 fiolek z rozpuszczalnikiem (opakowanie 5-cio dawkowe).
- 10 fiolek z proszkiem (antygeny) i 10 fiolek z rozpuszczalnikiem (opakowanie 10-cio dawkowe).

Nie wszystkie wielkości opakowań muszą znajdować się w obrocie.

Źródło: ChPL Abryso (data ostatniej aktualizacji 10.09.2024 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	EU/1/23/1752/001 – 1 fiolka (antygeny), 1 adapter fiolki, 1 ampułko-strzykawka (rozpuszczalnik), 1 igła Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 23 sierpnia 2023 r.
---	--

Zarejestrowane wskazania do stosowania	Szczepionka Abrysvo jest wskazana do biernej ochrony przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez syncytialny wirus oddechowy (RSV, ang. <i>respiratory syncytial virus</i>) u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matki w okresie ciąży oraz do czynnego uodparniania osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywoływanym przez RSV.
Status leku sierocego	Nie dotyczy
Warunki dopuszczenia do obrotu	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. Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu.

Źródło: ChPL Abrysvo (data ostatniej aktualizacji 10.09.2024 r.)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Abrysvo nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT we wnioskowanym wskazaniu.

Niemniej, w 2024 r. ocenie Agencji podlegał projekt programu „Program profilaktyki zakażeń RSV obejmujący szczepienia osób w wieku 60 lat i starszych z grup ryzyka, zamieszkałych w Poznaniu, na lata 2025-2027”, uzyskując warunkowo pozytywne stanowisko RP i warunkowo pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT. Analitycy wskazali dwa możliwe preparaty szczepionkowe stosowane w programie: Abrysvo, Arexvy, jednak w Analizie pojawia się również szczepionka mRESVIA.

W stanowisku Rady Przejrzystości zgłoszono uwagi do określenia podmiotu, który będzie dokonywał wstępnej weryfikacji kwalifikacji do Programu, doprecyzowania całkowitych kosztów Programu oraz szacunkowej liczby osób, która miałaby wziąć udział w Programie oraz doprecyzowania celu głównego, celów szczegółowych i wskaźników efektywności.

Warunkiem rekomendacji Prezesa AOTMiT było skorygowanie nieścisłości projektu, w szczególności dotyczące doprecyzowania celu głównego, celów szczegółowych, mierników efektywności oraz oszacowania kosztów całkowitych programu.

Ponadto, obecnie produkt leczniczy Abrysvo jest równocześnie oceniany przez Agencję we wskazaniu: bierna ochrona przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matki w okresie ciąży.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Opinia RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTMiT
Opinia Rady Przejrzystości nr 151/2024 z dnia 23 września 2024 r.	<p>Rada Przejrzystości pozytywnie opiniuje projekt programu polityki zdrowotnej „Program profilaktyki zakażeń RSV obejmujący szczepienia osób w wieku 60 lat i starszych z grup ryzyka, zamieszkałych w Poznaniu, na lata 2025-2027”, pod warunkiem uwzględnienia uwag Rady.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Przedmiotem oceny jest projekt programu polityki zdrowotnej (dalej: Program) w zakresie profilaktyki zakażeń RSV i jego powikłań, u mieszkańców miasta Poznań, w wieku co najmniej 60 lat, którzy znajdują się w grupie ryzyka zachowania na RSV.</p> <p>Populację docelową Programu stanowią osoby w wieku powyżej 60 roku życia z grup ryzyka, tj. ze współistniejącymi schorzeniami kardiologicznymi (niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca, zaburzeniami rytmu serca), osób ze współistniejącymi schorzeniami płuc (przewlekłą obturacyjną chorobą płuc, astmą oskrzelową), osób z obniżoną odpornością (po przeszczepie szpiku kostnego, po przeszczepie narządowym), osób z cukrzycą, z przewlekłą chorobą nerek, z nowotworami hematologicznymi oraz pensjonariuszy miejskich domów opieki. Program może objąć wyłącznie osoby zamieszkujące na terenie miasta Poznań, które rozliczają podatek we właściwym dla miasta Poznania urzędzie skarbowym.</p> <p>Jako kryteria wyłączenia wskazano indywidualne przeciwwskazania lekarskie do szczepienia lub niespełnianie któregokolwiek z kryteriów włączenia do Programu lub przeciwwskazania do zaszczepienia wymienione w Charakterystyce Produktu Leczniczego, tj. nadwrażliwość na substancje czynne lub na którąkolwiek substancję pomocniczą.</p> <p>Celem głównym Programu jest podniesienie, w trakcie jego trwania, wiedzy z zakresu problemu zdrowotnego, jakim jest RSV, jego możliwych powikłań, przebiegu i profilaktyki, do poziomu wysokiego wśród 75% uczestników Programu. Cel główny odnosi się do wzrostu poziomu wiedzy i wydaje się możliwy do zrealizowania za pomocą zaplanowanych działań, przy czym w celu głównym nie wskazano uzasadnienia dla przyjętej wartości docelowej.</p> <p>W treści Programu wskazano również 2 cele szczegółowe, które odnoszą się do wzrostu poziomu wiedzy uczestników Programu i w istocie stanowią powielenie celu głównego. W Programie zaproponowano również 3 mierniki efektywności, przy czym zostały one sformułowane w sposób nieprawidłowy.</p>

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	Czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywoływanym przez RSV.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Nie dotyczy

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowanie wskazanie

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

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym obejmuje czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywoływanym przez RSV.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją szczepionki Abrysvo będzie ona dostępna dla pacjentów w aptece na receptę przy [redacted] odpłatności pacjenta.

Przyjęte założenie jest zgodne z zapisem art. 14 ust. 1 ustawy o refundacji.

Grupa limitowa

Zgodnie z wnioskiem szczepionka Abrysvo ma być refundowana w ramach nowej grupy limitowej.

W uzasadnieniu utworzenia nowej grupy limitowej wnioskodawca wskazuje na brak istnienia grupy limitowej w ocenianym wskazaniu.

Przyjęte założenie zdaniem analityków Agencji jest zgodne z zapisami art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto szczepionki Abrysvo na poziomie [redacted]

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Syncytialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus*, RSV) jest otoczkowym, jednosegmentowym i jednonicowym RNA wirusem należącym do rodziny *Pneumoviridae*. Istnieją dwa podtypy RSV: A i B, które mogą współwystępować w danym sezonie epidemicznym i na danym obszarze geograficznym. Uważa się, że zakażenia wywołane przez podtyp A są częstsze i cechują się zwykle cięższym przebiegiem klinicznym.

Wirus ten jest przenoszony drogą kropelkową lub kontaktową (wraz z wydzielinami z układu oddechowego osoby zakażonej, może utrzymywać się kilkanaście godzin na różnego rodzaju przedmiotach i powierzchniach). Zakażenie spowodowane przez wirusa RSV łatwo się rozprzestrzenia. Wartość R_0 , czyli współczynnika reprodukcji, wynosi 3, co oznacza, że w całkowitej podatnej populacji średnio każda zarażona osoba zaraża trzy inne.

Wirus RSV jest łatwo transmitowany wśród osób zamieszkujących we wspólnym gospodarstwie domowym, również w trakcie trwania okresu bezobjawowego zakażenia (okresie inkubacji). Osoby zakażone zwykle pozostają zakażone przez 3-8 dni od pojawienia się objawów choroby, chociaż niemowlęta, osoby starsze i osoby z obniżoną odpornością mogą wydalać wirusa i tym samym stanowić źródło zakażenia przez jeszcze dłuższy czas. Przebieg zakażenia nie chroni przed ponowną infekcją (brak trwałej odporności).

RSV to niesegmentowany, jednonicowy 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). 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.

Źródła: Nitsch-Osuch 2023, Bianchini 2020, Kiss 2014

Klasyfikacja

W tabeli poniżej przedstawiono klasyfikację ICD-10, która obejmuje zakażenie wirusem RSV.

Tabela 6. Klasyfikacja ICD-10 – jednostki chorobowe wywołane przez wirus RSV.

Kod ICD-10	Opis
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

Obraz kliniczny

U dorosłych infekcje RSV występują wielokrotnie w ciągu życia, przebiegają głównie jako zakażenie górnych dróg oddechowych, 25% infekcji RSV u osób dorosłych przebiega jako zakażenie dolnych dróg oddechowych.

U większości dzieci starszych i osób dorosłych zakażonych RSV występują objawy zakażenia górnych dróg oddechowych: nieżyt nosa, kaszel, stan zapalny gardła, gorączka, gorszy apetyt.

Ryzyko zakażenia dolnych dróg oddechowych w przebiegu infekcji RSV (w postaci zapalenia płuc, zapalenia oskrzeli) zwiększa się z wiekiem oraz w związku z występowaniem niektórych schorzeń przewlekłych (zakażenia RSV zaostrzają przebieg chorób przewlekłych, np. astmy oskrzelowej, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc – POChP) czy niedoborów odporności, a także u pensjonariuszy domów opieki. Wirus RS może powodować nadreaktywność oskrzeli również u młodych, pierwotnie zdrowych dorosłych.

Źródła: Nitsch-Osuch 2023, MP 2023

Powikłania/rokowanie

Ryzyko powikłań związanych z infekcją RSV rośnie z wiekiem oraz u osób ze schorzeniami przewlekłymi. Dotyczy to również ryzyka hospitalizacji, które jest wyższe u osób starszych oraz z określonymi chorobami przewlekłymi (np. astmą, POChP, chorobą niedokrwienną serca, cukrzycą, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek, nowotworami hematologicznymi). Infekcja RSV u hospitalizowanych osób starszych lub obciążonych chorobami przewlekłymi może przyjmować postać ciężkiej i zagrażającej życiu choroby dolnych dróg oddechowych. Według

dostępnych danych zapalenie płuc rozwija się u 66% pacjentów hospitalizowanych z powodu infekcji RSV, 21% chorych może wymagać wentylacji mechanicznej, a 15–18% leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM). Śmiertelność podczas hospitalizacji szacuje się na poziomie 5–6% (4,6% dla pacjentów w wieku 60–74 lat oraz 6,1% dla pacjentów ≥ 75 . roku życia). Skumulowana śmiertelność w 1., 3., 6. i 12. miesiącu od przyjęcia do szpitala wynosi odpowiednio: 8,6%, 12,3%, 17,2% i 25,8%.

Do grup ryzyka ciężkiego przebiegu i powikłań zakażenia RSV w populacji dorosłych należą:

- osoby po 60. roku życia
- osoby ze współistniejącymi schorzeniami kardiologicznymi, szczególnie z:
 - niewydolnością serca
 - chorobą niedokrwienną serca
 - zaburzeniami rytmu serca
- osoby ze współistniejącymi schorzeniami płuc, szczególnie z:
 - przewlekłą obturacyjną chorobą płuc
 - astmą oskrzelową
- osoby z obniżoną odpornością, szczególnie:
 - po przeszczepie szpiku kostnego
 - po przeszczepie narządowym
- pensjonariusze domów opieki
- osoby z cukrzycą
- osoby z przewlekłą chorobą nerek
- osoby z nowotworami hematologicznymi.

Źródła: Nitsch-Osuch 2023

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Epidemiologia

W Europie, każdego roku RSV jest przyczyną ponad 270 000 hospitalizacji i około 20 000 zgonów u hospitalizowanych osób w wieku 60 lat i starszych. Szacuje się, że każdego roku w tej populacji odnotowuje się około 3 mln przypadków ostrego zakażenia dróg oddechowych wywołanego przez RSV, a wpływ na systemy opieki zdrowotnej będzie się zwiększać wraz ze starzeniem się społeczeństwa.

W okresie od 40 do 47 tygodnia 2022 r. 23 kraje UE/EOG zgłosiły dane dot. RSV do Europejskiego Systemu Nadzoru (TESSy) – Bułgaria, Chorwacja, Czechy, Dania, Francja, Niemcy, Islandia, Irlandia, Łotwa, Litwa, Holandia, Norwegia, Polska, Słowenia, Hiszpania i Szwecja. Państwa zgłosiły wskaźniki zakażeń RSV powyżej 3%. Odnotowano również wzrost przypadków RSV i hospitalizacji w Ameryce Północnej.

Ocena OECD:

- wiele krajów zgłosiło wzrost zakażeń wywołanych RSV na wczesnym etapie sezonu,
- sezon RSV rozpoczął się w 2022 r. wcześniej niż w sezonach przed pandemią, prawdopodobnie ze względu na połączenie zwiększonego kontaktu między dziećmi w żłobkach i szkołach, po złagodzeniu obostrzeń związanych z pandemią, oraz współzawodnictwo wielu wirusów układu oddechowego (RSV, SARS-CoV-2 i grypy) w tym sezonie,
- prawdopodobieństwo zakażenia RSV w nadchodzących tygodniach ocenia się jako umiarkowane dla wszystkich grup ludności,
- ryzyko zakażenia RSV w nadchodzących tygodniach ocenia się jako niskie dla populacji ogólnej i wysokie dla niemowląt poniżej 6 miesięcy życia, dorosłych w wieku 65 lat i starszych oraz osób z określonymi chorobami współistniejącymi,
- ryzyko, że krążący RSV, wirus grypy i SARS-CoV-2 będą wywierać presję na system opieki zdrowotnej UE/EOG w nadchodzących tygodniach ocenia się jako wysokie.

Źródło: Savic 2022

Dane epidemiologiczne dotyczące zapadalności i śmiertelności z powodu infekcji RSV w Polsce są ograniczone. Dopiero od lutego 2023 r. wprowadzono obowiązek zgłaszania przypadków infekcji RSV potwierdzonych testem PCR lub testem antygenowym. Testy antygenowe wykrywające RSV w postaci testów typu combo (grypa/COVID-19/RSV) od stycznia 2023 r. są świadczeniem gwarantowanym w ramach POZ.

Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH), w okresie od 1 stycznia do 15 października 2024 r. łącznie odnotowano 38 356 przypadków zakażeń RSV z zapadalnością na poziomie 101,74 na 100 tys. ludności. Zachorowania z wyszczególnieniem osób w wieku 60+ lat. Szacuje się, że współczynnik hospitalizacji z powodu infekcji RSV dla pacjentów ≥ 85 . roku życia w Polsce wynosi 3,38/1000 osób oraz 2,21/1000 osób dla pacjentów między 75. a 84. rokiem życia. Hospitalizacje osób po 65. roku życia stanowiły 90% wszystkich hospitalizacji z powodu infekcji RSV w populacji dorosłej. W 2023 r. (rejestracja od 25 lutego 2023 r.) zapadalność na zakażenia wywołane przez RSV wynosiła 32,0 przypadki/100 000 ludności (w tym u dzieci do lat 2: 911,5/100 000). Całkowita liczba zachorowań w roku 2023 wynosiła 12 054 (w tym 5530 u dzieci). Liczba hospitalizacji wyniosła w tym czasie 3993 co stanowi 33,1% populacji zakażonych (w tym w populacji dzieci 2864 co stanowi 51,8% zakażonych dzieci). Należy jednak zaznaczyć, że nie są wyodrębnione zachorowania u osób dorosłych i seniorów. Ze względu na krótki okres gromadzenia danych epidemiologicznych w Polsce liczba zachorowań jest znacznie niedoszacowana.

Tabela 7. Liczba zachorowań i zapadalność (na 100 tys. ludności) na RSV w Polsce od 1 stycznia do 15 października 2024 r. oraz w porównywalnym okresie 2023 r.

Jednostka chorobowa		1.01-15.10.2024 r.		1.01-15.10.2023 r.	
		Liczba	Zapadalność	Liczba	Zapadalność
Zakażenia wirusem RSV	ogółem	38 356	101,74	1 703	4,52
	w tym u dzieci do lat 2	17 732	2 922,63	846	139,44

Źródło: Opracowanie własne na podstawie NIZP PZH-PIB 2024

Zgodnie z danymi NFZ, w Polsce w roku 2017 i 2020 łącznie rozliczono 4 644 hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS wśród dorosłych (brak danych dotyczących hospitalizacji z powodu RSV w latach 2018-2019). 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.

Źródło: Ministerstwo Zdrowia 2023, Ministerstwo Zdrowia 2023a, Nitsch-Osuch 2023, NIZP-PZH 2024, APD Abrysvo

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.

Źródło: eZdrowie 2023

Dane Centrum e-Zdrowia (CeZ)

W poniższej tabeli przedstawiono dane pochodzące z CeZ w zakresie liczby zrealizowanych recept i ich poziomu odpłatności na Arexvy i Abrysvo w poszczególnych kategoriach wiekowych w latach 2023-2024. Receptę na produkt Abrysvo w 2024 r. zrealizowało 66 pacjentów w wieku 60 lat i starszych.

Tabela 8. Dane CeZ dotyczące liczby zrealizowanych recept i ich poziomu odpłatności dotyczące produktu Abrysvo w 2024 roku

Poziom odpłatności	<60 lat	≥ 60 lat
2024		
Pełnopłatny	2 124	66

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych z CeZ

Tabela 9. Dane CeZ dotyczące liczby zrealizowanych recept i ich poziomu odpłatności dotyczące produktu Arexvy w latach 2023-2024

Poziom odpłatności	<60 lat	≥ 60 lat
2023		
Pełnopłatny	24	151
2024		

Poziom odpłatności	<60 lat	≥60 lat
Pełnopłatny	172	469

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych z CeZ

Dana NFZ

Dane Narodowego Funduszu Zdrowia dotyczące liczebności pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym:

- zapalenie płuc wywołane wirusem RS (ICD-10: J12.1),
- ostre zapalenie oskrzeli wywołane przez wirus RS (ICD-10: J20.5),
- ostre zapalenie oskrzelików wywołane wirusem RS (ICD-10: J21.0)
- wirusy RSV jako przyczyna chorób sklasyfikowanych w innych rozdziałach (ICD-10: B97.4)

w okresie 2014 r. – 2023 r. przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Liczba pacjentów z rozpoznaniem zapalenie płuc wywołane wirusem RS (ICD-10 J12.1), ostre zapalenie oskrzeli wywołane przez wirus RS (ICD-10 J20.5), ostre zapalenie oskrzelików wywołane wirusem RS (ICD-10: J21.0) oraz wirusy RSV jako przyczyna chorób sklasyfikowanych w innych rozdziałach (ICD-10: B97.4) w okresie 2014 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD)

Pacjenci (unikalne numery id)		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	2022	2023
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: J12.1	< 60 lat	2 217	2 922	2 939	4 447	4 610	4 573	4 419	8 745	6 854	8 268
	≥ 60 lat	3	3	3	6	7	13	66	268	95	222
	Ogółem	2 220	2 925	2 942	4 453	4 617	4 586	4 485	9 013	6 949	8 490
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: J20.5	< 60 lat	780	1 245	1 176	1 881	1 563	1 900	1 654	3 621	3 131	10 679
	≥ 60 lat	30	27	15	29	18	23	18	20	41	358
	Ogółem	810	1 272	1 191	1 910	1 581	1 923	1 672	3 641	3 172	11 037
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: J21.0	< 60 lat	1 068	1 713	1 705	2 586	2 761	4 428	4 128	9 097	7 225	11 703
	≥ 60 lat	22	52	37	24	34	19	13	50	24	79
	Ogółem	1 090	1 765	1 742	2 610	2 795	4 447	4 141	9 147	7 249	11 782
u których sprawozdano kod (główny lub współwystępujący) wg ICD-10: B97.4	< 60 lat	48	55	73	111	125	160	221	875	1 334	15 830
	≥ 60 lat	0	0	0	0	1	4	5	15	43	902
	Ogółem	48	55	73	111	126	164	226	890	1 377	16 732
U których sprawozdano co najmniej jeden z ww. kodów	< 60 lat	3 912	5 572	5 615	8 508	8 546	10 369	9 711	20 814	17 198	42 365
	≥ 60 lat	55	82	55	59	60	58	101	349	200	1 489
	Ogółem	3 967	5 654	5 670	8 567	8 606	10 427	9 812	21 163	17 398	43 854

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 11.09.2024 r. w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stosowania szczepionki Abrysvo w czynnym uodparnianiu osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnym dróg oddechowych wywoływanym przez RSV przeszukano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw medycznych:

- strony internetowe wybranych polskich organizacji:
 - Polskie Towarzystwo Wakcynologii (PTWAKC): <http://ptwakc.org.pl/>;
 - Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTMR): <https://ptmr.info.pl/>;

- Fundacja My Pacjenci: <https://mypacjenci.org>;
- Polskie Towarzystwo Epidemiologów i Lekarzy Chorób Zakaźnych (PTEILCHZ): <http://www.pteilchz.org.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Immunologii Doświadczalnej i Klinicznej (PTIDiK): <http://ptidik.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Higieniczne (PTH): <https://www.pth.pl/>.
- strony internetowe wybranych zagranicznych organizacji:
 - American Academy of Family Physicians (AAFP): <https://www.aafp.org>;
 - Centers for Disease control and Prevention (CDC);
 - European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC);
 - Australian Government Department of Health and Aged Care: <https://www.health.gov.au>;
 - Government of Canada: <https://www.canada.ca>;

Dokonano również przeszukania zasobów internetowych z wykorzystaniem wyszukiwarki google.com.

W polskich wytycznych klinicznych zgodnie wskazuje się, że szczepienie przeciwko RSV zalecane jest wszystkim pacjentom w wieku >60 lat, w szczególności z przewlekłymi chorobami towarzyszącymi lub innymi czynnikami ryzyka (PTMR 2024, PTMR 2023). Szczepienie przeciwko RSV dla pacjentów po 60. roku życia zalecane jest dla pacjentów z POCHP i astmą (Wytyczne Konsultantów Krajowych 2024).

Ponadto, zgodnie z Komunikatem Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie Programu Szczepień Ochronnych (PSO) na rok 2024 szczepienie przeciwko RSV wymienione jest jako zalecane osobom w 60. roku życia i starszym zgodnie z zaleceniem lekarza. Szczepienia przeciwko RSV wymieniane są jako zalecane osobom w 60. roku życia i starszym również w kalendarzu opublikowanym przez Polskie Towarzystwo Wakcynologii

Podobnie kształtują się zalecenia American Academy of Family Physicians (AAFP) 2024 (USA) gdzie rekomenduje się, aby dorośli w wieku 60 lat i starsi mogli otrzymać pojedynczą dawkę szczepionki przeciwko RSV w ramach wspólnego podejmowania decyzji klinicznych.

Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ang. Advisory Committee on Immunization Practices, ACIP) oraz Amerykańska agencja Centers for Disease Control and Prevention, CDC) w sezonie 2023-2024 wskazały na zasadność szczepień przeciwko RSV osób dorosłych w wieku ≥ 60 lat (ACIP 2023, CDC 2023). W 2024 roku rekomendacje ACIP i CDC zostały zaktualizowane i wprowadzono w nich następujące zmiany: wszystkie osoby dorosłe w wieku ≥ 75 lat i osoby dorosłe w wieku 60-74 lat, u których występuje zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu choroby RSV, powinny otrzymać pojedynczą dawkę szczepionki RSV. Wśród rekomendowanych szczepionek znalazły się: Arexvy, Abrysvo i mResvia (ACIP 2024, CDC 2024).

ACIP w zaleceniach z 2024 r. zarekomendowało podanie pojedynczej dawki szczepionki przeciwko RSV zatwierdzonej przez FDA wszystkim dorosłym w wieku ≥ 75 lat oraz dorosłym w wieku 60-74 lat, którzy są narażeni na ciężki przebieg zakażenia RSV. Dorośli, którzy otrzymali wcześniej szczepionkę przeciwko RSV nie powinni otrzymać kolejnej dawki. Do grupy podwyższonego ryzyka u dorosłych w wieku 60-74 lat zaliczają się osoby z niektórymi przewlekłymi schorzeniami, osoby z umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem odporności oraz osoby mieszkające w domach opieki. Przedstawiono także wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek, w tym porównano częstość występowania zespołu Guillaina-Barrégo (GBS) w okresie ryzyka (1-42 dni po szczepieniu) z częstością występowania GBS w okresie kontrolnym (43-90 dni po szczepieniu): skorygowany współczynnik częstości występowania zespołu Guillaina-Barrégo w okresie ryzyka w porównaniu z okresem kontrolnym wyniósł 2,30 (95%CI: 0,39-13,72) dla leku Arexvy i 4,48 (95%CI: 0,88-22,90) dla leku Abrysvo.

Przypadki GBS zidentyfikowano na podstawie danych dotyczących roszczeń medycznych i nie zostały jeszcze potwierdzone przeglądem dokumentacji medycznej; ACIP 2024 wskazuje, że ostateczna analiza obejmie przegląd dokumentacji medycznej w celu potwierdzenia rozpoznania GBS i uwzględni dodatkowo dorosłych zaszczepionych w sezonie RSV 2023-2024. Podsumowując, w ocenie ACIP wyniki wstępnej analizy nie dostarczyły jasnych i rozstrzygających dowodów na podwyższone ryzyko występowania GBS związanego ze szczepieniem RSV u osób starszych, ale nie można go wykluczyć. Nadzór nad bezpieczeństwem odnośnie GBS i dalsze analizy są w toku.

ACIP zaznaczył, że powyższe zalecenia zastępują wydane w czerwcu 2023 r. zalecenia dotyczące szczepień przeciwko RSV u dorosłych w wieku 60 lat i starszych. Zalecenia mają zastosowanie do wszystkich szczepionek przeciwko RSV dla dorosłych w wieku 60 lat i starszych (tj. Arexvy [GSK], Abrysvo [Pfizer] lub mResvia

[Moderna]). W uzasadnieniu zaleceń ACIP wskazał, że zalecenia z 2023 r. dotyczące szczepień przeciwko RSV w ramach wspólnego podejmowania decyzji klinicznych zostały wydane w warunkach niepewności w niektórych częściach profilu dowodowego. Badania RCT dwóch szczepionek (Arexvy, Abrysvo) miały zbyt małą moc, aby wykazać ochronę przed hospitalizacją lub zgonem powiązany z RSV, objęły niewielu uczestników, którzy byli osłabieni lub w wieku ≥ 75 lat. Chociaż obie szczepionki były dobrze tolerowane i wykazywały akceptowalny profil bezpieczeństwa, po szczepieniu RSV w badaniach klinicznych odnotowano niewielką liczbę zapalnych zdarzeń neurologicznych, w tym zespół Guillaina-Barrégo. Ze względu na niewielką liczbę przypadków GBS, nie określono, czy miały one związek ze szczepieniem przeciwko RSV, czy też były przypadkowe. Mając na uwadze tę niepewność, w czerwcu 2023 r. ACIP zalecił wspólne podejmowanie decyzji klinicznych, aby lekarze i pacjenci wspólnie rozważyli indywidualne ryzyko choroby. Świadczeniodawcy stwierdzili, że wdrożenie mechanizmu wspólnego podejmowania decyzji jest mylące i czasochłonne. Po pierwszym sezonie dostępność szczepionki RSV i zasięg szczepień wśród dorosłych z przewlekłymi chorobami były tylko nieznacznie wyższe niż wśród dorosłych bez chorób. Decyzja ACIP z 2024 r. dotycząca aktualizacji rekomendacji oparta na dostępnych dowodach naukowych wskazuje, że korzyści ze szczepienia przeciwko RSV nie przeważają wyraźnie nad potencjalnymi szkodami u dorosłych w wieku 60-74 lat bez czynników ryzyka ciężkiej choroby RSV. Niemniej ACIP podkreśla, że badania dotyczące czynników ryzyka RSV są w toku, więc świadczeniodawcy powinni zachować elastyczność w oferowaniu szczepionki przeciwko RSV pacjentom, którzy są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkiej choroby, nawet jeżeli nie należą oni do wyraźnie określonej grupy ryzyka. Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek, pacjenci powinni być poinformowani o korzyściach i zagrożeniach związanym ze szczepieniem RSV, w przypadku szczepionek RSV informacje obejmują potencjalne ryzyko GBS.

Australijskie wytyczne ATAGI 2024 również zalecają podanie szczepionki przeciwko RSV u pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz u pacjentów w wieku ≥ 60 lat z czynnikami ryzyka ciężkiej choroby RSV.

Kanadyjskie wytyczne NACI 2024 wskazują jako optymalne podanie jednej dawki RSVpreF (Abrysvo) lub RSVPreF3 (Arexvy) osobom dorosłym w wieku 60 lat i starszych. Pacjenci w wieku od 60. do 74. r.ż., którzy nie znajdują się w grupach spełniających kryteria włączenia do programów szczepień RSV, mogą rozważyć szczepienie przeciwko RSV w porozumieniu z lekarzem. Dorośli pacjenci w wieku ≥ 60 lat przebywający w domach opieki i innych placówkach opieki długoterminowej ze względu na fakt, iż należą do osób najbardziej narażonych na skutki choroby RSV, powinny zostać zaszczepione przeciwko RSV.

Hiszpańskie wytyczne NEPG 2024 rekomendują podanie szczepionki przeciwko RSV osobom starszym w wieku ≥ 60 lat, szczególnie z przewlekłą chorobą płuc, przewlekłą chorobą układu krążenia i innymi rozpoznaniami lub stanami, które powodują upośledzenie czynności płuc, słabą siłę kaszlu lub zaleganie wydzielin.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Polskie wytyczne kliniczne	
Program Szczepień Ochronnych (PSO) na rok 2024	W katalogu szczepień zalecanych osobom dorosłym uwzględniono: szczepienie przeciwko wirusowi syncytium nabłonka oddechowego (RSV) zalecane dorosłym w wieku ≥ 60 lat zgodnie z zaleceniem lekarza. <i>Siła zaleceń i poziomów dowodów: nie dotyczy</i>
Polskie Towarzystwo Wakcynologii (PTW) 2024	PTW w kalendarzu szczepień dorosłych zaleca przyjęcie 1 dawki szczepionki przeciw RSV u osób w wieku 60 lat i starszych. Szczepienie jest zalecane dla wszystkich nieuodpornionych osób w tym wieku. <i>Siła zaleceń i poziomów dowodów: nie dotyczy</i>
Wytyczne konsultantów krajowych 2024 <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji	Niniejsze wytyczne konsultanta krajowego w dziedzinie chorób płuc oraz konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej dotyczą diagnostyki i leczenia POChP w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej oraz wytyczne konsultanta krajowego alergologii, konsultanta krajowego medycyny rodzinnej i prezydenta Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczą diagnostyki i leczenia astmy u dorosłych w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej. <u>W przypadku pacjentów z POChP</u> Wytyczne konsultantów krajowych dot. POChP w opiece koordynowanej wskazują zalecane szczepienia w ramach postępowania nefarmakologicznego: <ul style="list-style-type: none"> • co sezonowe szczepienie przeciwko grypie • szczepienie przeciwko pneumokokom według schematu dla grup ryzyka wg PSO • szczepienie przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi dawką przypominającą co 10 lat wg PSO 2023

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<ul style="list-style-type: none"> • szczepienie przeciwko COVID-19 zgodnie z aktualnymi wytycznymi • szczepienie przeciwko ospie wietrznej u pacjentów nieszczepionych • szczepienie przeciwko półpaścowi • szczepienie przeciwko RSV: dla pacjentów po 60 roku życia 1 dawka szczepionki monowalentnej z adiuwantem lub dwuwalentnej bez adiuwantu <p><u>W przypadku pacjentów z astmą</u></p> <p>Wytyczne konsultantów krajowych dot. astmy w opiece koordynowanej wskazują zalecane szczepienia w ramach postępowania nefarmakologicznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> • co sezonowe szczepienie przeciwko grypie • szczepienie przeciwko COVID-19 zgodnie z aktualnymi wytycznymi • szczepienie przeciwko pneumokokom zgodnie z aktualnymi wytycznymi • szczepienie przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi dawką przypominającą co 10 lat • szczepienie przeciwko półpaścowi • szczepienie przeciwko RSV: dla pacjentów po 60 roku życia 1 dawka szczepionki monowalentnej z adiuwantem lub dwuwalentnej bez adiuwantu <p><i>Siła zaleceń i poziomów dowodów: nie dotyczy</i></p>
<p>PTMR/PTChP/PTD/PTA/ KLRwP/PTK/PTW 2023</p> <p>Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej/ Polskie Towarzystwo Chorób Płuc/ Polskie Towarzystwo Diabetologiczne/ Polskie Towarzystwo Alergologiczne/ Kolegium Lekarzy Rodzinnych w Polsce/ Polskie Towarzystwo Kardiologiczne/ Polskie Towarzystwo Wakcynologiczne</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p>	<p>Zalecenia dot. realizacji szczepień przeciwko RSV.</p> <p>Metodologia: konsensus ekspertów.</p> <p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Szczepienie przeciw RSV zaleca się wszystkim osobom po 60. roku życia. Wiek stanowi istotny czynnik ryzyka ciężkiego przebiegu, hospitalizacji i rozwoju powikłań zakażenia RSV. <p><i>Warunki medyczne i czynniki ryzyka</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • Szczepienie przeciw RSV zaleca się szczególnie osobom z grup ryzyka, które ukończyły 60 lat. Do grup ryzyka zaliczane są: <ul style="list-style-type: none"> ○ osoby ze współistniejącymi schorzeniami kardiologicznymi, szczególnie z niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca oraz zaburzeniami rytmu serca; ○ osoby ze współistniejącymi schorzeniami płuc, szczególnie z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i astmą oskrzelową; ○ osoby z obniżoną odpornością, szczególnie po przeszczepie szpiku kostnego oraz po przeszczepie narządowym; ○ pensjonariusze domów opieki; ○ osoby z cukrzycą; ○ osoby w przewlekłą chorobą nerek; ○ osoby z nowotworami hematologicznymi. • Schorzenia współistniejące, szczególnie z obszaru kardio-pulmonologicznego, zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia wywołanego przez RSV, hospitalizacji i zgonu. <p>Szczepienie przeciw RSV zaleca się szczególnie pensjonariuszom domów opieki po 60. r.ż. Wirus RS jest przyczyną 10-20% zapaleń płuc w domach opieki, a śmiertelność w przebiegu zakażenia wynosi 5%.</p> <p>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> <p><i>Siła zaleceń i poziomów dowodów: brak informacji</i></p>
<p>Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTMR) 2023</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p>	<p>Szczepienia przeciw RSV są zalecane osobom, które mają ryzyko ciężkiego przebiegu i powikłań tego zakażenia. Są to niemowlęta do drugiego roku życia i osoby dorosłe po 60. roku życia. (...) W przypadku osób dorosłych szczepienie przeciw RSV jest rekomendowane osobom powyżej 60. roku życia, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> • chorują na choroby przewlekłe, m.in.: choroby serca (np. choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca), choroby płuc (np. astma oskrzelowa, POChP), przewlekłą chorobę nerek, cukrzycę, mieszkają w domach opieki, mają niedobory odporności (np. w trakcie leczenia choroby nowotworowej, po przeszczepach). <p><i>Siła zaleceń i poziomów dowodów: brak informacji</i></p>
Zagraniczne wytyczne kliniczne	
<p>Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2024</p>	<p>Poniższe rekomendacje CDC uwzględniają również wytyczne The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) w zakresie realizacji szczepień przeciwko RSV.</p> <p>Metodologia: konsensus ekspertów.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>(amerykańskie)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p>	<p>Rekomendacje:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Wszyscy dorośli w wieku ≥ 75 lat i dorośli w wieku 60-74 lat, u których występuje zwiększone ryzyko ciężkiej choroby RSV, powinni otrzymać pojedynczą dawkę szczepionki przeciwko wirusowi RSV. Osobom dorosłym, które otrzymały wcześniej szczepionkę przeciwko RSV nie należy podawać kolejnej dawki. <p>Warunki medyczne i czynniki ryzyka</p> <ul style="list-style-type: none"> • Do grupy zwiększonego ryzyka zaliczają się osoby w wieku 60-74 lat, które cierpią na poniższe schorzenia lub znajdują się w poniższych sytuacjach: <ul style="list-style-type: none"> ○ przewlekła choroba układu krążenia (np. niewydolność serca, choroba wieńcowa lub wrodzona choroba serca [z wyjątkiem izolowanego nadciśnienia]), ○ przewlekła choroba płuc lub układu oddechowego (np. przewlekła obturacyjna choroba płuc, rozedma płuc, astma, śródmiąższowe zapalenie płuc lub mukowiscydoza), ○ schyłkowa niewydolność nerek lub uzależnienie od hemodializy lub innej terapii nerkozastępczej, ○ cukrzyca powikłana przewlekłą chorobą nerek, neuropatią, retinopatią lub innym uszkodzeniem narządów końcowych lub wymagająca leczenia insuliną lub inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego-2 (SGLT2), ○ schorzenia neurologiczne lub nerwowo-mięśniowe powodujące upośledzenie oczyszczania dróg oddechowych lub osłabienie mięśni oddechowych (np. po udarze, dysfagia, stwardnienie zanikowe boczne lub dystrofia mięśniowa (z wyłączeniem udaru w wywiadzie bez zaburzeń klirensu dróg oddechowych)), ○ przewlekła choroba wątroby (np. marskość), ○ przewlekłe schorzenia hematologiczne (np. niedokrwistość sierpowato-krwinkowa lub talasemia), ○ ciężka otyłość (wskaźnik masy ciała ≥ 40 kg/m²), ○ umiarkowane lub ciężkie upośledzenie odporności, ○ pobyt w domu opieki, ○ inne przewlekłe schorzenia lub czynniki ryzyka, które według lekarza mogą zwiększać ryzyko ciężkiego przebiegu, ○ choroba spowodowana wirusową infekcją dróg oddechowych (np. osłabienie, sytuacje, w których pracownicy służby zdrowia obawiają się obecności niezdiagnozowanych chorób przewlekłych lub miejsc zamieszkania w odległej lub wiejskiej społeczności, skąd transportuje się pacjentów z ciężką chorobą wywołaną wirusem RSV). <p>Obecnie istnieją trzy szczepionki dopuszczone przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) do stosowania u pacjentów w wieku 60 lat i starszych:</p> <ul style="list-style-type: none"> • GSK Arexvy • Pfizer Abrysvo • Moderna mResvia <p><i>Siła zaleceń i poziomów dowodów: brak informacji</i></p>
<p>Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2024</p> <p>(amerykańskie)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak</p>	<p>Zaktualizowane zalecenia ACIP, w tym dane porejestracyjne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek, a także wskazówki kliniczne dotyczące stosowania szczepionek przeciwko RSV u osób dorosłych w wieku ≥ 60 lat</p> <p>Z uwagi na to, że wiosną 2024 r. ok. 20–25% Amerykanów w wieku ≥ 60 lat otrzymało szczepionkę przeciwko wirusowi RSV i otrzymano dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności po dopuszczeniu do obrotu szczepionek Arexvy firmy GSK i Abrysvo, przeprowadzono aktualizację zaleceń ACIP z 2023 r.</p> <p>Przedstawiono także wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek, w tym porównano częstość występowania zespołu Guillaina-Barrégo (GBS) w okresie ryzyka (1–42 dni po szczepieniu) z częstością występowania GBS w okresie kontrolnym (43–90 dni po szczepieniu): skorygowany współczynnik częstości występowania zespołu Guillaina-Barrégo w okresie ryzyka w porównaniu z okresem kontrolnym wyniósł 2,30 (95%CI: 0,39–13,72) dla leku Arexvy i 4,48 (95%CI: 0,88–22,90) dla leku Abrysvo.</p> <p>Przypadki GBS zidentyfikowano na podstawie danych dotyczących roszczeń medycznych i nie zostały jeszcze potwierdzone przeglądem dokumentacji medycznej; ACIP wskazuje, że ostateczna analiza obejmie przegląd dokumentacji medycznej w celu potwierdzenia rozpoznania GBS i obejmie dodatkowo dorosłych zaszczepionych w sezonie RSV 2023–2024. Podsumowując, w ocenie ACIP wyniki wstępnej analizy nie dostarczyły jasnych i rozstrzygających dowodów na podwyższone ryzyko występowania GBS związanego ze szczepieniem RSV u osób starszych, ale nie można go wykluczyć. Nadzór nad bezpieczeństwem odnośnie GBS i dalsze analizy są w toku.</p> <p>W ocenie ACIP szacunkowa liczba hospitalizacji związanych z RSV, przyjęć na oddziały intensywnej terapii i zgonów, którym można było zapobiec w ciągu dwóch kolejnych sezonów RSV na 1 milion podanych dawek szczepionki przeciwko RSV przewyższyła szacowaną liczbę potencjalnych przypadków GBS przypisywanych szczepionce, ale różniła się w zależności od wieku i grupy ryzyka (szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej). Ograniczenia oszacowań obejmowały brak możliwości oceny wszystkich</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje					
	czynników ryzyka, które mogą być związane z ciężką chorobą RSV, niepewność co do VE po 4 miesiącach od szczepienia oraz oszacowania ryzyka wystąpienia GBS oparte na kilku zidentyfikowanych przypadkach.					
	Tabela 4. Szacunkowe przypadki związane z RSV, którym można zapobiec w ciągu dwóch kolejnych sezonów RSV i potencjalne przypadki zespołu Guillaina-Barrégo związane ze szczepieniem na 1 milion dawek szczepionek, podanych dorosłym w wieku ≥60 lat w USA.					
	Szczepionka/Grupy wiekowe i ryzyka	Liczba szacowanych przypadków związanych z wirusem RSV, którym można zapobiec na 1 milion podanych dawek szczepionki, zawierającej podjednostkę białkową RSV (zakres)			Liczba szacowanych przypadków GBS związanych ze szczepieniem (zakres)	
		Hospitalizacje	Przyjęcia na OIOM	Zgony		
	GSK Arexvy					
	≥75 lat	4 283 (2 235; 6 957)	630 (329; 1 023)	605 (202; 1263)	3 (0; 10)	
	60-74 lat; ≥1 przewlekła choroba*	2 839 (1 478; 4 699)	647 (337; 1 071)	246 (83; 436)		
	60-74 lat; brak przewlekłej choroby*	456 (247; 731)	72 (39; 115)	39 (16; 71)		
	Pfizer Abrysvo					
	≥75	3 817 (1 927; 6 288)	561 (283; 924)	539 (190; 1 106)	16 (3; 29)	
60-74 lat; ≥1 przewlekła choroba*	2 530 (1 363; 4 224)	577 (311; 963)	219 (74-399)			
60-74 lat; brak przewlekłej choroby*	406 (219; 679)	64 (34-107)	35 (14-63)			
*Przewlekłe choroby uwzględnione w modelu obejmowały: POChP, astmę, chorobę wieńcową, cukrzycę, przewlekłą chorobę nerek oraz ciężką otyłość (BMI ≥40 kg/m ²). Brak przewlekłych chorób zdefiniowano jako brak co najmniej jednego z tych schorzeń.						
GBS- zespół Guillaina-Barrégo, OIOM- Oddział intensywnej opieki medycznej.						
<u>Zalecenia</u>						
26 lipca 2024 r. ACIP zarekomendowało podanie pojedynczej dawki szczepionki przeciwko RSV zatwierdzonej przez FDA wszystkim dorosłym w wieku 75 lat i starszym oraz dorosłym w wieku 60-74 lat, którzy są narażeni na ciężki przebieg zakażenia RSV. Dorośli, którzy otrzymali wcześniej szczepionkę przeciwko RSV nie powinni otrzymać kolejnej dawki. Do grupy podwyższonego ryzyka u dorosłych w wieku 60-74 lat zaliczają się osoby z niektórymi przewlekłymi schorzeniami, osoby z umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem odporności oraz osoby mieszkające w domach opieki.						
Te zalecenia zastępują wydane w czerwcu 2023 r. zalecenia dotyczące szczepień przeciwko RSV u dorosłych w wieku 60 lat i starszych. Zalecenia mają zastosowanie do wszystkich szczepionek przeciwko RSV dla dorosłych w wieku 60 lat i starszych (tj. Arexvy [GSK], Abrysvo [Pfizer] lub mResvia [Moderna]).						
Na podstawie obecnie dostępnych dowodów ACIP stwierdził, że korzyści ze szczepienia przeciwko RSV nie przeważają wyraźnie nad niepożądanymi skutkami u osób dorosłych w wieku 60–74 lat bez czynników ryzyka rozwoju ciężkiej choroby RSV. ACIP podkreślił jednak, że badania dotyczące czynników ryzyka RSV są w toku, więc należy zachować elastyczność w oferowaniu szczepionki przeciwko RSV pacjentom, u których oceniają zwiększone ryzyko ciężkiej choroby, nawet jeśli nie należą do wyraźnie określonej kategorii ryzyka. Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek, pacjenci powinni zostać poinformowani o korzyściach i ryzyku szczepienia przeciwko RSV, informacje te obejmują potencjalne ryzyko wystąpienia zespołu Guillaina-Barrégo.						
ACIP przyjął dwa jednogłośnie wnioski (głosowanie= 11-0) zalecające, aby dorośli w wieku 75 lat otrzymali pojedynczą dawkę szczepionki przeciwko RSV oraz zalecając, aby osoby w wieku 60-74 lat, która są narażone na zwiększone ryzyko ciężkiej choroby RSV otrzymały pojedynczą dawkę szczepionki przeciwko RSV.						
<u>Sila zaleceń: wg GRADE</u>						
American Academy of Family Physicians (AAFP) 2024 (USA) <u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji	AAFP rekomenduje, aby dorośli w wieku 60 lat i starsi mogli otrzymać pojedynczą dawkę szczepionki przeciwko RSV w ramach wspólnego podejmowania decyzji klinicznych (ang. shared clinical decision-making, SCDM). Wspólne podejmowanie decyzji klinicznych oznacza, że lekarze rodzinni powinni omówić z pacjentami, czy szczepienie przeciwko RSV będzie korzystne w oparciu o rozmowy na temat stanu zdrowia pacjenta, ryzyka ciężkiej choroby RSV, oceny klinicznej, preferencji pacjenta i bezpieczeństwa szczepionki przeciwko RSV. Rekomenduje się, aby dorośli w wieku 60 lat i starsi mogli otrzymać pojedynczą dawkę szczepionki przeciwko RSV przy użyciu SCDM. Zalecenie SCDM różni się od zaleceń dotyczących rutynowych szczepionek opartych na kryterium wieku i ryzyku, ponieważ zalecenie SCDM nie obejmuje grupy, w której					

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>szczepionka jest powszechnie zalecana. Zanim lekarze rodzinni i zespoły opieki rozpoczną rozmowę na temat szczepienia przeciwko RSV przy użyciu SCDM, należy rozważyć, czy u pacjenta występują jakiegokolwiek czynniki ryzyka ciężkiego zakażenia RSV, profil bezpieczeństwa szczepionki (szczepionek) przeciwko RSV, preferencje pacjenta dotyczące szczepienia przeciwko RSV oraz własne doświadczenie kliniczne.</p> <p>Omawiając RSV z pacjentami w wieku 60 lat i starszymi, ważne jest, aby omówić środki zapobiegawcze w celu zmniejszenia lub wyeliminowania rozprzestrzeniania się RSV. Należy poinformować pacjentów, że sezon RSV zwykle rozpoczyna się jesienią i osiąga szczyt zimą w większości regionów Stanów Zjednoczonych. Przekazanie pacjentom następujących środków zapobiegawczych może ograniczyć rozprzestrzenianie się RSV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • szczepienie RSVPreF3 (Arexvy) lub RSVpreF (Abrysvo), • noszenie dobrze dopasowanej maski w pobliżu osób z objawami zakażenia górnych dróg oddechowych, • pozostawanie w domu podczas choroby, • zakrywanie ust podczas kaszlu i kichania, • częste mycie rąk (tj. higiena rąk mydłem i wodą lub środkiem do dezynfekcji rąk na bazie alkoholu), • unikanie dotykania twarzy nieumytymi rękami, • unikanie bliskiego kontaktu z innymi osobami, zwłaszcza chorymi, • czyszczenie często dotykanych powierzchni, takich jak klamki i urządzenia mobilne. <p><i>Siła zaleceń i poziomów dowodów: brak informacji</i></p>
<p>National Advisory Committee on Immunization (NACI) 2024 (kanadyjskie)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p>	<p>W przypadku osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych optymalnie podaje się jedną dawkę RSVpreF lub RSVPreF3 tuż przed rozpoczęciem sezonu zakażeń wirusem RSV.</p> <p>W celu zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności związanej z zakażeniem RSV u osób starszych, dla osób dorosłych w wieku 75 lat i starszych, szczególnie osobom starszym o zwiększonym ryzyku ciężkiego przebiegu choroby RSV, zaleca się podanie pojedynczej dawki szczepionki przeciwko RSV, RSVPreF3 lub RSVpreF.</p> <p>Dorośli w wieku 60 lat i starsi, którzy są mieszkańcami domów opieki i innych placówek opieki długoterminowej, należą do osób najbardziej narażonych na ciężkie skutki choroby RSV. Powinny one zostać zaszczepione szczepionką przeciwko RSVPreF3 lub RSVpreF.</p> <p>Dorośli w wieku od 60 do 74 lat, którzy nie znajdują się w grupach kwalifikujących się do programów szczepień przeciwko RSV finansowanych ze środków publicznych, mogą rozważyć szczepienie przeciwko RSV w porozumieniu z lekarzem. Czas trwania ochrony po szczepieniu przeciwko RSV nie jest jeszcze znany i nie jest jasne, czy ochrona zapewniana przez szczepienie może zostać wzmocniona przez kolejne dawki. W związku z tym zdrowe osoby, które mają mniej niż 75 lat, mogą chcieć omówić odroczenie szczepienia z pracownikami ochrony zdrowia do czasu, gdy mogą być bardziej narażone na ciężki przebieg choroby RSV, a szczepionka może przynieść większe korzyści.</p> <p>Dorośli, którzy mieszkają lub są częścią niektórych społeczności Pierwszych Narodów, Metysów i Eskimosów, mogą rozważyć szczepienie przeciwko RSV w młodszym wieku, biorąc pod uwagę dowody na zwiększone obciążenie chorobami z powodu czynników społecznych, środowiskowych i ekonomicznych, zakorzenionych w historii kolonizacji i systemowego rasizmu (tj. nierówności strukturalnej).</p> <p><i>Siła zaleceń i poziomów dowodów: brak informacji</i></p>
<p>Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) 2024 (australijskie)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji</p>	<p>Szczepienie przeciwko RSV jest zalecane w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wszystkie osoby w wieku ≥ 75 lat oraz Aborygeni i mieszkańcy wysp Cieśniny Torresa w wieku ≥ 60 lat • osoby z czynnikami ryzyka ciężkiej choroby RSV w wieku ≥ 60 lat • kobiet w ciąży w celu ochrony noworodka. <p>W celu ochrony osób starszych zaleca się podanie pojedynczej dawki szczepionki przeciwko RSV. Szczepionka przeciwko RSV może być podawana o każdej porze roku, ale w miarę możliwości powinna być podana przed rozpoczęciem sezonu RSV. Dwie szczepionki przeciwko RSV zarejestrowane do stosowania u dorosłych w wieku ≥ 60 lat to Abrysvo i Arexvy. Nie ma preferencji dotyczących wyboru konkretnego produktu dla tej grupy wiekowej. Konieczność podania kolejnych dawek szczepionki nie została jeszcze ustalona.</p> <p><i>Siła zaleceń i poziomów dowodów: brak informacji</i></p>
<p>NeumoExperts Prevention Group 2024 (NEPG) (hiszpańskie)</p> <p><u>Źródło finansowania:</u></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 zaleganiem wydzielin (skrajna otyłość lub zaburzenia neurologiczne). Pozostałe rekomendacje to:</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
Brak informacji <u>Konflikt interesów:</u> Brak informacji	<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.
	<i>Siła zaleceń i poziomów dowodów: brak informacji</i>

DHSC – Department of Health and Social Care, FDA – Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration), NHS – National Health Service, POChP – Przewlekła obturacyjna choroba płuc, PSO – Program Szczepień Ochronnych, PTW – Polskie Towarzystwo Wakcynologii, RSV – syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus), SCDA – podejmowanie wspólnej decyzji klinicznej (ang. shared clinical decision-making), UKHSA – UK Health Security Agency

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do sześciu ekspertów klinicznych. Do momentu ukończenia prac nad raportem nie otrzymano żadnej opinii.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 18.09.2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 października 2024 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. poz. 79), obecnie w Polsce nie jest refundowana żadna technologia medyczna we wnioskowanym wskazaniu.

Niemniej, produkt leczniczy Synagis (paliwizumab) jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego B.40 „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24, G12.0, G12.1, E84.0)”. Program lekowy B.40 dotyczy wyłącznie populacji dzieci.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
<p>Podstawowy: brak szczepienia</p> <p>Dodatkowy: szczepionka Arexvy*</p>	<p><i>Ze względu na brak skutecznych metod leczenia przyczynowego zakażeń RSV, jedyną opcją jest leczenie objawowe oraz profilaktyka w postaci szczepień.</i></p> <p><i>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 stosowany 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. (...) Obecnie na rynku aptecznym we wnioskowanej populacji dostępna jest szczepionka Arexvy, zarejestrowana przez EMA w czerwcu 2023 w 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.</i></p> <p><i>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%.</i></p> <p><i>W związku z powyższym komparatorem dla szczepionki Abrysvo (bivalentnej, 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.</i></p> <p><i>W odniesieniu do odpowiedzi na pismo Agencji ws wymagań minimalnych, Arexvy zostało uznane za potencjalną technologię opcjonalną dla Abrysvo. Szczepionka Arexvy jest wskazana do czynnego uodparniania osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy. Szczepionka Arexvy nie jest obecnie refundowana w Polsce.</i></p>	<p>Wybór komparatora dokonany przez Wnioskodawcę jest prawidłowy.</p>

*komparator uwzględniony dodatkowo w związku z odpowiedzią na pismo Agencji w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych

Biorąc pod uwagę, iż obecnie żadna szczepionka przeciwko RSV nie podlega refundacji, komparatorem dla szczepionki Abrysvo (bivalentnej, rekombinowanej) w czynnym uodparnianiu przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS w populacji dorosłych w wieku 60 lat i starszych uznano brak szczepienia/placebo.

Ponadto, w związku z pismem Agencji w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych w analizie problemu decyzyjnego, analizie klinicznej i analizie ekonomicznej wnioskodawca jako technologię opcjonalną uwzględnił szczepionkę Arexvy, która nie podlega obecnie finansowaniu ze środków publicznych (Arexvy, RSVPreF3, szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi dróg oddechowych, rekombinowana, z adiuwantem; podmiot odpowiedzialny GlaxoSmithKline Biologicals S.A.).

Zaznaczono przy tym, iż

Należy również dodać, iż 22.08.2024 r. Komisja Europejska zatwierdziła dopuszczenie do obrotu produktu mRESVIA, szczepionki mRNA przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych zakażeniem wirusem syncytium nabłonka oddechowego (podmiot odpowiedzialny Moderna Biotech). Preparat przeznaczony jest do stosowania u dorosłych w wieku ≥ 60 lat. Pełny schemat szczepienia obejmuje podanie 1 dawki. W czasie prac nad niniejszym opracowaniem, nie odnaleziono informacji o dostępności powyższego preparatu na rynku polskim.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania szczepionki Abrysvo w ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez wirus RS w populacji osób starszych w wieku 60 lat i starszych.

Tabela 13. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

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

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

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki bivalentnej, rekombinowanej RSVpreF (Abrysvo) w ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez wirus RS w populacji osób starszych w wieku 60 lat i starszych dokonano przeszukania baz danych: Medline (via PubMed), Embase (via Elsevier), The Cochrane Library, rejestrów badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu) oraz referencji odnalezionych doniesień.

Przeszukano także stronę internetową EMA oraz strony wybranych agencji zrzeszonych w INAHTA (International Network of Agencies for Health Technology Assessment), w tym NICE (National Institute for Health and Care Excellence), IQWiG (Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen), CADTH (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health), HAS (Haute Autorité de Santé), PBAC (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee) oraz Center for Reviews and Dissemination.

Ostatnie wyszukiwanie przeprowadzono 9 października 2024 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków w co najmniej 3 bazach publikacji medycznych).

W odpowiedzi na pismo w sprawie braku spełnienia wymagań minimalnych (pismo znak: OT.423.0.4.2024.4.PZ) analiza kliniczna została uzupełniona o przeglądy systematyczne Zeng 2024, Riccò 2024 i Boylan 2024 oraz o publikację Papazisis 2024. Dodatkowo przedstawiono wyniki dotyczące 2 sezonu zakażeń RSV w badaniu RENOIR. Przy czym ze względu na brak pełnotekstowej publikacji, wyniki opracowano na podstawie materiałów dostarczonych przez wnioskodawcę.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach Medline (via PubMed), Embase i Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej interwencji oraz wskazania (data wyszukiwania 18.10.2024 r.). W wyniku wyszukiwania odnaleziono publikację Payne 2024 raportującą dane z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące skuteczności szczepień przeciwko RSV w USA oraz list Walsh 2024, w którym przedstawiono wyniki badania RENOIR z 2 sezonu epidemicznego.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

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

Wyniki badania RENOIR dotyczące 1 sezonu epidemicznego RSV (6 miesięcy obserwacji) przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej Walsh 2023 oraz raportu EMA. Ze względu na brak publikacji pełnotekstowej dla 2 sezonu zakażeń RSV, w analizie wnioskodawcy wykorzystano dane pochodzące z materiałów dostarczonych przez podmiot odpowiedzialny. W analizach uwzględniono również wyniki badania Renoir dotyczące immunogenności przedstawione w abstraktach konferencyjnych tj. Fukushima 2023 oraz Eiras 2024.

Jednocześnie ze względu na fakt, iż 18.10.2024 r. wyniki dla 2 sezonu zakażeń z badania Renoir opublikowane zostały w formie listu Walsh 2024, w niniejszej AWA prezentację wyników oparto na powyższym doniesieniu weryfikując przy tym wyniki wskazane w AKL wnioskodawcy.

W wyniku przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeglądu badań wtórnych, kryteria włączenia do analizy spełniły 3 przeglądy systematyczne Zeng 2024, Riccò 2024 i Boylan 2024. Dodatkowo przedstawiono dane na temat szczepionki Abrysvo oraz Arexvy (alternatywna szczepionka wobec Abrysvo, obecnie nie podlegająca refundacji).

Dodatkowo, w rozdziale 4.2.2.1 przedstawiono wyniki z rzeczywistej praktyki klinicznej dotyczące skuteczności szczepień przeciwko RSV w USA raportowane w publikacji Payne 2024 (publikacja dodatkowa odnaleziona w ramach przeglądu weryfikacyjnego Agencji).

Ponadto, w ramach odpowiedzi na pismo w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił zestawienie wyników badania Renoir dla Abrysvo oraz badania AReSVi-006 dotyczącego szczepionki Arexvy (RSVPreF3 OA). Badanie AReSVi-006 stanowiło randomizowane badanie kliniczne 3 fazy, kontrolowane

placebo oceniające skuteczność pojedynczej dawki RSVPreF3 OA w zapobieganiu chorobom dolnych dróg oddechowych u dorosłych w wieku ≥ 60 lat. Wyniki raportowano dla 1. i 2. sezonu epidemicznego (odpowiednio publikacje Papi 2023 oraz Ison 2024).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W tabeli poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę badania RENOIR. Szczegółowa charakterystyka badania znajduje się w rozdz.4.2.1. analizy klinicznej wnioskodawcy.

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

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Badania pierwotne			
RENOIR 2023 Walsh 2023 Abstrakty konferencyjne, listy: Walsh 2024, Eiras 2024, Fukushima 2023 Dodatkowe: dane wnioskodawcy Źródło finansowania: Pfizer	<u>Typ badania:</u> randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo w proporcjach 1:1, wieloośrodkowe (240 ośrodków), badanie III fazy, międzynarodowe (7 krajów) <u>Hipoteza:</u> superiority <u>Analiza danych:</u> - skuteczność – w populacji określonej jako z ang. <i>evaluable efficacy population</i> * - bezpieczeństwo – ocena wszystkim pacjentów, którzy otrzymali interwencję w ramach badania (z ang. <i>safety population</i>). <u>Interwencja badania:</u> Szczepionka RSVpreF (produkt Abrysvo) podawana domięśniowo w 1 dawce. <u>Komparator:</u> Placebo <u>Okres obserwacji:</u> - pierwszy sezon epidemiczny: 8 lipca 2022 r., - drugi sezon epidemiczny: 6 listopada 2023 r. - 14 lipca 2022 r. (analiza pośrednia ang. <i>interim analysis</i>)	<u>Kryteria włączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≥ 60 lat; zdrowi uczestnicy lub zdrowi uczestnicy z istniejącą chorobą, zdefiniowaną jako choroba niewymagająca znaczących zmian w leczeniu lub hospitalizacji z powodu pogorszenia się choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania; <u>Kryteria wyłączenia (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> skaza krwotoczna lub stan związany z przedłużonym krwawieniem; poważna choroba przewlekła, w tym nowotwór złośliwy z przerzutami, schyłkowa niewydolność nerek z dializą lub bez, klinicznie niestabilna choroba serca, lub jakakolwiek inna choroba; osoba z obniżoną odpornością, ze znanym lub podejrzanym niedoborem odporności; nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych; przyjmowanie przewlekłego leczenia systemowego polegające na leczeniu immunosupresyjnym, w tym lekami cytotoksycznymi, przeciwciałami monoklonalnymi, kortykosteroidami ogólnoustrojowymi lub radioterapią (np. z powodu nowotworu lub choroby autoimmunologicznej, od 60 dni przed zastosowaniem interwencji badawczej lub planowanym przyjęciem w trakcie badania); historia poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepionką i/lub ciężkiej reakcji alergicznej na którykolwiek składnik interwencji; przyjmowanie produktów krwiopochodnych, osocznopochodnych lub immunoglobulin w okresie 60 dni przed podaniem interwencji w ramach badania; <u>Liczba pacjentów</u> RSVpreF: 17 215 PLC: 17 069 <u>Utrata pacjentów z badania:</u> RSVpreF: 3 942 (22,9%), w tym 869 (50,0%) pacjentów wycofało się po otrzymaniu zastrzyku, 424 (24,4%) pacjentów wycofało zgodę, 332 (19,1%) pacjentów z powodu utraty obserwacji, 52 (3,0%) pacjentów z powodu zgonu, 14 (0,8%) pacjentów z powodu decyzji lekarza, 11 (0,6%) pacjentów z powodu naruszenia protokołu, 10 (0,6%) pacjentów z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz 26 (1,5%) pacjentów z innych powodów. PLC: 3 947 (23,1%), w tym 941 (50,0%) pacjentów wycofało się po otrzymaniu zastrzyku, 507 (26,9%) pacjentów z powodu wycofaniu zgody, 322 (17,1%)	<u>Pierwszorzędowe:</u> <ul style="list-style-type: none"> zapobieganie chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RSV (LRTI-RSV), z co najmniej dwoma oraz trzema objawami; reakcje miejscowe występujące do 7 dni po podaniu interwencji w ramach badania; zdarzenia ogólnoustrojowe występujące do 7 dni po podaniu interwencji w ramach badania; zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 1 miesiąca po podaniu interwencji w ramach badania; odsetek uczestników zgłaszających nowo zdiagnozowany przewlekły stan chorobowy (ang. <i>newly diagnosed chronic medical condition</i>, NDCMC) w trakcie badania; ciężkie zdarzenia niepożądane zgłaszane w trakcie badania <u>Drugorzędowe (wybrane):</u> <ul style="list-style-type: none"> skuteczność szczepionki w zapobieganiu pierwszemu epizodowi ostrej choroby układu oddechowego związanej z wirusem RS, definiowanego jako co najmniej jeden objaw ostrej choroby układu oddechowego w pierwszym sezonie zakażenia RSV; średnie miano geometryczne (ang. <i>geometric mean titers</i>, GMT) przeciwciał dla RSV A i RSV B w każdym punkcie czasowym pobierania próbek krwi po szczepieniu i przed szczepieniem;

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		pacjentów z powodu utraty obserwacji, 49 (2,6%) pacjentów z powodu zgonów, 26 (1,4%) pacjentów z powodu decyzji lekarza, 11 (0,6%) pacjentów naruszenia protokołu, 6 (0,3%) pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 20 (1,1%) pacjentów z innych powodów.	<ul style="list-style-type: none"> średni geometryczny wzrost krotności (ang. <i>geometric mean fold rise, GMFR</i>) miana przeciwciał dla RSV A i RSV B w każdym punkcie czasowym pobierania próbek krwi po szczepieniu.

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

Skrócowa charakterystyka badania AReSVi-006 dotycząca szczepionki Arexvy znajduje się w odpowiedzi wnioskodawcy na pismo w sprawie wymagań minimalnych.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności randomizowanego badania RENOIR przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook.

W związku z losowym przydziałem chorych do grup, utajnieniem kodu randomizacji, zaślepieniem uczestników i badaczy i przedstawieniem danych na temat utraty chorych, ryzyko błędu w badaniu RENOIR wynikającego z selekcji, związanego ze znajomością interwencji, z oceną punktów końcowych czy z wykluczaniem oceniono jako niskie.

Uzyskany wynik oceny jest zgodny oceną analityków Agencji. Zdaniem analityków Agencji przeprowadzona przez wnioskodawcę ocena ryzyka popełnienia błędu została przeprowadzona w sposób prawidłowy.

Szczegóły oceny przeprowadzonej przez wnioskodawcę przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 15. Ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w badaniu RENOIR wg Cochrane

Domena	Ocena ryzyka
Randomizacja	Niskie
Utajnienie kodu randomizacji	Niskie
Zaślepienie uczestników badania oraz badaczy	Niskie
Zaślepienie oceny wyników badania	Niskie
Niepełne dane na temat wyników	Niskie
Wybiórcze raportowanie	Niskie
Inne źródła błędów	Niskie

Wnioskodawca dokonał również oceny jakości przeglądów systematycznych Zeng 2024, Ricco 2024 oraz Boylan 2024 z wykorzystaniem skali AMSTAR 2. Zgodnie z oceną wnioskodawcy przeglądy Zeng 2024 i Ricco 2024 charakteryzuje się wysoką jakością (9 punktów). Przegląd Boylan 2024 oceniono na 5 punktów co wskazuje na umiarkowaną jakość opracowania. Powyższe jest zgodne z oceną analityków Agencji.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (rozdz. 5 AKL wnioskodawcy):

- Kolejnym ograniczeniem jest przeprowadzenie badania RENOIR głównie w Stanach Zjednoczonych oraz w Japonii. Kraje te charakteryzują się inną strefą klimatyczną w porównaniu do strefy klimatycznej w jakiej znajduje się Polska. W krajach europejskich badanie zostało przeprowadzone w Finlandii i Holandii. Holandia cechuje się klimatem umiarkowanym ciepłym a Polska umiarkowanym ciepłym przejściowym, więc wyniki z Holandii mogłyby stanowić punkt odniesienia w analizie.
- Zdarzenia niepożądane zostały zaprezentowane po 1 miesiącu obserwacji. Brakuje informacji dotyczących zdarzeń niepożądanych z dłuższego okresu obserwacji, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych. Dodatkowo reaktygenność oceniano wyłącznie w populacji Stanów Zjednoczonych i Japonii.

Komentarz analityka AOTMiT: W zaleceniach ACIP 2024 z uwagi na to, że wiosną 2024 r. ok. 20–25% Amerykanów w wieku ≥ 60 lat otrzymało szczepionkę przeciwko wirusowi RSV i otrzymano dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności po dopuszczeniu do obrotu szczepionek Arexvy firmy GSK i Abrysvo, przedstawiono zaktualizowane wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek, w tym porównano częstość występowania zespołu Guillaina-Barrégo (GBS) w okresie ryzyka (1-42 dni po szczepieniu) z częstością występowania GBS w okresie kontrolnym (43–90 dni po szczepieniu): skorygowany współczynnik częstości występowania zespołu Guillaina-Barrégo w okresie ryzyka w porównaniu z okresem kontrolnym wyniósł 2,30 (95%CI: 0,39–13,72) dla leku Arexvy i 4,48 (95%CI: 0,88–22,90) dla leku Abrysvo. Przypadki GBS zidentyfikowano na podstawie danych dotyczących roszczeń medycznych i nie zostały jeszcze potwierdzone przeglądem dokumentacji medycznej; ACIP 2024 wskazuje, że ostateczna analiza obejmie przegląd dokumentacji medycznej w celu potwierdzenia rozpoznania GBS i uwzględni dodatkowo dorosłych zaszczepionych w sezonie RSV 2023–2024. Podsumowując, w ocenie ACIP wyniki wstępnej analizy nie dostarczyły jasnych i rozstrzygających dowodów na podwyższone ryzyko występowania GBS związanego ze szczepieniem RSV u osób starszych, ale nie można go wykluczyć. Nadzór nad bezpieczeństwem odnośnie GBS i dalsze analizy są w toku (szczegóły rozdz. 3.4.1).

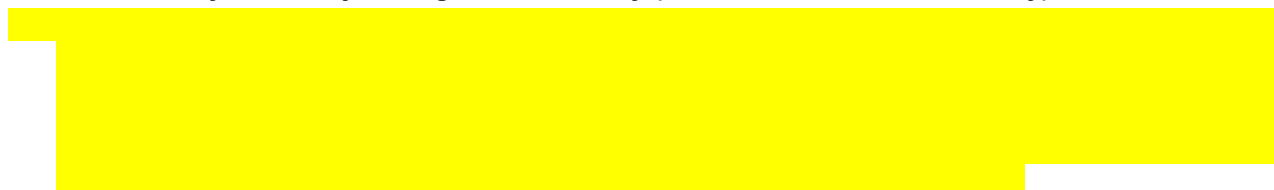
- *Ponadto każdy sezon nadzoru nad ostrymi chorobami układu oddechowego opierał się na danych epidemiologicznych, które były przeglądane co 1-2 tygodnie w sezonie RSV. W celu wykonania i wdrożenia badania uwzględniono próg epidemii, który różnił się w zależności od kraju/regionu i metody testowania. W przypadku Stanów Zjednoczonych, Kanady i RPA próg epidemii RSV został osiągnięty, jeśli procent pozytywności RSV wśród testów RT-PCR wynosił $>3,0\%$. W przypadku pozostałych krajów próg dla sezonu RSV został ustalony indywidualnie. Ogólnie rzecz biorąc, określenie sezonu epidemicznego RSV było niepewne, ponieważ nadal trwała pandemia COVID-19, a niektóre kraje/regiony mogły nie osiągnąć progu epidemicznego RSV. Skutkuje to tym, że zdefiniowany w badaniu sezon RSV był na ogół szerszy niż okres epidemii RSV. Gdy epidemia RSV zakończyła się w kraju lub regionie, nastąpiło opóźnienie w zakończeniu okna nadzoru ARI dla danego sezonu. Obejmowało to około 4-tygodniowy okres monitorowania krajowych/regionalnych danych z nadzoru epidemiologicznego RSV po tym, jak dane z nadzoru spadły poniżej progu epidemii, aby upewnić się, że epidemia dobiegła końca. Po wstępnie założonym zakończeniu epidemii RSV/ARI, ośrodki zostały powiadomione listownie, że zdefiniowany w badaniu sezon nadzoru RSV/ARI zakończy się około 4 tygodnie później niż przewidywano. W związku z tym zdefiniowane w badaniu okno nadzoru sezonu RSV/ARI zakończyło się co najmniej około 8 tygodni po zakończeniu rzeczywistej epidemii RSV w danym regionie (Walsh 2023).*
- *Autorzy publikacji Walsh 2023 jako ograniczenie badania RENOIR podają wykluczenie osób z obniżoną odpornością. Związana z RSV choroba dolnych dróg oddechowych, która może przerodzić się w jej ciężką odmianę, cechuje się większą zachorowalnością i śmiertelnością, szczególnie u osób z obniżoną odpornością co mogłoby mieć znaczący wpływ na analizowaną populację.*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

W badaniu RENOIR wykluczano pacjentów z poważnymi chorobami przewlekłymi i obniżoną odpornością. Niemniej, wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych zaznaczył, że w badaniu udział wziąć mogli pacjenci z wcześniej istniejącą stabilną chorobą, zdefiniowaną jako choroba niewymagająca istotnej zmiany terapii lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. Wśród tych pacjentów można było wyróżnić osoby z potwierdzonym zakażeniem wirusem HIV oraz posiadające inne infekcje takie jak HCV lub HBV. Z kolei wśród poważnych chorób przewlekłych wyróżniono przerzutowy nowotwór złośliwy, schyłkową niewydolność nerek z dializą lub bez, klinicznie niestabilną chorobę serca lub jakąkolwiek inną chorobę, która według badacza wykluczała uczestnika z udziału w badaniu. Pacjenci z innymi poważnymi chorobami przewlekłymi, mogli wziąć udział w badaniu, jeśli badacz wyraził na to zgodę.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy (rozdział 5 AKL wnioskodawcy):



Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Badanie RENOIR nie zostało zaprojektowane w celu wykazania istotnych statystycznie różnic w poszczególnych podgrupach pacjentów, w tym populacjach szczególnie obciążonych wysokim ryzykiem powikłań związanych z infekcją RSV np. pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz pacjentów z POChP, chorobą niedokrwienną serca i niewydolnością serca.
- W badaniu RENOIR brak jest oceny wpływu szczepienia na redukcję zgonów z powodu infekcji RSV oraz na liczbę hospitalizacji w tym z powodu LRTI.
- Nie odnaleziono badań RWE dotyczących bezpośrednio skuteczności i bezpieczeństwa produktu Abrysvo.
- Brak jest długoterminowych wyników dotyczących skuteczności szczepionki Abrysvo. Dostępne dane dotyczą I i II sezonu epidemicznego. Przy czym wyniki dotyczące skuteczności w II. sezonie epidemicznym pochodzą z listu Walsh 2024 oraz danych przekazanych przez wnioskodawcę.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W analizie przedstawiono wyniki dla 2 sezonów epidemicznych RSV raportowane w badaniu RENOIR. Według protokołu obserwowane będą łącznie 3 sezony RSV.

Wyniki badania RENOIR dotyczące 1 sezonu epidemicznego RSV (6 miesięcy obserwacji) w AKL wnioskodawcy przedstawiono na podstawie publikacji pełnotekstowej Walsh 2023. Ze względu na brak publikacji pełnotekstowej dotyczącej wyników badania RENOIR

Jednocześnie ze względu na fakt, iż 18.10.2024 r. wyniki dla 2. sezonu zakażeń z badania RENOIR w zakresie skuteczności opublikowane zostały w formie listu Walsh 2024, w niniejszej AWA prezentację wyników oparto na powyższym doniesieniu weryfikując przy tym wyniki wskazane w AKL wnioskodawcy.

Poniżej zaprezentowano wyniki uzyskane w odniesieniu do I-rzędowych punktów końcowych uwzględnionych w badaniu RENOIR. Wyniki dotyczące immunogenności (II-rzędowe punkty końcowe) zawarto w rozdz. 4.5. AKL wnioskodawcy oraz odpowiedzi na pismo w sprawie spełnienia wymagań minimalnych.

Ponadto, przedstawiano zestawienie wyników badania RENOIR oraz badania AReSVi-006 dotyczącego szczepionki Arexvy (RSVPreF3 OA).

Wyniki badania Renoir dotyczące immunogenności przedstawione w abstraktach konferencyjnych tj. Fukushima 2023 oraz Eiras 2024 zawierają w rozdz. 4.5. AKL wnioskodawcy oraz na str. 14-16 odpowiedzi wnioskodawcy na pismo Agencji w sprawie spełnienia wymagań minimalnych.

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Wyniki analizy skuteczności – I rządowe punkty końcowe

- skuteczność szczepionki w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych (ang. *lower respiratory tract infection*, LRTI) wywołanej wirusem RS, z co najmniej dwoma objawami

Wyniki badania RENOIR wykazały, że szczepionka RSVpreF w porównaniu z brakiem szczepienia zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej przez wirus RS z co najmniej dwoma objawami w pierwszym sezonie epidemicznym (VE=66,7%; 95%CI: 28,8; 85,8) oraz drugim (VE=55,7% (95%CI: 34,7; 70,4).

Ogółem wyniki dla I i II sezonu epidemicznego (od 15 dnia po zaszczepieniu aż do końca drugiego sezonu zakażeń) wskazują na skuteczność szczepionki w zakresie zapobiegania wystąpieniu RSV-LRTI z ≥ 2 objawami na poziomie 58,8% (95%CI: 43,0; 70,6).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 16. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu RSV-LRTI z ≥ 2 objawami na koniec I sezonu, na koniec II sezonu oraz z I i II sezonu (źródło: Walsh 2023, Walsh 2024).

Punkt końcowy	I sezon (źródło: Walsh 2023)					Koniec II sezonu (Walsh 2024)					I i II sezon (Walsh 2024) [^]				
	RSVpreF		Placebo		Skuteczność (96,66% CI)	RSVpreF		Placebo		Skuteczność (95% CI)	RSVpreF		Placebo		Skuteczność (95% CI)
	N	N	n	N		N	N	n	N		n	N	n	N	
RSV-LRTI z ≥ 2 objawami	11	16306	33	16308	66,7 (28,8; 85,8)	39	16164	88	16059	55,7 (34,7; 70,4)	54	18050	131	18074	58,8 (43,0; 70,6)
Bez wysokiego ryzyka	5	16306	17	16308	70,6 (10,7; 92,4)	11	16164	39	16059	71,8 (43,8; 87,0)	18	18050	60	18074	70,0 (48,5; 83,3)
≥ 1 stan wysokiego ryzyka	6	16306	16	16308	62,5 (-8,4; 89,1)	28	16164	49	16059	42,9 (7,3; 65,4)	36	18050	71	18074	49,3 (23,2; 67,0)
≥ 1 stan krążeniowo- oddechowy	4	16306	6	16308	33,3 (-213,7; 87,9)	17	16164	22	16059	22,7 (-52,4; 61,5)	22	18050	31	18074	29,0 (-26,6; 60,8)
Pod opieką medyczną	-	-	-	-	-	20	16164	43	16059	53,5 (19,2; 74,1)	28	18050	70	18074	60,0 (37,2; 75,2)
Grupy wiekowe															
60-69 lat	8	16306	19	16308	57,9 (-7,4; 85,3)	24	16164	55	16059	56,4 (28,3; 74,2)	34	18050	80	18074	57,5 (35,8; 72,4)
70-79 lat	2	16306	9	16308	77,8 (-18,7; 98,1)	11	16164	28	16059	60,7 (18,6; 82,4)	15	18050	40	18074	62,5 (30,6; 80,8)
≥ 80 lat	1	16306	5	16308	80,0 (-104,3; 99,7)	4	16164	5	16059	20,0 (-271,7; 84,1)	5	18050	11	18074	54,5 (-41,9; 87,6)

RSV-LRTI – infekcja dolnych dróg oddechowych (ang. lower respiratory tract infection) związana z RSV

[^]wyniki raportowane w odpowiedzi przez wnioskodawcy na pismo w sprawie spełnienia wymagań minimalnych pozostają zgodne w wynikami raportowanymi w publikacji Walsh 2024

- skuteczność szczepionki w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych (ang. *lower respiratory tract infection*, LRTI) wywołanej wirusem RS, z co najmniej trzema objawami

Wyniki badania RENOIR wykazały, że szczepionka RSVpreF w porównaniu z brakiem szczepienia zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej przez wirus RS z co najmniej trzema objawami w pierwszym sezonie epidemicznym (VE=85,7% (96,66%CI: 32,0; 98,7) oraz drugim sezonie (VE=77,8% (95%CI: 51,4; 91,1)).

Ogółem w I i II sezonie odnotowano 10 przypadków pierwszego zachorowania na RSV-LRTI z co najmniej trzema objawami w grupie pacjentów zaszczepionych RSVpreF i 54 przypadki w grupie placebo od 15 dnia po zaszczepieniu aż do końca drugiego sezonu zakażeń. Łączne wyniki badania Renoir wskazują na skuteczność szczepionki w zakresie zapobiegania wystąpieniu RSV-LRTI z ≥ 3 objawami na poziomie 81,5% (95%CI: 63,3; 91,6).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 517. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu RSV-LRTI z ≥ 3 objawami na koniec I sezonu, na koniec II sezonu oraz z I i II sezonu (źródło: Walsh 2023, Walsh 2024).

Punkt końcowy	I sezon (Walsh 2023)					Koniec II sezonu (Walsh 2024)					I i II sezon (Walsh 2024) [^]				
	RSVpreF		Placebo		Skuteczność (96,66% CI)	RSVpreF		Placebo		Skuteczność (95% CI)	RSVpreF		Placebo		Skuteczność (95% CI)
	N	N	n	N		n	N	n	N		n	N	n	N	
RSV-LRTI z ≥ 3 objawami	2	16306	14	16308	85,7 (32,0; 98,7)	8	16164	36	16059	77,8 (51,4; 91,1)	10	18050	54	18074	81,5 (63,3; 91,6)
Status ryzyka															
Bez wysokiego ryzyka	0	16306	6	16308	100 (30,6; 100)	1	16164	13	16059	92,3(48,8; 99,8)	1	18050	20	18074	95,0 (68,7; 99,9)
≥ 1 stan wysokiego ryzyka	2	16306	8	16308	81,8 (16,7; 98,0)	7	16164	23	16059	69,6 (26,7; 89,0)	9	18050	34	18074	73,5 (43,6; 88,8)
≥ 1 stan krążeniowo- oddechowy	2	16306	4	16308	66,7 (-86,4; 96,7)	5	16164	13	16059	61,5 (-15,0; 89,3)	7	18050	19	18074	63,2 (8,5; 86,9)
Pod opieką medyczną	-	-	-	-	-	7	16164	25	16059	72,0 (33,4; 89,8)	9	18050	38	18074	76,3 (50,2; 89,9)
Grupy wiekowe															
60-69 lat	2	16306	9	16308	77,8 (-18,7; 98,1)	5	16164	27	16059	81,5 (51,2; 94,4)	7	18050	38	18074	81,6 (58,2; 93,1)
70-79 lat	0	16306	2	16308	100,0 (-573,8; 100,0)	3	16164	7	16059	57,1 (-87,7; 92,8)	3	18050	11	18074	72,7 (-3,2; 95,1)
≥ 80 lat	0	16306	3	16308	100,0 (-191,2; 100,0)	0	16164	2	16059	100 (-432,5; 100)	0	18050	5	18074	100 (-9,1; 100)

RSV-LRTI- infekcja dolnych dróg oddechowych (ang. lower respiratory tract infection) związana z RSV

[^]wyniki raportowane w odpowiedzi przez wnioskodawcy na pismo w sprawie spełnienia wymagań minimalnych pozostają zgodne w wynikami raportowanymi w publikacji Walsh 2024

- skuteczność szczepionki w zapobieganiu pierwszemu epizodowi ostrej choroby układu oddechowego (ang. *acute respiratory illness*, ARI) związanej z wirusem RS, definiowanej jako co najmniej jeden objaw ostrej choroby układu oddechowego (drugorzędowy punkt końcowy).

Wyniki badania RENOIR wykazały, że szczepionka RSVpreF w porównaniu z brakiem szczepienia zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia ostrej choroby układu oddechowego wywołanej przez wirus RS i definiowanej jako obecność przynajmniej jednego objawu ostrej choroby układu oddechowego w pierwszym sezonie epidemicznym (VE=62,1%; 95%CI: 37,1; 77,9) oraz drugim (VE=36,9% (95%CI: 22,2; 48,9)).

Ogółem w I i II sezonie epidemicznym, odnotowano 186 przypadków pierwszego zachorowania na RSV-ARI w grupie pacjentów zaszczepionych RSVpreF i 334 przypadki w grupie placebo od 15 dnia po zaszczepieniu aż do końca drugiego sezonu zakażeń, a skuteczność szczepionki oszacowano na poziomie 44,3% (95% CI:33,2; 53,7).

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 18. Skuteczność szczepionki w zapobieganiu RSV-ARI na koniec I sezonu, na koniec II sezonu oraz z I i II sezonu (źródło: Walsh 2023, Walsh 2024).

Punkt końcowy	I sezon (Walsh 2023)				Skuteczność (95% CI)	Koniec II sezonu (Walsh 2024)				Skuteczność (95% CI)	I i II sezon (Walsh 2024 [^])				
	RSVpreF		Placebo			RSVpreF		Placebo			RSVpreF		Placebo		Skuteczność (95% CI)
	n	N	n	N		n	N	n	N		n	N	n	N	
RSV-ARI	22	16306	58	16308	62,1 (37,1; 77,9)	14 9	16164	23 6	16059	36,9 (22,2; 48,9)	18 6	18050	334	18074	44,3 (33,2; 53,7)
Bez wysokiego ryzyka	12	16306	31	16308	61,3 (22,5; 81,9)	75	16164	11 4	16059	34,2 (11,2; 51,5)	96	18050	165	18074	41,8 (24,7; 55,2)
≥1 stan wysokiego ryzyka	10	16306	27	16308	63,0 (21,0; 84,0)	74	16164	12 2	16059	39,3 (18,4; 55,2)	90	18050	169	18074	46,7 (30,8; 59,2)
≥1 stan krążeniowo- oddechowy	4	16306	8	16308	50,0 (- 86,6; 89,0)	33	16164	45	16059	26,7 (-17,5; 54,7)	39	18050	64	18074	39,1 (7,9; 60,2)
Pod opieką medyczną	-	-	-	-	-	44	16164	83	16059	47,0 (22,7; 64,1)	59	18050	126	18074	53,2 (35,7; 66,2)
Grupy wiekowe															
60-69 lat	14	16306	37	16308	62,2 (28,3; 81,1)	10 1	16164	16 1	16059	37,3 (19,0; 51,6)	12 6	18050	229	18074	45,0 (31,3; 56,1)
70-79 lat	5	16306	14	16308	64,3 (- 4,9; 89,9)	41	16164	67	16059	38,8 (8,4; 59,6)	50	18050	89	18074	43,8 (19,7; 61,1)
≥80 lat	3	16306	7	16308	57,1 (- 87,7; 92,8)	7	16164	8	16059	12,5 (-176,1; 73,0)	10	18050	16	18074	37,5 (-46,5; 74,6)

RSV-ARI- ostra infekcja dróg oddechowych (ang. acute respiratory illness) związana z RSV

[^] wyniki raportowane w odpowiedzi przez wnioskodawcy na pismo w sprawie spełnienia wymagań minimalnych pozostają zgodne w wynikami raportowanymi w publikacji Walsh 2024

Porównanie skuteczności szczepionki Abrysvo (RSVpreF) ze szczepionką Arexvy (RSVpref3 OA)

W odpowiedzi na pismo Agencji w sprawie wymagań minimalnych przedstawiono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dla szczepionek Abrysvo i Arexvy. W celu porównania szczepionek, z obu badań wybrano te punkty końcowe, które najbardziej były do siebie zbliżone. Pod uwagę brano definicje danych punktów czasowych oraz czasu obserwacji. Przy opisie skuteczności dla Abrysvo posłużono się wynikami dla populacji określonej jako *evaluable efficacy population*. Wyniki dla skuteczności przedstawiono dla dwóch sezonów zakażeń RSV. Należy zwrócić uwagę na to, że czasy obserwacji w badaniach dla obu szczepionek różnią się od siebie (1 sezon zakażeń RSV: Abrysvo – 6 miesięcy vs Arexvy – 6,7 miesięcy; 2 sezon: Abrysvo – 16,4 miesięcy vs Arexvy – 17,8 miesięcy).

Jak wskazano w analizie wnioskodawcy: *w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności, nie da się jednoznacznie określić, która szczepionka jest skuteczniejsza w zapobieganiu RSV-LRTI. Wynika to z definicji pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniach dla Abrysvo i dla Arexvy. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu dla Arexvy jest złożeniem dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych z badania dla Abrysvo.*

Szczepionka Arexvy jest skuteczniejsza w zapobieganiu RSV-ARI zarówno w 1. sezonie zakażeń, (1 sezon: 62,1%; 95%CI: 37,1; 77,9 – Abrysvo vs 71,7%; 95%CI: 56,2; 82,3; - Arexvy; vs 52,7%; 95%CI: 40,0; 63,0 – Arexvy). W przypadku zapobiegania sLRTI-RSV obie szczepionki vs 94,1%; 95%CI: 62,4; 99,9 – Arexvy). Z kolei w 2. sezonie zakażeń vs 78,8%; 95%CI: 52,6; 92,0 – Arexvy),

Główne wyniki przedstawiono w poniższej tabeli. Pełne wyniki przedstawiono w odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych.

Tabela 196. Porównanie skuteczności szczepionki Abrysvo ze szczepionką Arexvy (źródło: odp. wnioskodawcy na pismo w sprawie wymagań minimalnych)

Punkt końcowy	Czas obserwacji	N Abrysvo	N Arexvy	Abrysvo % (CI)	Arexvy % (CI)
1 sezon zakażeń RSV					
Zapobieganie RSV-LRTI z ≥ 2 objawami	6 miesięcy dla RSVpreF vs 6,7 miesięcy dla RSVPreF3 OA	16 306	12 466	66,7 (96,66%CI: 28,8; 85,8)	82,6 (96,95%CI: 57,9; 94,1)*
Zapobieganie RSV-LRTI z ≥ 3 objawami		16 306		85,7 (96,66%CI: 32,0; 98,7)	
Zapobieganie RSV-ARI		16 306	12 466	62,1 (95%CI: 37,1; 77,9)	71,7 (95%CI: 56,2; 82,3)
Zapobieganie sLRTI-RSV		18 050	12 466		
Wiek podczas szczepienia					
60-69 (dla zapobiegania RSV-LRTI z ≥ 2 objawami)	6 miesięcy dla RSVpreF vs 6,7 miesięcy dla RSVPreF3 OA	16 306	6 963	57,9 (96,66%CI: -7,4; 85,3)	81,0 (95%CI: 43,6; 95,3)*
60-69 (dla zapobiegania RSV-LRTI z ≥ 3 objawami)				77,8 (96,66%CI: -18,7; 98,1)	
70-79 (dla zapobiegania RSV-LRTI z ≥ 2 objawami)			4 487	77,8 (96,66%CI: -18,7; 98,1)	93,8 (95%CI: 60,2; 99,9)*
70-79 (dla zapobiegania RSV-LRTI z ≥ 3 objawami)				100,0 (96,66%CI: -573,8; 100,0)	
≥ 80 (dla zapobiegania RSV-LRTI z ≥ 2 objawami)			1 016	80,0 (96,66%CI: -104,3; 99,7)	33,8 (95%CI: -477,7; 94,5)*
≥ 80 (dla zapobiegania RSV-LRTI z ≥ 3 objawami)				100,0 (96,66%CI: -191,2; 100,0)	
≥ 1 wcześniej określony stan wysokiego ryzyka (dla zapobiegania RSV-LRTI z ≥ 3 objawami)				75,0 (96,66%CI: -39,1; 97,9)	

Punkt końcowy	Czas obserwacji	N Abrysvo	N Arexvy	Abrysvo % (CI)	Arexvy % (CI)
2 sezon zakażeń RSV**					
Zapobieganie RSV-LRTI z ≥ 2 objawami	16,4 miesiące dla RSVpreF vs 17,8 miesiące dla RSVPreF3 OA	18 050	12 469	58,8 (95%CI: 43,0; 70,6)	67,2 (97,5%CI: 48,2; 80,0)*
Zapobieganie RSV-LRTI z ≥ 3 objawami				81,5 (95%CI: 63,3; 91,6)	
Zapobieganie RSV-ARI			12 469	44,3 (95%CI: 33,2; 53,7)	52,7 (95%CI: 40,0; 63,0)
Zapobieganie sLRTI-RSV			12 469		78,8 (95%CI: 52,6; 92,0)

CI- przedział ufności, RSV-ARI- ostra infekcja dróg oddechowych (ang. acute respiratory illness) związana z RSV, RSV-LRTI- infekcja dolnych dróg oddechowych (ang. lower respiratory tract infection) związana z RSV, sLRTI-RSV- ostra infekcja dróg oddechowych (ang. acute respiratory illness) związana z RSV.

*LRTD zdefiniowano na podstawie następujących kryteriów: uczestnik badania musiał doświadczyć co najmniej 2 objawów/sygnatów ze strony dolnych dróg oddechowych, w tym co najmniej 1 sygnału ze strony dolnych dróg oddechowych utrzymującego się co najmniej 24 godziny lub co najmniej 3 objawów ze strony dolnych dróg oddechowych utrzymujących się przez co najmniej 24 godziny, w związku z czym nie można jednoznacznie przyporządkować tego punktu;

**Informacje dotyczące 2 sezonu zakażeń RSV dla szczepionki Arexvy zaczerpnięto z publikacji Ison 2024.

Wyniki opracowań wtórnych

Poniżej przedstawiono podsumowanie wyników przeglądów systematycznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu Zeng 2024, Riccò 2024 i Boylan 2024.

Podsumowanie raportowanych wyników dotyczących porównania skuteczności szczepionki Abrysvo i Arexvy przedstawiono w poniższej tabeli. Szczegółowe dane zaprezentowano w odpowiedzi wnioskodawcy na pismo w sprawie spełnienia wymagań minimalnych.

Tabela 207. Opracowania wtórne

Badania wtórne		
Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki
<p>Zeng 2024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> National Natural Science Foundation of China, Tianjin Science and Technology Plan Project, Tianjin Health Technology Project, Tianjin Key Medical Discipline Construction Project</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Cel:</u> Określenie efektywności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko RSV u niemowląt i osób starszych</p> <p><u>Typ publikacji:</u> Przegląd systematyczny i metaanaliza</p> <p><u>Typy badań:</u> RCT</p> <p><u>Wyszukiwania:</u> Pubmed, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov do 01.09.2023 r.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> od 6 do 12 miesięcy</p>	<p>W ocenie szczepionek Abrysvo i Arexvi uwzględniono wyniki następujących badań: RSVPref - badanie RENOIR (publikacje Walsh 2023), RSVPreF3 OA - badanie AReSVI-006 (publikacje Papi 2023, Ison 2024).</p> <p><u>Skuteczność szczepionek wśród pacjentów w wieku 60 i starszych</u></p> <p>Skuteczność szczepionki Abrysvo w zapobieganiu ostrej chorobie układu oddechowego związanej z wirusem RS (RSV-ARI) wyniosła 62,1% (95%CI: 38,1; 76,8). Z kolei skuteczność szczepionki Arexvy w tym punkcie końcowym wyniosła 71,5% (95%CI: 56,3; 81,4).</p> <p>Skuteczność Abrysvo i Arexvy w zakresie zapobiegania RSV-LRTI ≥ 2 objawami oszacowano na następującym poziomie: Abrysvo VE=66,7%; 95%CI: 34,1; 83,1; Arexvy: VE=82,5%; 95%CI: 60,8; 92,1).</p> <p>W zakresie zapobiegania ciężkiemu RSV-LRTI z ≥ 3 objawami (ang. severe RSV-LRTD) skuteczność szczepionki Abrysvo oszacowano na poziomie 85,7% (95%CI: 37,1; 96,8). W przypadku szczepionki Arexvy, skuteczność wyniosła 94,1% (95%CI: 55,7; 99,2).</p> <p><u>Bezpieczeństwo szczepionek wśród pacjentów w wieku 60 i starszych</u></p> <p>Nie odnotowano IS różnic w odniesieniu do występowania jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów z grupy RSVpreF i grupie placebo (RR=1,05; 95%CI: 0,98; 1,13). W odniesieniu do szczepionki Arexvy, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane zaobserwowano IS częściej u pacjentów zaszczepionych RSVPreF3 OA względem grupy placebo. Nie raportowano IS w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych.</p> <p><u>Wnioski:</u> Uzyskane wyniki wskazują na potencjalny skuteczność szczepionki przeciwko RSV, bez widocznych niepokojących doniesień w zakresie bezpieczeństwa. Niemniej potrzebne jest przeprowadzenie badań RWE celem potwierdzenia wyników uzyskanych w badaniach klinicznych</p>
<p>Boylan 2024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>	<p><u>Cel:</u> Zgromadzenie i zgłoszenie danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności szczepionek przeciwko RSV u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobom płuc (PoCHP).</p> <p><u>Typ publikacji:</u> przegląd systematyczny i metaanaliza</p> <p><u>Typy badań:</u> RCT</p> <p><u>Wyszukiwania:</u> Medline, Embase, International Pharmaceutical Abstracts, ClinicalTrials.gov i FDA</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Od 8 miesięcy do 4 lat</p>	<p>Zarówno w badaniu 3 fazy dla szczepionki Abrysvo, jak i Arexvy nie oceniano skuteczności szczepionki w subpopulacji pacjentów PoCHP. Pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc zostali zakwalifikowani w badaniu klinicznym dla Arexvy, jako pacjenci ze stabilnymi chorobami przewlekłymi.</p> <p><u>Wnioski</u></p> <p>Celem uzasadnia skuteczności przeciwko RSV w populacji pacjentów z POCHP konieczne jest przeprowadzenie odrębnych badań klinicznych oraz analiz podgrup pacjentów z POCHP uwzględnionych w ramach istniejących badań.</p>

Badania wtórne		
Przegląd systematyczny	Metodyka	Wyniki
<p>Riccò 2024</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> Brak</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p><u>Cel:</u> Ocena skuteczności szczepienia przeciwko RSV w zapobieganiu chorobom dolnych dróg oddechowych (LRTD) u pacjentów w wieku 60 lat i starszych</p> <p><u>Typ publikacji:</u> przegląd systematyczny i metaanaliza</p> <p><u>Typy badań:</u> RCT</p> <p><u>Wyszukiwania:</u> Pubmed, Embase, Scopus, medRxiv do 31.03.2024 r.</p> <p><u>Okres obserwacji:</u> Od 6 do 12 miesięcy</p>	<p>W ocenie szczepionek Abrysvo i Arexvi uwzględniono wyniki następujących badań: RSVPreF - badanie Renoir (publikacje Walsh 2023), RSVPreF3 OA - badanie AReSVI-006 (publikacje Papi 2023, Ison 2024).</p> <p>Skuteczność szczepionki I sezonie</p> <p><i>Skuteczność szczepionki Abrysvo przeciwko syncytialnemu wirusowi oddechowemu u osób starszych (w wieku ≥ 60 lat) z ostrą chorobą układu oddechowego wyniosła 62,4% (95%CI: 38,6; 77,0%), z kolei skuteczność szczepionki Arexvy wyniosła 65,9% (95%CI: 49,1; 77,1).(...)</i></p> <p><i>W odniesieniu do zapobiegania RSV-LRTI z ≥ 3 objawami, skuteczność szczepionki Abrysvo wyniosła 85,8% (95%CI: 37,7; 96,8), a szczepionki Arexvy 80,9% (95%CI: 64,6; 89,7).</i></p> <p>Skuteczność w dalszym okresie obserwacji (kontynuacja badań)</p> <p><i>Dane dotyczące RSVpreF obejmowały 6 miesięcy drugiego sezonu. Na podstawie tych danych obliczono skumulowaną skuteczność szczepionki w ciągu dwóch sezonów. W przypadku Abrysvo, skuteczność w zapobieganiu RSV-ARI w ciągu obu sezonów wynosiła 52,45% (95%CI: 38,64; 63,11) i w zapobieganiu RSV-LRTI z ≥ 3 objawami 84,36% (95%CI: 59,88; 93,91). W przypadku zapobiegania RSV-LRTI z ≥ 3 objawami autorzy publikacji Riccò 2024 obliczyli przewidywaną skuteczność szczepionki RSVpreF na koniec drugiego sezonu i wynosiła ona 77,8% (95%CI: 51,4; 91,1). Z kolei skumulowana skuteczność Arexvy w ciągu dwóch sezonów w zapobieganiu RSV-ARI wynosiła 67,73% (95%CI: 59,34; 74,39) i w zapobieganiu RSV-LRTI z ≥ 3 objawami 78,38% (95%CI: 67,93; 85,41).</i></p> <p><u>Wnioski:</u> uzyskane wyniki wskazują na skuteczność szczepienia przeciwko RSV u starszych pacjentów w zapobieganiu LRTD, szczególnie w poważnych przypadkach z 3 objawami lub więcej. Niemniej, ograniczona moc statystyczna uwzględnionych badań w zakresie oceny hospitalizacji i poważnych powikłań (w tym zgonów), brak pełnych danych i różnice w czasie trwania okresów obserwacji oraz brak spójnych definicji punktów końcowych, wskazują na konieczność lepszego raportowania danych z trwających RCT.</p>

RCT – randomizowane badanie kontrolowane, CI – przedział ufności, AR – absolutne ryzyko (ang. absolute risk), RSV – syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus), RR – relatywne ryzyko (ang. relative risk), FDA – Agencja Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration), COPD – Przewlekła obturacyjna choroba płuc (ang. chronic obstructive pulmonary disease), LRTI – infekcja dolnych dróg oddechowych (ang. lower respiratory tract infection), LRTD – choroba dolnych dróg oddechowych (ang. lower respiratory tract disease), ARI – ostra infekcja dróg oddechowych (ang. acute respiratory illness)

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W analizie bezpieczeństwa wnioskodawcy przedstawiono porównanie bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF z brakiem szczepienia/placebo po 1-miesięcznej obserwacji. Wyniki zaczerpnięto z analizy pośredniej badania klinicznego RENOIR, która obejmowała obserwacje dla 1 sezonu epidemicznego RSV. W ramach odpowiedzi na wymagania minimalne, wnioskodawca przedstawił również wyniki bezpieczeństwa po 2 sezonach zakażeń RSV.

Wyniki analizy bezpieczeństwa po 1. sezonie zakażeń RSV (na podstawie publikacji Walsh 2023)

Nie odnotowano IS różnic między grupą, której podano szczepionkę RSVpreF, a grupą przyjmującą placebo w zakresie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, nowo zdiagnozowanych chorób, jakichkolwiek AE prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich AE, AE zagrażające życiu, AE występujących w ciągu 30 min. od szczepienia, jakichkolwiek poważnych AE oraz AE prowadzących do śmierci. Żaden ze zgonów raportowanych w grupie RSVpreF nie został powiązany ze szczepieniem.

Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z przyjęciem szczepionki (badacz ocenił jako powiązane z badanym produktem) było IS większe w grupie RSVpreF w porównaniu z brakiem szczepienia (RR=1,45; 95%CI: 1,19; 1,77; p<0,001).

Spośród poważnych zdarzeń niepożądanych 3 zostały uznane jako związane ze szczepieniem. Pierwszym ciężkim zdarzeniem niepożądanym, które powiązano ze szczepieniem, była opóźniona reakcja alergiczna, która wystąpiła w trakcie 7 godzin po wstrzyknięciu szczepionki RSVpreF (pacjent wyzdrowiał tego samego dnia). Drugim ciężkim zdarzeniem niepożądanym było wystąpienie zespołu Millera-Fishera. Kolejnym ciężkim zdarzeniem niepożądanym, które odnotowano u 1 uczestnika z grupy przyjmującej szczepionkę RSVpreF, był zespół Guillaina-Barrégo, który rozpoczął się 7 dni po szczepieniu. Uczestnik wrócił do zdrowia i odzyskał większość funkcji motorycznych.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 218. Porównanie bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF z placebo po 1. sezonie zakażeń RSV (Walsh 2023)

Zdarzenie niepożądane	Szczepionka RSVpreF			Placebo			RR (95% CI), p-value	RD (95% CI), p-value	NNH (95% CI)
	n*	N	%	n*	N	%			
Jakiegokolwiek AE	1 544	17 215	9,0	1 453	17 069	8,5	1,05 (0,98; 1,13) p=0,135	-	-
Związane z leczeniem**	239	17 215	1,4	163	17 069	1,0	1,45 (1,19; 1,77) p<0,001	0,00 (0,00; 0,01) p<0,001	230,75 (151,27; 486,15)
Ciężkie	65	17 215	0,4	51	17 069	0,3	1,26 (0,88; 1,82) p=0,210	-	-
Zagrażające życiu	24	17 215	0,1	19	17 069	0,1	1,25 (0,69; 2,29) p=0,463	-	-
Natychmiast (w ciągu 30 min od szczepienia)	37	17 215	0,2	31	17 069	0,2	1,18 (0,73; 1,91) p=0,489	-	-
Jakiegokolwiek poważne AE***	396	17 215	2,3	387	17 069	2,3	1,01 (0,88; 1,17) p=0,838	-	-
Jakiegokolwiek AE prowadzące do przerwania leczenia	10	17 215	0,1	6	17 069	>0,1	1,65 (0,60; 4,55) p=0,331	-	-
AE prowadzące do śmierci	52	17 215	0,3	49	17 069	0,3	1,05 (0,71; 1,55) p=0,798	-	-
Nowo zdiagnozowana choroba****	301	17 215	1,8	313	17 069	1,8	0,95 (0,82; 1,12) p=0,552	-	-

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

W zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych istotnie większe ryzyko wystąpienia w grupie ze szczepionką RSVpreF w porównaniu z brakiem szczepienia raportowano w zakresie: zaburzeń ogólnych i stanów w miejscu

podania, bólu w miejscu wstrzyknięcia, rumienia w miejscu wstrzyknięcia, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach oraz upadków.

Szczegółowe dane dotyczące zdarzeń niepożądanych przedstawiono poniżej.

Tabela 22. Porównanie bezpieczeństwa szczepionki RSVpreF z placebo*: szczegółowe AE (źródło: AKL wnioskodawcy).

Zdarzenie niepożądane	RSVpreF			Placebo			RR (95% CI), wartość p	RD (95% CI), wartość p	NNH/NNT (95%CI)
	n**	N***	%	n**	N***	%			
Zakażenie i zarażenia pasożytnicze	392	17 215	2,3	374	17 069	2,2	1,04 (0,90; 1,20) p=0,590	-	-
COVID-19	90	17 215	0,5	82	17 069	0,5	1,09 (0,81; 1,47) p=0,579	-	-
Zakażenie górnych dróg oddechowych	41	17 215	0,2	50	17 069	0,3	0,81 (0,54; 1,23) p=0,325	-	-
Grypa	30	17 215	0,2	22	17 069	0,1	1,35 (0,78; 2,34) p=0,282	-	-
Układ oddechowy, klatka piersiowa i śródpiersiowa	374	17 215	2,2	416	17 069	2,4	0,89 (0,78; 1,02) p=0,103	-	-
Kaszel	100	17 215	0,6	108	17 069	0,6	0,92 (0,70; 1,20) p=0,537	-	-
Zapalenie zatok przynosowych	73	17 215	0,4	81	17 069	0,5	0,89 (0,65; 1,23) p=0,485	-	-
Nieżyt nosa	73	17 215	0,4	92	17 069	0,5	0,79 (0,58; 1,07) p=0,125	-	-
Zatkany nos	72	17 215	0,4	65	17 069	0,4	1,10 (0,79; 1,53) p=0,583	-	-
Ból jamy ustnej i gardła	45	17 215	0,3	62	17 069	0,4	0,72 (0,49; 1,06) p=0,092	-	-
Produktywny kaszel	29	17 215	0,2	31	17 069	0,2	0,93 (0,56; 1,54) p=0,771	-	-
Duszność	27	17 215	0,2	20	17 069	0,1	1,34 (0,75; 2,39) p=0,323	-	-
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	316	17 215	1,8	216	17 069	1,3	1,45 (1,22; 1,72) p<0,001	0,01 (0,00; 0,01) p<0,001	175,39
Ból w miejscu wstrzyknięcia	79	17 215	0,5	43	17 069	0,3	1,82 (1,26; 2,64) p=0,002	0,00 (0,00; 0,00) p=0,001	483,13
Choroba grypopodobna	48	17 215	0,3	43	17 069	0,3	1,11 (0,73; 1,67) p=0,628	-	-
Zmęczenie	46	17 215	0,3	48	17 069	0,3	0,95 (0,63; 1,42) p=0,804	-	-
Gorączka	36	17 215	0,2	32	17 069	0,2	1,12 (0,69; 1,79) p=0,653	-	-
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	31	17 215	0,2	6	17 069	>0,1	5,12 (2,14; 12,28) p<0,001	0,00 (0,00; 0,00) p<0,001	690,02
Zaburzenia układu nerwowego	151	17 215	0,9	128	17 069	0,8	1,17 (0,93; 1,48) p=0,190	-	-
Ból głowy	80	17 215	0,5	80	17 069	0,5	0,99 (0,73; 1,35) p=0,957	-	-
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	149	17 215	0,9	110	17 069	0,6	1,34 (1,05; 1,72) p=0,019	-	-

Zdarzenie niepożądane	RSVpreF			Placebo			RR (95% CI), wartość p	RD (95% CI), wartość p	NNH/NNT (95%CI)
	n**	N***	%	n**	N***	%			
Bóle mięśni	40	17 215	0,2	24	17 069	0,1	1,65 (1,00; 2,74) p=0,052	-	-
Zaburzenia żołądka i jelit	141	17 215	0,8	134	17 069	0,8	1,04 (0,82; 1,32) p=0,724	-	-
Biegunka	31	17 215	0,2	33	17 069	0,2	0,93 (0,57; 1,52) p=0,776	-	-
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	96	17 215	0,6	68	17 069	0,4	1,40 (1,03; 1,91) p=0,033	0,00 (0,00; 0,00) p=0,032	828,88
Upadek	48	17 215	0,3	27	17 069	0,2	1,76 (1,10; 2,82) p=0,018	0,00 (0,00; 0,00) p=0,017	2286,09
Badania	55	17 215	0,3	62	17 069	0,4	-	-	-
Dodatni wynik testu na SARS-CoV-2	49	17 215	0,3	51	17 069	0,3	-	-	-
Zaburzenia naczyniowe	45	17 215	0,3	45	17 069	0,3	-	-	-
Nadciśnienie	18	17 215	0,1	26	17 069	0,2	-	-	-

NNH- liczba potrzebna do zaszkodzenia (ang. *number needed to harm*), NNT- liczba potrzebna do leczenia (ang. *number needed to treat*), RD-różnice względne (ang. *relative difference*), RR- ryzyko względne (ang. *relative risk*).

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

Wśród reakcji miejscowych i zdarzeń ogólnoustrojowych ryzyko względne wystąpienia zdarzeń takich jak: ból w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie, opuchlizna, zmęczenie i ból mięśni, było istotnie statystycznie wyższe u osób, które zostały zaszczepione RSVpreF w porównaniu do osób z grupy braku szczepienia/placebo¹.

Wyniki analizy bezpieczeństwa po 2. sezonie zakażeń RSV (wyniki na podstawie danych wnioskodawcy)



Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

9

[Redacted]	[Redacted]			[Redacted]			[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

¹Analizę reaktogenności oraz zdarzeń ogólnoustrojowych przeprowadzono w populacji e-diary subset safety population (3 630 pacjentów w grupie RSVpreF i 3 539 pacjentów w placebo), która składała się z uczestników pochodzących ze Stanach Zjednoczonych i Japonii, którzy otrzymali interwencję w ramach badania, a następnie odnotowywali reakcje miejscowe i zdarzenia ogólnoustrojowe w dzienniku elektronicznym.

Szczegółowe dane dotyczące zdarzeń niepożądanych w obrębie klas narządów przedstawiono w odpowiedzi wnioskodawcy na pismo w sprawie wymagań minimalnych.

Porównanie bezpieczeństwa szczepionki Abrysvo (RSVpreF) ze szczepionką Arexvy (RSVpref3 OA)

Porównanie bezpieczeństwa szczepionek Abrysvo (RSVpreF) ze szczepionką Arexvy (RSVpref3 OA) przedstawiono w oparciu o wyniki z 1 sezonu zakażeń RSV.

W odniesieniu do reaktywności, zdarzenia dotyczące reakcji miejscowych oraz reakcji ogólnoustrojowych oceniane były w badaniu dla Abrysvo przez 7 dni od momentu zaszczepienia a dla Arexvy przez 4.

Zgodnie AKL wnioskodawcy, w przypadku ciężkich zdarzeń niepożądanych odnotowanych w 1 sezonie zakażeń oraz zdarzeń niepożądanych prowadzących do zgonu nie zaobserwowano IS różnic. W przypadku szczepionki Arexvy 3 zdarzenia niepożądane prowadzące do zgonu zostały powiązane z badaną interwencją. Należy jednak zwrócić uwagę, że autorzy publikacji Papi 2023 podają informację, mówiącą o tym, że w momencie zablokowania bazy danych, przydzielili grup dla uczestników ze śmiertelnymi poważnymi zdarzeniami niepożądanymi związanymi ze szczepionką lub placebo były nadal zaślepieni, aby uniknąć odślepienia zespołu badawczego na poziomie uczestnika. Liczba zdarzeń przedstawiona w każdej grupie jest w rzeczywistości całkowitą liczbą zdarzeń w obu grupach (RSVPreF3 OA i placebo).

Szczegółowe dane przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2410. Porównanie bezpieczeństwa szczepionki Abrysvo ze szczepionką Arexvy (źródło: AKL wnioskodawcy)

Punkt końcowy	Abrysvo n (%)	Arexvy n (%)
Reakcje miejscowe*		
Ból w miejscu wstrzyknięcia	398 (11,0)	535 (60,9)
Zaczerwienienie	109 (3,0)	66 (7,5)
Opuchlizna	72 (2,0)	48 (5,5)
Reakcje ogólnoustrojowe*		
Gorączka	36 (1,0)	18 (2,0)
Ból głowy	471 (13,0)	239 (27,2)
Zmęczenie	579 (16,0)	295 (33,6)
Ból mięśni	362 (10,0)	254 (28,9)
Ból stawów	290 (8,0)	159 (18,1)
Zdarzenia niepożądane do 1 miesiąca po szczepieniu		
Jakiegokolwiek AE	1 544 (9,0)	4 117 (3,0)
Związane z leczeniem	239 (1,4)	3 105 (2,5)
Ciężkie zdarzenia niepożądane po 1 sezonie zakażeń RSV		
Jakiegokolwiek AE	396 (2,3)	522 (4,2)
Zdarzenie niepożądane prowadzące do zgonu po 1 sezonie zakażeń RSV		
AE prowadzące do zgonu	52 (0,3)	49 (0,4)
Związane z badaną interwencją	0 (0,0)	0 (0,0)

*- w badaniu dla Abrysvo reakcje miejscowe oceniano do 7 dni a po zaszczepieniu dla Arexvy do 4 dni po zaszczepieniu

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Payne 2024, analiza danych retrospektywnych

Autorzy badania przeprowadzili analizę typu *test-negative* w oparciu o dane z elektronicznej dokumentacji medycznej z 8 stanów w USA: 230 szpitali i 245 oddziałów ratunkowych (baza VISION, w której zgromadzono zintegrowaną dokumentację medyczną, laboratoryjną i informacje dot. szczepień z CDC, ośrodków badawczych i systemów opieki zdrowotnej w USA). Celem analizy była ocena skuteczności szczepionki przeciwko wirusowi RSV (Arexvy i Abrysvo) w odniesieniu do częstości hospitalizacji związanych z wirusem RS trwających powyżej 24h i wizyt na oddziale ratunkowym wśród osób dorosłych w wieku co najmniej 60 lat, u których wykonano test na obecność wirusa RS od 1 października 2023 r. do 31 marca 2024 r. Informacje o szczepieniach uzyskano z elektronicznej dokumentacji medycznej, rejestrów szczepień stanowych i miejskich i z rozszczeń medycznych. Przypadki zakażenia wirusem RS zdefiniowano jako:

- obecność przy wypisie rozpoznania wg ICD-10 choroby o etiologii RS (zdefiniowanej jako ostra choroba układu oddechowego, obecność objawów oddechowych odpowiadających ostrej chorobie układu oddechowego lub obecność objawów niezwiązanych z układem oddechowym, ale powiązanych z ostrą chorobą układu oddechowego np. sepsa), oraz
- co najmniej jeden pozytywny wynik testu na wirusa RS,

natomiast przypadki kontrolne zdefiniowano jako obecność rozpoznania wg ICD-10 choroby o etiologii RS i ujemny wynik testu na wirusa RS.

Oszacowania skuteczności przeprowadzono przy użyciu wieloczynnikowych modeli regresji logistycznej z dostosowaniem m.in. do wieku, rasy i przynależności etnicznej, płci, liczby podstawowych schorzeń medycznych innych niż choroby układu oddechowego, obecności podstawowych schorzeń medycznych układu oddechowego czy regionu geograficznego.

Przy potwierdzeniu wirusa RS uwzględniano dodatkowo lub ujemne wyniki badań molekularnych lub hodowli wirusowej oraz dodatkowo wyniki testów antygenowych; negatywne testy antygenowe nie zostały uwzględnione z powodu ich niskiej czułości.

Przyjęto, że ponowne przyjęcia do szpitala w ciągu 30 dni od wypisu lub ponowna wizyta na oddziale ratunkowym w ciągu 7 dni od poprzedniej jest liczona jako pojedyncza hospitalizacja/wizyta. Krytyczna choroba (zdarzenie) zdefiniowana została jako przyjęcie na oddział intensywnej opieki medycznej lub zgon (albo oba przypadki). Z analizy wykluczano przypadki, gdy pacjent otrzymał 2 dawki szczepionki lub przeciwciała monoklonalne przyjmując, że jest to błąd w dokumentacji. Z analizy wykluczono także pacjentów, którzy otrzymali dawkę szczepionki przeciwko wirusowi RS przed 21 czerwca 2023 r. (czyli przed datą, kiedy szczepienie zostało zalecone w USA), lub gdy pacjent otrzymał dawkę szczepionki 0–13 dni przed datą wpisu w dokumentacji (aby umożliwić odpowiednią odpowiedź immunologiczną na szczepienie) lub gdy typ immunizacji przeciwko wirusowi RS (szczepienie lub podanie przeciwciała monoklonalnego) był nieobecny lub nieznan. Pacjentów uważano za zaszczepionych, jeśli przyjęli jedną dawkę szczepionki przynajmniej 14 dni przed wykonaniem testu lub kontaktu z wirusem.

Wyniki:

Odnotowano ogółem 36 706 przypadków hospitalizacji pacjentów, z czego w 34 780 (95%) przypadkach uzyskano ujemne wyniki testów na obecność wirusa RS, a 1 926 (5%) było powiązanych z dodatnimi wynikami testów na obecność wirusa RS. 3 275 przypadków obejmowało pacjentów zaszczepionych (7%, N=2 409 za pomocą Arexvy i 2%, N=865 za pomocą Abrysvo). Odnotowano też ogółem 37 842 wizyt na oddziale ratunkowym, w 3 166 (8%) przypadkach pacjenci byli zaszczepieni.

- Hospitalizacje:

Odnotowano 28 271 hospitalizacji z powodu choroby podobnej do wirusa RS (pacjenci z laboratoryjnie potwierdzoną infekcją i diagnozą wg ICD-10 choroby podobnej do wirusa RS) wśród dorosłych w wieku co najmniej 60 lat bez schorzeń powodujących upośledzenie odporności (2455 z nich obejmowało zaszczepionych pacjentów, z czego 642 za pomocą Abrysvo). Skuteczność szczepionki w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu choroby o etiologii RS w tej grupie chorych (N zaszczepionych = 2455) wyniosła 80% (95%CI: 71; 85). Mediana czasu od szczepienia do wystąpienia choroby podobnej do wirusa RS wynosiła 74 dni (IQR: 44–109). Skuteczność szczepionki w zapobieganiu hospitalizacji związanej z wirusem RS była podobna u dorosłych w wieku 60–74 lat: 81% (95%CI: 66; 90) i dorosłych w wieku ≥75 lat: 79% (95%CI: 68; 86).

Oszacowania skuteczności szczepionek w odniesieniu do zapobiegania hospitalizacji z powodu choroby spowodowanej RS były podobne dla różnych ich typów i wyniosły dla Arexvy: 83% (95%CI: 73; 89) i dla Abrysvo: 73% (95%CI: 52; 85).

Wśród 8 435 hospitalizacji z powodu choroby podobnej do wirusa RS wśród osób dorosłych w wieku co najmniej 60 lat z obniżoną odpornością, skuteczność szczepionki przeciwko hospitalizacji związanej z wirusem RS wynosiła 73% (95%CI: 48; 85).

Skuteczność szczepionki ogółem przeciwko ciężkim/krytycznym chorobom związanym z wirusem RS (przyjęcie na OIOM lub zgon, lub oba) wynosiła 81% (95%CI: 52; 92).

- Wizyty na SOR

Wśród 36 521 wizyt na oddziale ratunkowym z powodu choroby podobnej do wirusa RS (3 028 pacjentów zaszczepionych, z czego 506 za pomocą Abrysvo) wśród dorosłych w wieku co najmniej 60 lat bez schorzeń powodujących upośledzenie odporności, skuteczność szczepionki w zapobieganiu takim wizytom wyniosła 77% (95%CI: 70; 83). Mediana czasu od szczepienia do wystąpienia choroby podobnej do wirusa RS wynosiła 67 dni (IQR 40–101). Skuteczność szczepionki w zapobieganiu wizytom na oddziale ratunkowym związanym z wirusem RS była podobna u osób szczepionych Arexvy 77% (95%CI: 70; 83) i Abrysvo 79% (95%CI: 59; 89), a także u osób wieku 60–74 lat: 75% (95%CI: 62; 84) i u osób dorosłych w wieku ≥ 75 lat (78% [95%CI: 69;85]).

Zdaniem autorów szczepionka przeciwko wirusowi RS okazała się skuteczna w zapobieganiu hospitalizacjom związanym z wirusem RS i wizytom na oddziale ratunkowym wśród osób dorosłych w wieku co najmniej 60 lat w USA w sezonie 2023–2024, który był pierwszym sezonem po zatwierdzeniu szczepionki przeciwko wirusowi RSV. Autorzy zwracają uwagę, że niezbędne jest ciągle monitorowanie skuteczności szczepionki w przyszłych sezonach RS, aby określić czas trwania ochrony po szczepieniu.

Podkreślono także ograniczenia analizy takie jak: błędna/niepełna klasyfikacja chorób współistniejących (zwłaszcza na oddziale ratunkowym), błędna klasyfikacja wyników testów (COVID, grypa), błędna klasyfikacja statusu szczepienia. Pomimo uwzględnienia w analizie wielu czynników zakłócających, pozostały inne zmienne, które nie są rejestrowane w bazach elektronicznych. Ograniczenia wielkości próby uniemożliwiły stratyfikowanie oszacowań skuteczności szczepionki względem wieku, konkretnych schorzeń immunosupresyjnych i czasu od dawki w określonych warunkach i populacjach.

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

Informacje na podstawie ChPL

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

Najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi po zastosowaniu szczepionki Abrysvo były:

- Bardzo często ($\geq 1/10$): ból w miejscu wstrzyknięcia,
- Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): zaczerwienienie w miejscu wstrzyknięcia, obrzęk w miejscu wstrzyknięcia,
- Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$): zespół Guillaina-Barrégo,
- Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$): nadwrażliwość.

W badaniu z udziałem osób w wieku 60 lat i starszych ($n=18\ 375$) 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 zakłócającymi, 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.

Małopłytkowość i zaburzenia krzepnięcia

Szczepionkę Abrysvo należy podawać ostrożnie osobom z małopłytkowością lub innymi zaburzeniami krzepnięcia krwi, gdyż po podaniu domięśniowym u tych osób może wystąpić krwawienie lub zasinienia.

Osoby z obniżoną odpornością

Nie oceniano skuteczności ani bezpieczeństwa stosowania szczepionki u osób z obniżoną odpornością, w tym u osób poddawanych leczeniu immunosupresyjnemu. Skuteczność stosowania szczepionki Abrysvo może być mniejsza u osób z obniżoną odpornością.

W zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych istotnie większe ryzyko wystąpienia w grupie ze szczepionką RSVpreF w porównaniu z brakiem szczepienia raportowano w zakresie: bólu w miejscu wstrzyknięcia, rumienia w miejscu wstrzyknięcia, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach oraz upadków.

Wśród reakcji miejscowych i zdarzeń ogólnoustrojowych ryzyko względne wystąpienia zdarzeń takich jak: ból w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie, opuchlizna, zmęczenie i ból mięśni, było istotnie statystycznie wyższe u osób, które zostały zaszczepione RSVpreF w porównaniu do osób z grupy braku szczepienia/placebo².

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowane po 2 sezonach epidemicznych pozostają zgodne.

W ramach głównych ograniczeń analizy należy wskazać brak długoterminowych wyników dotyczących skuteczności szampionki Abrysvo. Dostępne dane dotyczą I. i II. sezonu epidemicznego. Przy czym wyniki dotyczące skuteczności w II. sezonie epidemicznym pochodzą z listu Walsh 2024 oraz danych przekazanych przez wnioskodawcę.

Ponadto, badanie RENOIR nie zostało zaprojektowane w celu wykazania istotnych statystycznie różnic w poszczególnych podgrupach pacjentów, w tym populacjach szczególnie obciążonych wysokim ryzykiem powikłań związanych z infekcją RSV np. pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz pacjentów z POChP, chorobą niedokrwienną serca i niewydolnością serca. W badaniu RENOIR brak jest również oceny wpływu szczepienia na redukcję zgonów z powodu infekcji RSV oraz na liczbę hospitalizacji w tym z powodu LRTI.

Nie odnaleziono również badań RWE dotyczących bezpośrednio skuteczności i bezpieczeństwa produktu Abrysvo.

Odnaleziono natomiast analizę danych retrospektywnych Payne 2024, przedstawiającą wyniki dotyczące analizy danych z elektronicznej dokumentacji medycznej w USA, dotyczące oceny skuteczności szczepionek przeciwko wirusowi RSV (Arexvy i Abrysvo) w odniesieniu do zapobiegania hospitalizacjom związanym z wirusem RS trwających powyżej 24h i wizytom na oddziale ratunkowym wśród osób dorosłych w wieku co najmniej 60 lat, u których wykonano test na obecność wirusa RS od 1 października 2023 r. do 31 marca 2024 r.

Skuteczność szczepionki w zapobieganiu hospitalizacji z powodu choroby podobnej do wirusa RS w grupie dorosłych w wieku co najmniej 60 lat bez schorzeń powodujących upośledzenie odporności z laboratoryjnie potwierdzoną infekcją i diagnozą wg ICD-10 choroby podobnej do wirusa RS (N zaszczepionych = 2455) wyniosła 80% (95%CI: 71; 85). Mediana czasu od szczepienia do wystąpienia choroby podobnej do wirusa RS wyniosła 74 dni (IQR: 44–109). Skuteczność szczepionki w zapobieganiu hospitalizacji związanej z wirusem RS była podobna u dorosłych w wieku 60–74 lat: 81% (95%CI: 66; 90) i dorosłych w wieku ≥ 75 lat: 79% (95%CI: 68; 86).

Oszacowania skuteczności szczepionek w zapobieganiu hospitalizacji z powodu choroby podobnej do wirusa RS były podobne dla różnych typów szczepionek i wyniosły dla Arexvy: 83% (95%CI: 73; 89) i dla Abrysvo: 73% (95%CI: 52; 85).

Wśród 8 435 hospitalizacji z powodu choroby podobnej do wirusa RS wśród osób dorosłych w wieku co najmniej 60 lat z obniżoną odpornością, skuteczność szczepionki przeciwko hospitalizacji związanej z wirusem RS wyniosła 73% (95% CI 48; 85).

Skuteczność szczepionki ogółem przeciwko ciężkim/krytycznym chorobom związanym z wirusem RS (przyjęcie na OIOM lub zgon, lub oba) wyniosła 81% (95%CI: 52; 92).

Skuteczność szczepionki w zapobieganiu wizycie na oddziale ratunkowym z powodu choroby podobnej do wirusa RS wśród dorosłych w wieku co najmniej 60 lat bez schorzeń powodujących upośledzenie odporności wyniosła 77% (95%CI: 70; 83). Mediana czasu od szczepienia do wystąpienia choroby podobnej do wirusa RS wyniosła 67 dni (IQR 40–101). Skuteczność szczepionki w zapobieganiu wizytom na oddziale ratunkowym związanym z wirusem RS była podobna u osób szczepionych Arexvy 77% (95%CI: 70; 83) i Abrysvo 79% (95%CI: 59; 89), a także u osób wieku 60–74 lat: 75% (95%CI: 62; 84) i u osób dorosłych w wieku ≥ 75 lat (78% [95%CI: 69;85).

Podkreślono ograniczenia analizy takie jak: błędna/niepełna klasyfikacja chorób współistniejących (zwłaszcza na oddziale ratunkowym), błędna klasyfikacja wyników testów (COVID, grypa), błędna klasyfikacja statusu szczepienia.

W odniesieniu do bezpieczeństwa produktu Abrysvo należy zaznaczyć, że we wrześniu 2024 roku nastąpiła zmiana ChPL Abrysvo polegająca na wyszczególnieniu zespołu Guillaina-Barrégo jako rzadkiego działania niepożądanego leku u osób w wieku ≥ 60 lat.

²Analizę reaktywności oraz zdarzeń ogólnoustrojowych przeprowadzono w populacji e-diary subset safety population (3 630 pacjentów w grupie RSVpreF i 3 539 pacjentów w placebo), która składała się z uczestników pochodzących ze Stanów Zjednoczonych i Japonii, którzy otrzymali interwencję w ramach badania, a następnie odnotowywali reakcje miejscowe i zdarzenia ogólnoustrojowe w dzienniku elektronicznym.

W ChPL wskazano, iż (...) uwzględniając raport oceniający PRAC w sprawie okresowych raportów o bezpieczeństwie (PSUR) dotyczących szczepionki przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (biwalentnej, rekombinowanej), wnioski naukowe przyjęte przez PRAC są następujące: W świetle dostępnych danych dotyczących zespołu Guillaina-Barrégo, pochodzących z badań klinicznych oraz zgłoszeń spontanicznych, w tym z określeniem bliskiego związku czasowego w 6 dodatkowych przypadkach po wprowadzeniu produktu leczniczego do obrotu, komitet PRAC uważa, że istnieje co najmniej uzasadnione prawdopodobieństwo związku przyczynowo-skutkowego między stosowaniem szczepionki przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (biwalentnej, rekombinowanej) a zespołem Guillaina-Barrégo. (...) Na podstawie wniosków naukowych dotyczących szczepionki przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (biwalentnej, rekombinowanej) CHMP uznał, że stosunek korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego zawierającego (produktów leczniczych zawierających) jako substancję czynną szczepionkę przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (biwalentną, rekombinowaną) pozostaje niezmienny, pod warunkiem wprowadzenia proponowanych zmian do druków informacyjnych.

W ChPL Arexvy nie odnaleziono informacji o występowaniu przypadków GBS po jego zastosowaniu.

Niemniej, w amerykańskich zaleceniach ACIP 2024, z uwagi na to, że wiosną 2024 r. ok. 20–25% Amerykanów w wieku ≥ 60 lat otrzymało szczepionkę przeciwko wirusowi RSV i otrzymano dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności po dopuszczeniu do obrotu szczepionek Arexvy firmy GSK i Abrysvo, przedstawiono zaktualizowane wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek, w tym porównano częstość występowania zespołu Guillaina-Barrégo (GBS) w okresie ryzyka (1-42 dni po szczepieniu) z częstością występowania GBS w okresie kontrolnym (43–90 dni po szczepieniu): skorygowany współczynnik częstości występowania zespołu Guillaina-Barrégo w okresie ryzyka w porównaniu z okresem kontrolnym wyniósł 2,30 (95%CI: 0,39–13,72) dla leku Arexvy i 4,48 (95%CI: 0,88–22,90) dla leku Abrysvo. Przypadki GBS zidentyfikowano na podstawie danych dotyczących roszczeń medycznych i nie zostały jeszcze potwierdzone przeglądem dokumentacji medycznej; ACIP 2024 wskazuje, że ostateczna analiza obejmie przegląd dokumentacji medycznej w celu potwierdzenia rozpoznania GBS i uwzględni dodatkowo dorosłych zaszczepionych w sezonie RSV 2023–2024. Podsumowując, w ocenie ACIP wyniki wstępnej analizy nie dostarczyły jasnych i rozstrzygających dowodów na podwyższone ryzyko występowania GBS związanego ze szczepieniem RSV u osób starszych, ale nie można go wykluczyć. Nadzór nad bezpieczeństwem odnośnie GBS i dalsze analizy są w toku.

Opracowania wtórne

Kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy spełniły 3 badania wtórne: Zeng 2024, Ricco 2024 i Boylan 2024.

W przeglądach Zeng 2024 oraz Ricco 2024 przedstawiono m.in. zestawienie wyników dotyczących skuteczności Abrysvo i Arexvy. W ocenie szczepionek Abrysvo i Arexvy uwzględniono wyniki następujących badań: RSVPref - badanie Renoir (publikacje Walsh 2023), RSVPreF3 OA - badanie AReSVI-006 (publikacje Papi 2023, Ison 2024). Uwzględniono również szczepionkę mResvia, dopuszczoną do obrotu na terenie UE obok Abrysvo i Arexvy.

Zgodnie wnioskami autorów przeglądu Zeng 2024, uzyskane wyniki wskazują na potencjalną skuteczność szczepionek przeciwko RSV, bez widocznych niepokojących doniesień w zakresie bezpieczeństwa. Niemniej potrzebne jest przeprowadzenie badań RWE celem potwierdzenia wyników uzyskanych w badaniach klinicznych.

Natomiast autorzy przeglądu Ricco 2024 wskazują, na skuteczność szczepienia przeciwko RSV u starszych pacjentów w zapobieganiu LRTD, szczególnie w poważnych przypadkach z 3 objawami lub więcej. Niemniej, ograniczona moc statystyczna uwzględnionych badań w zakresie oceny hospitalizacji i poważnych powikłań (w tym zgonów), brak pełnych danych i różnice w czasie trwania okresów obserwacji oraz brak spójnych definicji punktów końcowych, wskazują na konieczność lepszego raportowania danych z trwających RCT w przyszłości.

W ramach przeglądu Boylan 2024 wskazano, zarówno w badaniu 3 fazy dla szczepionki Abrysvo, jak i Arexvy nie oceniano skuteczności szczepionki w subpopulacji pacjentów PoCHP. Pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc zostali zakwalifikowani w badaniu klinicznym dla Arexvy, jako pacjenci ze stabilnymi chorobami przewlekłymi.

We wnioskach wskazano, iż celem potwierdzenia skuteczności szczepień przeciwko RSV w populacji pacjentów z POCHP konieczne jest przeprowadzenie odrębnych badań klinicznych oraz analiz w podgrupach pacjentów z POCHP uwzględnionych w ramach istniejących badań.

Porównanie skuteczności szczepionki Abrysvo (RSVpreF) ze szczepionką Arexvy (RSVpref3 OA)

W odpowiedzi na pismo Agencji w sprawie wymagań minimalnych przedstawiono porównanie skuteczności i bezpieczeństwa dla szczepionek Abrysvo i Arexvy. W celu porównania szczepionek, z obu badań wybrano te punkty końcowe, które najbardziej były do siebie zbliżone. Pod uwagę brano definicje danych punktów czasowych oraz czasu obserwacji.

Biorąc pod uwagę m.in. heterogeniczność definicji punktów, różne okresy obserwacji w badaniach dotyczących szczepionej Abrysvo i Arexvy porównanie ich wyników jest w znacznym stopniu ograniczone, na co wskazują również odnalezione przeglądy systematyczne.

Jak wskazano w analizie wnioskodawcy: *w odniesieniu do pierwszorzędowych punktów końcowych dotyczących skuteczności, nie da się jednoznacznie określić, która szczepionka jest skuteczniejsza w zapobieganiu RSV-LRTI. Wynika to z definicji pierwszorzędowych punktów końcowych w badaniach dla Abrysvo i dla Arexvy. Pierwszorzędowy punkt końcowy w badaniu dla Arexvy jest złożeniem dwóch pierwszorzędowych punktów końcowych z badania dla Abrysvo.*

Szczepionka Arexvy jest skuteczniejsza w zapobieganiu RSV-ARI zarówno w 1 sezonie zakażeń, (1 sezon: 62,1%; 95%CI: 37,1; 77,9 – Abrysvo vs 71,7%; 95%CI: 56,2; 82,3; - Arexvy; vs 52,7%; 95%CI: 40,0; 63,0 – Arexvy). W przypadku zapobiegania sLRTI-RSV obie szczepionki vs 94,1%; 95%CI: 62,4; 99,9 – Arexvy). Z kolei w 2 sezonie zakażeń vs 78,8%; 95%CI: 52,6; 92,0 – Arexvy),

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Analiza główna: Abrysvo vs brak szczepienia

Cel analizy

Celem analizy jest ocena opłacalności szczepionki Abrysvo w czynnym uodparnianiu osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez syncytialnego wirusa oddechowego (ang. *respiratory syncytial virus*, RSV).

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą jest bivalentna, rekombinowana szczepionka Abrysvo natomiast jako komparator obrano brak szczepienie / placebo.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy: płatnika publicznego finansującego świadczenia zdrowotne, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (do maksymalnej długości życia 99 lat).

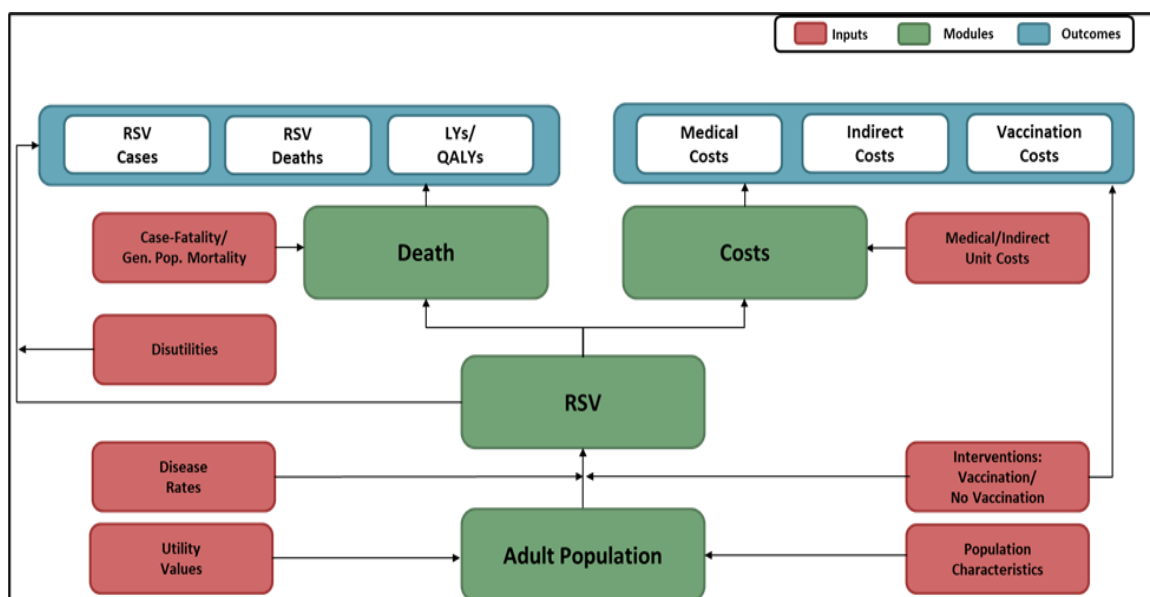
Model

W analizie wykorzystano model globalny udostępniony przez wnioskodawcę, adaptowany do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń. W analizie wykorzystano wielokohortowy model Markowa obejmujący kohorty podzielone ze względu na wiek [60 – 69 lat, 70 – 79 lat, 80 – 99 lat] oraz przynależność do grup ryzyka wystąpienia choroby dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV [grupa o niskim i wysokim ryzyku]. W modelu analizowana jest kohorta osób od roku szczepienia (lub braku szczepienia) przez pozostały czas życia (dożywotni horyzont analizy) z miesięczną długością cyklu. Model uwzględnia także miesięczne wahania w zakresie terminu szczepienia i częstości występowania zakażeń RSV. W trakcie horyzontu modelowania dorośli mogą przechodzić wyłącznie z grupy o niższym poziomie ryzyka do grupy o wyższym poziomie.

Oszacowane koszty związane z leczeniem zakażeń RSV są generowane na podstawie częstości zdarzeń (zakażeń RSV), kosztów jednostkowych w zależności od miejsca opieki (koszty hospitalizacji, koszty SOR, koszty wizyt ambulatoryjnych) oraz wieku i grupy ryzyka. Koszty szczepienia, obejmujące koszty szczepionki i koszty jej podania, są naliczane w momencie podania.

*Wyniki kliniczne oraz koszty prognozowane są w modelu na określony okres zainteresowania (np. pozostałe lata życia od wejścia do modelu) dla rozważanych alternatywnych strategii i obejmują: oczekiwaną liczbę zakażeń RSV (ogółem i w zależności od miejsca opieki), liczbę zgonów związanych z RSV, liczbę lat życia (nieskorygowaną (ang. *life years*, LY) i skorygowaną o jakość (ang. *quality adjusted life years*, QALY), koszty leczenia RSV i koszty szczepień.*

Schemat modelu został przedstawiony na poniższym rysunku.



Rysunek 1 Schemat modelu ekonomicznego (źródło: AE wnioskodawcy)

Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością. Wyniki przedstawiono w dwóch wariantach: z uwzględnieniem i bez uwzględnienia instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) dla produktu Abrysvo.

Analiza dodatkowa: Abrysvo vs Arexvy

Dodatkowo w odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych dla [redacted]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Analiza główna: Abrysvo vs brak szczepienia

Dane demograficzne

Zgodnie z ChPL Abrysvo, szczepienie ochronne jest wskazane u osób w wieku 60 lat i starszych w celu czynnego uodparniania przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirusa RSV. Wielkość populacji została ustalona na podstawie danych GUS za 2022 roku (Rocznik Demograficzny z 2022 r.).

Szczegółowe dane dotyczące liczby osób powyżej 60 r.ż. w podziale na grupy wiekowe, uwzględnione w modelu wnioskodawcy przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 2511. Wielkość kohort w grupach wiekowych w Polsce (źródło: AE wnioskodawcy, dane GUS za 2022 r.)

Grupa wiekowa	Wielkość kohorty
60 – 69 lat	4 957 809
70 – 79 lat	3 239 589
80 – 99 lat	1 594 404
Łącznie	9 791 802

GUS – Główny Urząd Statystyczny

Modelowaną kohortę dorosłych podzielono na dwie grupy ze względu na ryzyko wystąpienia choroby dolnych dróg oddechowych wywołanych przez wirusa RSV tj.: na grupę o niskim ryzyku i grupę o wysokim ryzyku³.

³ Uwzględnione czynniki ryzyka: alkoholizm, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, przewlekła choroba układu krążenia, układu oddechowego, cukrzyca (z lub bez stosowania insuliny). Wysokie: AIDS, asplenia (funkcjonalna lub anatomiczna), przewlekła choroba wątroby, nerek, nowotwór, zakażenie HIV, białaczka, szpiczak, niedrożność oskrzeli spowodowana pierwotnym rakiem płuc, chłoniak, przyjmowanie terapii immunosupresyjnej, przeszczep szpiku kostnego.

Rozkład pacjentów w grupach ryzyka w zależności od wieku oszacowane na podstawie regresji liniowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 12 26. Dystrybucja grup ryzyka w modelu ekonomicznym (źródło: AE wnioskodawcy)

[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Szczegóły dotyczące populacji znajdują się z rozdz. 2.6 AE wnioskodawcy.

Dane epidemiologiczne

Częstość hospitalizacji z powodu zakażeń RSV

Do określenia częstości hospitalizacji z powodu zakażeń RSV wykorzystano wyniki badania Polkowska - Kramek 2024⁵. Ze względu na różnice w rozkładach grup wiekowych pomiędzy populacją badania Polkowska-Kramek 2024 a populacją w modelu ekonomicznym przeprowadzono dopasowanie wykorzystując funkcje prognozowania wartości przy zastosowaniu regresji liniowej oraz danych o liczebności populacyjnej w Niemczech i rozkładzie grup ryzyka. Wartości zaimplementowane w modelu przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 27.13 Częstość hospitalizacji z powodu zakażeń RSV – wartości zaimplementowane w modelu (źródło: AE wnioskodawcy)

[redacted]	[redacted]	
	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

Częstość leczenia zakażeń RSV w ramach podstawowej opieki zdrowotnej

Ze względu na brak danych polskich do określenia częstości leczenia zakażeń RSV w ramach podstawowej opieki zdrowotnej wykorzystano dane z publikacji RKI Influenzabericht 2019 wykorzystując dane udostępnione przez niemiecki Instytut Roberta Kocha dotyczące ambulatoryjnego leczenia zakażeń wirusem grypy. Na częstości występowania nałożono również zwiększone ryzyko względne występowania zakażeń w grupach ryzyka opisane w publikacji Weycker 2024. Podobnie jak w przypadku oszacowania hospitalizacji, także i w leczeniu w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, dane źródłowe w podziale na grupy wiekowe nie pokrywają się z podziałami dla grup wiekowych obecnych w modelu ekonomicznym. W tym przypadku również przeprowadzono dopasowanie wykorzystując funkcje prognozowania wartości przy zastosowaniu regresji liniowej oraz danych o liczebności populacji w Niemczech i rozkładzie grup ryzyka.

⁴ Retrospektywna analiza danych z lat 2006 do 2010 pacjentów z ośrodków podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) (N=222 594). Wykorzystano kody diagnostyczne i informacje o lekach przepisywanych pacjentom w ramach POZ. Uwzględnione czynniki ryzyka: Umiarkowane: alkoholizm, wyciek płynu mózgowo-rdzeniowego, przewlekła choroba układu krążenia, układu oddechowego, cukrzyca (z lub bez stosowania insuliny). Wysokie: AIDS, asplenia (funkcjonalna lub anatomiczna), przewlekła choroba wątroby, nerek, nowotwór, zakażenie HIV, białaczka, szpiczak, niedrożność oskrzeli spowodowana pierwotnym rakiem płuc, chłoniak, przyjmowanie terapii immunosupresyjnej, przeszczep szpiku kostnego.

⁵ Badanie to dotyczyło oszacowania częstości występowania hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV u dorosłych pacjentów w Niemczech w latach 2015 – 2019 na podstawie ubezpieczeniowej bazy danych. Dodatkowo oszacowania te przeprowadzono w podziałach na grupy wiekowe oraz grupy ryzyka.

Ponadto na podstawie badania RENOIR przyjęto, że skuteczność szczepionki nie zmienia się w zależności od wieku i będzie niezmienna bez względu na przynależność do grupy ryzyka.

Wyszczepialność oszacowano [redacted] m.in. na podstawie [redacted]

Uwzględnione koszty

W analizie podstawowej wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztów (szczegóły AE wnioskodawcy, rozdz. 2.10, uzupełnienia wymagań minimalnych oraz model farmakoekonomiczny):

- koszty szczepionki i szczepienia,
- koszty leczenia zakażeń RSV (koszty hospitalizacji, koszty wizyt ambulatoryjnych).

Koszty szczepionki i szczepienia

Proponowaną cenę zbytu netto szczepionki Abrysvo wraz z ceną detaliczną oraz hurtową zawarto w tabeli poniżej. [redacted]

Tabela 28.16 Koszty szczepionki Abrysvo

Opakowanie	CZN [PLN]	CHB [PLN]	CD [PLN]	WLF [PLN]	Odpłatność	Koszt NFZ [PLN]
Abrysvo	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

CD – cena detaliczna; CHB – cena hurtowa brutto; CZN – cena zbytu netto; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; WLF – wysokość limitu finansowania

Szczepienia odbywają się w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, tym samym przyjęto, że szczepienie nie będzie generować dodatkowych kosztów.

Koszty leczenia zakażeń RSV

Koszty leczenia zakażeń RSV zostały podzielone na koszty hospitalizacji z powodu zakażenia, koszty wizyty na SOR oraz koszty wizyty w ramach POZ czy leczenia specjalistycznego w zależności od grup ryzyka. Koszt hospitalizacji z powodu zakażenia RSV przyjęto na podstawie Statystyk NFZ i JGP za rok 2022 (JGP 2024) dla grup D46 (POCHP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego), D47 (Zapalenie płuc z powikłaniami) oraz D48 (Zapalenie płuc bez powikłań).

Tabela 17 30. Oszacowanie kosztu hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w zależności od grupy wiekowej (źródło: AE wnioskodawcy)

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Udział hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji [PLN]
Grupy wiekowe 60-69 oraz 70-79 lat			
D46	13 811	[redacted]	[redacted]
D47	1 858	[redacted]	[redacted]
D48	10 392	[redacted]	[redacted]
Łączny koszt:			[redacted]
Grupa wiekowa 80-99 lat			
D46	3 470	[redacted]	[redacted]

Grupa JGP	Liczba hospitalizacji	Udział hospitalizacji	Średnia wartość hospitalizacji [PLN]
D47	1 669		
D48	6 703		
Łączny koszt:			

Założono, że leczenie pacjentów w ramach wizyty ambulatoryjnej W.11 (Świadczenie specjalistyczne 1-go typu) będzie odbywać się w ramach Podstawowej Opieki Zdrowotnej (POZ) przypadków w ramach wizyty specjalistycznej. Kosztu wizyty ambulatoryjnej nie różnicowano w zależności od grupy wiekowej ani grupy ryzyka. Koszt jednej wizyty oszacowano na .

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu wprowadzono użyteczności dla populacji generalnej Polski oszacowane wg polskich norm populacyjnych dla kwestionariusza EQ-5D-5L dla odpowiednich grup wiekowych z publikacji Golicki 2021.

Tabela 3118. Użyteczności bazowe dla populacji generalnej na podstawie publikacji Golicki 2021 (źródło: AE wnioskodawcy)

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

Nie odnaleziono danych polskich dot. oceny jakości życia chorych z RSV, z tego względu zdecydowano się uwzględnić utracone QALY z powodu leczenia zakażeń RSV oszacowane na potrzeby modelowania dla USA.

Założono obniżkę użyteczności z zastosowaniem metody obliczenia pola pod krzywą (ang. area under the curve, AUC) i danych z dwóch badań przedstawiających wyniki EQ-5D VAS wśród osób z RSV leczonych w szpitalu i w warunkach ambulatoryjnych (publikacje: Falsey 2022⁷, Mao 2022⁸).

Na podstawie badania Falsey 2022 założono, że natomiast na podstawie publikacji Mao 2022 założono obniżkę QALY Z uwagi na brak specyficznych danych dotyczących utraconego QALY w zależności od grupy wiekowej i grupy ryzyka zdecydowano się przyjąć założenie o niezmienności wartości oszacowanego utraconego QALY względem grupy wiekowej i grupy ryzyka.

Dyskontowanie

W analizie podstawowej przeprowadzono dyskontowanie na poziomie 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.

Analiza dodatkowa (CMA): Abrysvo vs Arexvy

⁷ Falsey AR, Walsh EE, Osborne RH, et al. Comparative assessment of reported symptoms of influenza, respiratory syncytial virus, and human metapneumovirus infection during hospitalization and post-discharge assessed by Respiratory Intensity and Impact Questionnaire. Influenza and Other Respiratory Viruses. 2022;16(1):79-89.

⁸ Mao Z, Li X, Korsten K, et al. Economic Burden and Health-Related Quality of Life of Respiratory Syncytial Virus and Influenza Infection in European Community-Dwelling Older Adults. The Journal of Infectious Diseases. 2022;226(Supplement_1):S87-S94.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Abrysvo vs brak szczepienia (CUA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie Abrysvo vs braku szczepienia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w pespektywie płatnika publicznego (NFZ) wariacie z RSS wyniosła [redacted] i 285 033 PLN/QALY w wariacie bez RSS. Z perspektywy wspólnej wartość ICUR oszacowana przez wnioskodawcę wyniosła [redacted] i 586 529 PLN/QALY kolejno w wariacie z i bez RSS. Oszacowane wartości ICUR w [redacted]⁹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3219. Wyniki analizy podstawowej

Parametr	Abrysvo	Brak szczepienia	Abrysvo	Brak szczepienia
	z RSS		bez RSS	
Perspektywa NFZ				
Koszt całkowity [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]		285 033	
Perspektywa wspólna				
Koszt całkowity [PLN]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszt inkrementalny [PLN]	[redacted]		[redacted]	
Efekt [QALY]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Efekt inkrementalny [QALY]	[redacted]		[redacted]	
ICUR [PLN/QALY]	[redacted]		586 529	

ICUR – inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów (ang. incremental cost-utility ratio), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years), RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)

Analiza dodatkowa (CMA): Abrysvo vs Arexvy

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, że zastosowanie szczepionki Arexvy jest [redacted] od szczepionki Abrysvo [redacted]. Porównanie kosztów obydwu szczepionek przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 33.20 Porównanie kosztów szczepionek Abrysvo i Arexvy

[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]

CUR –współczynnik użyteczności kosztów (ang. cost-utility ratio), QALY – lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years), RSS – instrument podziału ryzyka (ang. risk sharing scheme)

⁹ 190 380 zł/QALY

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [REDACTED]

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

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów analizy:

- stopy dyskontowe 0% 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych;
- horyzont analizy (20 lat);
- koszt hospitalizacji [REDACTED]

[REDACTED] alternatywny koszt wizyt ambulatoryjnych [REDACTED]

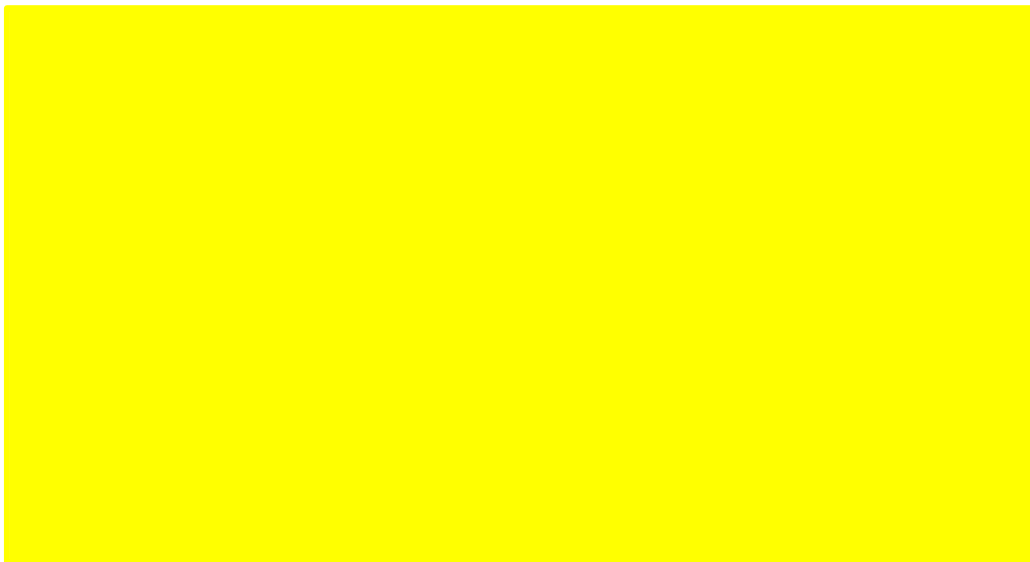
Największy wpływ na wyniki analizy miało przyjęcie [REDACTED] Przyjęcie takiego scenariusza skutkowało [REDACTED] wartości parametru ICUR [REDACTED] Pozostałe scenariusze analizy wrażliwości nie miały wpływu na wyniki analizy (zmiana wartości parametru ICUR [REDACTED] – szczepionka Abrysvo pozostaje technologią [REDACTED])

Szczegółowe wyniki analizowanych scenariuszy znajdują się w uzupełnieniach wnioskodawcy do wymagań minimalnych.

Analiza probabilistyczna

[REDACTED] Uzyskane wyniki przedstawiono na wykresach poniżej.







Rysunek 5 Wyniki analizy probabilistycznej – perspektywa wspólna, bez RSS

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 3421. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	W AE wnioskodawcy jako komparator dla szczepionki Abrysvo przyjęto brak szczepienia. Aktualnie w Polsce refundacji nie podlega żadna szczepionka na RSV. Dodatkowo w ramach odpowiedzi wnioskodawcy na pismo Agencji ws. niespełnienia wymagań minimalnych w analizie problemu decyzyjnego, analizie klinicznej i analizie ekonomicznej dodatkowo jako technologię opcjonalną uwzględniono szczepionkę Arexvy, która nie podlega obecnie finansowaniu ze środków publicznych. Dodatkowy komentarz dot. komparatorów zawarto w rozdz. 3.6 niniejszej AWA.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją szczepionki Abrysvo będzie dostępna dla pacjentów w aptece na receptę przy [redacted]
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (do maksymalnej długości życia 99 lat). Komentarz w rozdz. 5.3.1.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	-
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK/?	Przegląd systematyczny przeprowadzono z datą do 22.05.2024 r. w jednej bazie medycznej (MEDLINE via PubMed).
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	W modelu ekonomicznym uwzględnione zostały użyteczności dla populacji generalnej oraz zmniejszenie użyteczności spowodowane koniecznością leczenia zakażeń RSV. Komentarz w rozdz. 5.3.1.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się albo brak danych umożliwiających weryfikację)

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 4 AE):

- Najważniejszym ograniczeniem modelu ekonomicznego jest konieczność ekstrapolacji danych epidemiologicznych dotyczących częstości zakażeń RSV z uwagi na brak tak precyzyjnych danych z polskiej populacji, szczególnie dla populacji osób dorosłych. Do niedawna zakażenia RSV w Polsce kwalifikowano często jako zakażenia grypopodobne, stąd dane rejestrowe odnośnie rzeczywistej liczby przypadków zakażeń RSV i w konsekwencji hospitalizacji z powodu ich leczenia były istotnie niedoszacowane. Dopiero w lutym 2023 r. wprowadzono obowiązkową rejestrację zachorowań wywołanych przez RSV i coraz powszechniej zaczęto stosować testy antygenowe również w ramach podstawowej opieki zdrowotnej. Trzeba jednak zaznaczyć, że o ile w przypadku dzieci monitorowanie zakażeń staje się coraz bardziej powszechne w ramach POZ, o tyle w ramach leczenia dorosłych objawy zakażenia RSV bywają nieswoiste i stąd upowszechnienie testowania pacjentów w ramach POZ przebiega znacznie wolniej. Mając na uwadze znaczące niedoszacowanie polskich danych epidemiologicznych, zdecydowano się uwzględnić estymację częstości hospitalizacji z powodu zakażeń RSV na podstawie wyników badania Polkowska-Kramek 2024. Badanie to dotyczyło oszacowania częstości występowania hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV u dorosłych pacjentów w Niemczech w latach 2015 – 2019 na podstawie ubezpieczeniowej bazy danych. Wydaje się, że ze względu na sąsiedzkie położenie geograficzne Polski i Niemiec częstość zakażeń RSV w obu krajach może być zbliżona.

Komentarz analityków Agencji:

Głównym ograniczeniem analizy jest brak długoterminowych danych skuteczności dla wnioskowanej technologii oraz ograniczone czasowo dane dot. zanikania skuteczności szczepionki Abrysvo co powoduje konieczność ekstrapolacji wyników badania RENOIR na dłuższy horyzont czasowy, co wpływa na niepewność wyników. Ponadto w kontekście długoterminowej skuteczności szczepionki Abrysvo, nie odniesiono się do kwestii konieczności przyjęcia kolejnej dawki szczepionki, co również wiąże się z niepewnością.

- Jeszcze mniej danych epidemiologicznych odnaleziono do oszacowania częstości wizyt ambulatoryjnych związanych z leczeniem zakażeń RSV. Wobec braku specyficznych danych z Polski zaimplementowano proporcje częstości leczonych zakażeń oszacowane na podstawie danych epidemiologicznych dla Niemiec, żeby zachować spójność z oszacowaniami dotyczącymi hospitalizacji.
- Trudności w oszacowaniu ryzyka zgonu z powodu zakażenia RSV również wynikają z niedostatecznych danych epidemiologicznych. W analizie ekonomicznej zdecydowano się uwzględnić ryzyko zgonu oszacowane na podstawie metaanalizy Nguyen-Van-Tam 2022, w której analizowano obciążenie chorobami wywołanymi przez wirus RS w populacji chorych powyżej 60. r.ż. oraz obciążonych czynnikami ryzyka, a następnie oszacowanie to poddano wielokrotnym obliczeniom, w celu dopasowania do istniejących w modelu grup wiekowych oraz podziału na grupy ryzyka. Wydaje się, że estymacja ryzyka zgonu na podstawie przeprowadzonej metaanalizy danych pozwoli uzyskać najbardziej wiarygodny współczynnik w obliczu braku polskich danych epidemiologicznych.

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

- W badaniu RENOIR nie przedstawiono wyników efektywności klinicznej odpowiadających uwzględnionym grupom ryzyka (tj.: w badaniu RENOIR wykluczano pacjentów z poważnymi chorobami przewlekłymi i obniżoną odpornością. Niemniej, wnioskodawca w odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych zaznaczył, że w badaniu udział wziąć mogli pacjenci z wcześniej istniejącą stabilną chorobą, zdefiniowaną jako choroba niewymagająca istotnej zmiany terapii lub hospitalizacji z powodu zaostrzenia choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania. Wśród tych pacjentów można było wyróżnić osoby z potwierdzonym zakażeniem wirusem HIV oraz posiadające inne infekcje takie jak HCV lub HBV. Z kolei wśród poważnych chorób przewlekłych wyróżniono przerzutowy nowotwór złośliwy, schyłkową niewydolność nerek z dializą lub bez, klinicznie niestabilną chorobę serca lub jakąkolwiek inną chorobą, która według badacza wykluczała uczestnika z udziału w badaniu. Pacjenci z innymi poważnymi chorobami przewlekłymi, mogli wziąć udział w badaniu, jeśli badacz wyraził na to zgodę.
- Z powodu braku danych z badania RENOIR, w modelu przyjęto założenia (m.in. definicje grup ryzyka) na podstawie danych dotyczących szczepionki Prevenar 13 we wskazaniu: profilaktyka osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej co wpływa na niepewność wyników.

- Wyszczepialność oszacowano m.in. na podstawie [redacted]. W ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne [redacted] (niż przyjęta w analizie podstawowej).
- W modelu ekonomicznym uwzględnione zostały użyteczności stanów zdrowia dla populacji generalnej oraz zmniejszenie użyteczności spowodowane koniecznością leczenia zakażeń RSV. Wnioskodawca podkreśla, że nie odnaleziono specyficznych polskich danych z badań nad oceną jakości życia związanej ze zdrowiem w populacji chorych z RSV, z tego względu uwzględniono wartości dot. utraconych QALY oszacowanych na potrzeby modelowania dla USA. W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnych wartości zestawu użyteczności ani alternatywnego źródła danych.
- Z uwagi na brak specyficznych danych utraconego QALY w zależności od grupy wiekowej i grupy ryzyka wnioskodawca przyjął założenie o niezmienności wartości oszacowanego utraconego QALY względem grupy wiekowej i grupy ryzyka – parametru nie testowano w ramach analizy wrażliwości.
- Rozkład częstości zakażeń RSV w Polsce w podziale na miesiące kalendarzowe przyjęto na podstawie danych uzyskanych dla populacji pediatrycznej. Wnioskodawca wskazuje, że rozkład z podziałem na miesiące kalendarzowe w populacji dorosłych w Polsce będzie analogiczny, jednakże z powodu braku danych epidemiologicznych dot. dorosłych powyższe założenie należy uznać za niepewne.
- W ramach wyników analizy ekonomicznej nie przedstawiono oszacowań w przeliczeniu na jednego pacjenta. Wyniki analizy ekonomicznej przedstawione zostały jedynie w przeliczeniu na całą kohortę populacji docelowej.
- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (do maksymalnej długości życia 99 lat). W ramach analizy wrażliwości testowany krótszy, [redacted] horyzont czasowy ([redacted]). Biorąc pod uwagę brak długoterminowych danych dot. szczepionki Abrysvo oraz wpływu szczepionki na wieloletnią ochronę po podaniu jednej dawki przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego wiąże się z niepewnością.
- W ramach analizy wrażliwości nie testowano alternatywnych odsetków populacji pacjentów w zależności od przynależności do grupy ryzyka.
- Weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała utrudniony proces weryfikacji wyników analizy probabilistycznej (PSA) z powodu braku optymalizacji algorytmu modelu.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę (rozdz. 4 AE):

- *Innym ograniczeniem analizy jest oszacowanie kosztów związanych z hospitalizacją oraz założeniami dot. wizyt specjalistycznych i ambulatoryjnych. Wobec braku precyzyjnych, polskich danych o kosztach hospitalizacji z powodu RSV zdecydowano się przyjąć założenia bazujące na oszacowaniach kosztów hospitalizacji z trzech grup JGP (D46, D47, D48) oraz udziale poszczególnych grup wiekowych w ramach każdej grupy JGP. Przy oszacowaniu kosztów leczenia ambulatoryjnego przyjęto założenie odnośnie częstości wizyt specjalistycznych czy wizyt w ramach POZ, ponieważ specyficzne, polskie dane kosztowe w takim podziale nie są dostępne. Mając na uwadze niepewności w oszacowaniach kosztów leczenia zakażeń RSV uwzględniono je w ramach sc. analizy wrażliwości.*

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń. Wnioskodawca przeanalizował wyniki symulacji poprzez zmianę poszczególnych danych wejściowych, m.in. na wartości zerowe. Wnioskodawca wskazał, że walidacja wewnętrzna modelu nie wykazała błędów związanych z wprowadzaniem danych i strukturą modelu.

Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej.

Walidacja konwergencji

Wnioskodawca celem dokonania walidacji konwergencji modelu porównał wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania: Moghadas 2024 oraz Wang 2023. Dodatkowo w ramach uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych uwzględniono również przegląd analiz ekonomicznych: Hutton 2023, Ortega-Sanchez 2023 dostępnych jedynie w formie abstraktu (szczegółowy opis: uzupełnienia wymagań minimalnych).

W ramach publikacji Moghadas 2024 przedstawiono porównanie efektywności kosztowej dwóch programów szczepień w USA: szczepionki Abrysvo i szczepionki Arexvy. Ocena obejmowała jeden lub dwa sezony infekcyjne, a wyniki zaprezentowano z perspektywy społecznej. Do modelowania wykorzystano symulację zdarzeń dyskretnych oraz dane dot. parametrów epidemiologicznych związanych z częstością hospitalizacji pacjentów z zakażeniem RSV, częstością wizyt ambulatoryjnych i zgonów. Oszacowana wartość parametru ICUR dla szczepienia Abrysvo, w zależności od scenariusza, wyniosła od \$ 93 906 do 94 664/QALY (369 933 – 372 919 PLN/QALY¹⁰).

W ramach publikacji Wang 2023 oceniano efektywność kosztową programów szczepień z zastosowaniem dwóch szczepionek: Abrysvo i Arexvy w porównaniu z brakiem zastosowania szczepienia. Do modelowania wykorzystano drzewo decyzyjne. Ocena obejmowała dwa sezony infekcyjne, a wyniki zaprezentowano z perspektywy płatnika. Do modelowania wykorzystano symulację częstości zakażeń RSV, hospitalizacji, zgonów, bezpośrednich kosztów medycznych oraz utraconych QALY. W zależności od przyjętej ceny oszacowana wartość parametru ICUR dla szczepienia Abrysvo wyniosła od \$ 26 209 do 137 907/QALY (103 248 – 543 271 PLN/QALY).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała brak możliwości sprawdzenia wyników analizy wrażliwości (AW) oraz danych wejściowych do AW oraz wydłużony proces weryfikacji wyników analizy probabilistycznej (PSA) z powodu braku optymalizacji algorytmu modelu. Weryfikacja poprawności strukturalnej modelu nie wykazała błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników analizy podstawowej. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

¹⁰ koszt w PLN określony na podstawie średniego kursu (1 USD = 3,9394 zł) w dniu 23.05.2024 r.

5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy była ocena opłacalności szczepionki Abrysvo w czynnym uodparnianiu osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez syncytialnego wirusa oddechowego (ang. *respiratory syncytial virus*, RSV).

Abrysvo vs brak szczepienia (CUA)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie Abrysvo vs braku szczepienia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w pespektywie płatnika publicznego (NFZ) w wariancie z RSS wyniosła [REDACTED] i 285 033 PLN/QALY w wariancie bez RSS. Z perspektywy wspólnej wartość ICUR oszacowana przez wnioskodawcę wyniosła [REDACTED] i 586 529 PLN/QALY kolejno w wariancie z i bez RSS. Oszacowane wartości ICUR [REDACTED], o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [REDACTED]

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

Jako główne ograniczenie analizy należy wskazać brak długoterminowych danych skuteczności dla wnioskowanej technologii oraz ograniczone czasowo dane dot. zanikania skuteczności szczepionki Abrysvo co powoduje konieczność ekstrapolacji wyników badania RENOIR na dłuższy horyzont czasowy. Ponadto w badaniu RENOIR nie przedstawiono wyników efektywności klinicznej odpowiadających uwzględnionym grupom ryzyka (tj.: w badaniu RENOIR wykluczano pacjentów z poważnymi chorobami przewlekłymi i obniżoną odpornością). Dodatkowo ze względu na brak danych polskich w modelu ekonomicznym niektóre dane wejściowe przyjęto na podstawie danych zagranicznych (wartości utraconego QALY), danych dla innych szczepionek (Prevenar 13, dane dot. definicji grup ryzyka) oraz danych dla populacji pediatrycznej (rozkład częstości zakażeń RSV w Polsce w podziale na miesiące kalendarzowe).

Dodatkowo w odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych dla [REDACTED]

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, że zastosowanie szczepionki Arexvy jest [REDACTED] od szczepionki Abrysvo [REDACTED]

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o refundacji szczepionki Abrysvo w czynnym uodparnianiu osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV. (...) Dodatkowym celem była analiza wpływu na budżet dla perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów.

Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej, tj. NFZ i pacjenta.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (lata 2025-2026).

Kluczowe założenia

W analizie porównano scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że żadna szczepionka przeciwko RSV nie podlega obecnie refundacji, a NFZ ponosi koszty leczenia pacjentów, którzy zachorowali na skutek zakażenia RSV.

Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym płatnik publiczny ponosi koszty refundacji szczepionki Abrysvo oraz leczenia pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku.

Analiza wrażliwości

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości wnioskodawca przedstawił scenariusze minimalny i maksymalny oraz alternatywne scenariusze, w których testowano zmienność parametrów populacyjnych oraz kosztowych.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację objętą przedmiotowym wnioskiem refundacyjnym stanowią osoby w wieku 60 lat i starsze kwalifikujące się do szczepień przeciwko RSV.

Liczbę osób w wieku 60+ określono na podstawie danych GUS dotyczących roku 2022 oraz przeprowadzonej przez GUS prognozy liczebności populacji Polski na lata 2023-2060.

Prognozy GUS uwzględniają 3 warianty wzrostu liczebności populacji: 9% w wariantcie niskim; 21% w wariantcie średnim; 32% w wariantcie wysokim. Ze względu na niepewność co do zmian demograficznych w kolejnych latach, powyższe warianty

Następnie, liczebność populacji docelowej określono wykorzystując dane

[Redacted text block]

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 3522. [Redacted]

[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

Oszacowanie populacji docelowej przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 3623. Etapy oszacowania liczebności populacji docelowej

Etap oszacowań		Liczebność/odsetek		Źródło
		I rok (2025)	II rok (2026)	
A	Liczba pacjentów 60+ wg prognozy GUS, [Redacted]:	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
B	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
C	Liczebność populacji docelowej, [Redacted]:	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
		[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

W ramach analizy wrażliwości wnioskodawca uwzględnił finansowanie szczepionki Abrysvo wyłącznie w populacji ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV (scenariusz A analizy wrażliwości).

Tabela 3724. Liczebności populacji ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV w poszczególnych grupach wiekowych oraz w scenariuszu A analizy wrażliwości

Wariant	Grupa wiekowa	Odsetki	Liczebność		Komentarz/źródło
			I rok (2025)	II rok (2026)	
Najbardziej prawdopodobny	60-69 lat				
	70-79 lat				
	80-100+ lat				
	Suma:				
Minimalny	60-69 lat				
	70-79 lat				
	80-100+ lat				
	Suma:				
Maksymalny	60-69 lat				
	70-79 lat				
	80-100+ lat				
	Suma:				

Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty interwencji (szczepionki),
- koszty leczenia zakażeń RSV:
 - koszty hospitalizacji z powodu zakażenia RSV
 - koszty wizyt ambulatoryjnych.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba pacjentów stosujących szczepionkę Abrysvo w wariantcie podstawowym scenariusza nowego wynosi [REDACTED].

Tabela 3825. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	[REDACTED]	[REDACTED]

* dane wnioskodawcy. Zgodnie z danymi CeZ receptę na produkt Abrysvo w 2024 r. zrealizowało 66 pacjentów w wieku 60 lat i starszych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją szczepionki Abrysvo we wnioskowanym wskazaniu w perspektywie NFZ nastąpi [REDACTED] wydatków płatnika publicznego o ok. [REDACTED] zł w I roku refundacji oraz ok. [REDACTED] zł w II roku refundacji w wariantcie z uwzględnieniem RSS. W wariantcie bez RSS nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 14,87 mln zł w I roku oraz ok. 17,12 mln zł w II roku refundacji. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 3926. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy – perspektywa NFZ [PLN]

Kategoria kosztów	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty pozostałe	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Koszty sumaryczne	14 871 589	17 119 837	[REDACTED]	[REDACTED]

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją szczepionki Abrysvo we wnioskowanym wskazaniu w perspektywie wspólnej (NFZ i pacjenci) nastąpi [REDACTED] wydatków

płatnika publicznego o ok. ██████████ zł w I roku refundacji oraz ok. ██████████ zł w II roku refundacji w wariantcie z uwzględnieniem RSS. W wariantcie bez RSS nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 30,01 mln zł w I roku oraz ok. 34,51 mln zł w II roku refundacji. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 4027. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy– perspektywa wspólna [PLN]

Kategoria kosztów	bez RSS		z RSS	
	I rok	II rok	I rok	II rok
Scenariusz istniejący				
Koszty wnioskowanego leku	0	0	0	0
Koszty pozostałe	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████	██████████	██████████
Scenariusz nowy				
Koszty wnioskowanego leku	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty pozostałe	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty inkrementalne				
Koszty wnioskowanego leku	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty pozostałe	██████████	██████████	██████████	██████████
Koszty sumaryczne	30 008 692	34 506 495	██████████	██████████

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 4128. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Wnioskodawca uwzględni liczebność populacji w wieku 60 lat i starszych na podstawie prognozy GUS. Jednak oszacowanie populacji docelowej oparto o odsetki wyszczepialności, których wyznaczenie stanowi istotne ograniczenie analizy. Szczegółowy komentarz przedstawiono poniżej, w rozdz. 6.3.1.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	Wnioskodawca w ramach odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przedstawił zaktualizowane wyniki, uwzględniające aktualne dane z komunikatów DGL.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Wnioskodawca jako technologię alternatywną przyjął brak szczepienia. Obecnie brak jest innej szczepionki przeciwko RSV finansowanej przez NFZ.
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	Oprócz szczepionki Abrysvo, w czynnym uodparnianiu osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywoływanym przez RSV dostępna jest na rynku prywatnym również szczepionka Arexvy. ██████████ ██████████ ██████████

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Szczepionka Abrysvo nie jest obecnie refundowana we wnioskowanym wskazaniu. Jest dostępna w aptekach pełnopłatnie, jednak na podstawie danych pozyskanych z NFZ dot. wystawianych recept nie można jednoznacznie określić jak będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii po objęciu jej refundacją.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	W modelu ani w pliku tekstowym AWB nie przedstawiono wyliczeń dot. liczby opakowań. [REDACTED]
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności – [REDACTED] spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji. Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2 AWA.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Komentarz do uzasadnienia refundacji w ramach nowej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK/?	W ramach AWB przedstawiono jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą parametry związane z wielkością populacji (wariant minimalny i maksymalny i populacja o podwyższonym ryzyku zachorowania) oraz z uwzględnieniem alternatywnych kosztów zw. z inną marżą detaliczną obowiązującą do końca roku 2024. W opinii analityków wskazane byłoby dodatkowe przetestowane scenariuszy zakładających inne odsetki wyszczepialności.

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy (rozdz. 4 AWB wnioskodawcy):

- Ograniczenia analizy wynikają z niepewności oszacowań dotyczących trendu zmiany liczby populacji w wieku ≥ 60 lat w Polsce. Ograniczenie to było podstawą do wyodrębnienia wariantów: najbardziej prawdopodobnego, minimalnego i maksymalnego. Poszczególne warianty różniły się zatem szacowaną wielkością populacji docelowej. [REDACTED]

- W analizowanych scenariuszach przyjęto, że wyszczepialność szczepionką Abrysvo [REDACTED]

Komentarz analityków Agencji:

Oszacowanie populacji docelowej polegało na [REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na brak

refundacji innej szczepionki przeciwko RSV wnioskodawca dokonuje szeregu założeń na podstawie danych [REDAKTOWANE]. Takie założenia są obarczone istotną niepewnością.

Wnioskodawca w AWB nie przeprowadził analizy wrażliwości dla parametrów związanych z poziomem wyszczepialności, który najbardziej wpływa na liczebność populacji docelowej. W odpowiedzi na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych przedstawiono wyniki analizy wrażliwości dla AE uwzględniające warianty zakładające alternatywne odsetki wyszczepialności, natomiast nie przedstawiono analogicznych wyników dla AWB.

- *W niniejszej analizie nie uwzględniono oszczędności związanych ze zmniejszeniem liczby porad lekarza POZ z uwagi, że są one rozliczane na zasadzie rocznej stawki kapitałowej. Należy jednak podkreślić, że po zaszczepieniu populacji docelowej należy się spodziewać zmniejszenia liczby porad w POZ związanych z zakażeniem RSV w populacji w wieku ≥ 60 lat, co wpłynie pozytywnie na poprawę dostępności do lekarza POZ w sezonie największej zachorowalności na choroby przenoszone drogą kropelkową.*

Ograniczenia AWB według analityków Agencji:

- Ze względu na brak długoterminowych wyników skuteczności istnieje niepewność związana z koniecznością zastosowania kolejnych dawek szczepionki Abrysvo, co w dłuższej perspektywie wiązałyby się ze zwiększeniem wydatków płatnika publicznego.
- W scenariuszu A analizy wrażliwości wnioskodawca uwzględnił finansowanie szczepionki Abrysvo wyłącznie w populacji ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy przyjęcie takiego scenariusza wiąże się ze [REDAKTOWANE] wydatków NFZ o [REDAKTOWANE] w I i II roku refundacji. Przy tym, należy zaznaczyć, że w oszacowaniach uwzględniono taki sam poziom wyszczepialności jak w przypadku analizy podstawowej dotyczącej populacji ogólnej w wieku 60+.
- W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono możliwości finansowania Abrysvo w ramach wykazu D2. W odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych wskazano, że „Decyzja o refundacji leków w ramach katalogu D2 Obwieszczenia MZ tj. wśród pacjentów w wieku 65+ regulowana jest ustawą z dnia 13 lipca 2023 r. o zmianie ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o refundacji leków, środków spożywczych (...). Jednocześnie zostało ogłoszone rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 29 sierpnia 2023 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie recept (Dz. U. z 2023 r. poz. 1734), które umożliwi realizację ww. uprawnień. Przepisy te weszły w życie 30 sierpnia 2023 r. Osobom po ukończeniu 65 roku życia oraz przed ukończeniem 18 roku życia, a także kobietom w ciąży i połogu przysługują bezpłatne leki znajdujące się w wykazie leków w załącznikach D1, D2 oraz E. Nie wszystkie leki refundowane w ramach listy aptecznej znajdują się we wspomnianych załącznikach. Innymi słowy, program bezpłatnych leków dla osób w wieku 65+ nie oznacza, że wszystkie leki refundowane w ramach refundacji aptecznej są wydawane bezpłatnie w tej grupie wiekowej. Decyzję czy dany lek refundowany powinien znaleźć się na liście D1, D2 czy E, jak wspomniano wyżej, podejmuje Minister Zdrowia w oparciu o Rozporządzenie MZ, nie w oparciu o Ustawę Refundacyjną. Wnioskowanie o refundację w grupie pacjentów 65+ w ramach listy D2 Obwieszczenia MZ nie może więc stanowić przedmiotu wniosku. Ponadto, wnioskowana populacja obejmuje szerszą populację tj. pacjentów w wieku 60+. W wyniku powyższego, przyjęcie w ramach oszacowań AE i BIA (będących elementem dokumentacji stanowiącej załącznik do wniosku o objęcie refundacją) wariantu, w którym pacjenci w wieku 65+ mogą otrzymać szczepionkę bezpłatnie w ramach katalogu D2 Obwieszczenia MZ jest nieuzasadnione”.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przeprowadził analizę wrażliwości przyjmując wartości skrajne liczebności populacji (wariant minimalny i maksymalny) uzyskane na podstawie prognozy GUS dotyczącej wzrostu liczebności populacji w wieku ≥ 60 lat w latach 2023-2060. Ponadto, przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości uwzględniającą:

- scenariusz A: finansowanie szczepionki w populacji ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV z przyjęciem takich samych odsetków wyszczepialności jak w analizie podstawowej (opis populacji przedstawiono w rozdz. 6.1.2. niniejszej AWA oraz w rozdz. 2.7 AWB wnioskodawcy);
- scenariusz B: zasady obliczania marży detalicznej zgodnie z przepisami obowiązującymi do 31 grudnia 2024 r.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy uwzględnienie wariantu minimalnego wiąże się ze [redacted] wydatków o [redacted] w pierwszym oraz o [redacted] w drugim roku refundacji w perspektywie NFZ i wspólnej. Uwzględnienie wariantu maksymalnego wiąże się ze [redacted] wydatków o [redacted] w pierwszym oraz o [redacted] w drugim roku refundacji w perspektywie NFZ i wspólnej.

Tabela 4229. Wyniki analizy wrażliwości w perspektywie NFZ w wariancie z RSS

Wariant	I rok	Zmiana %	II rok	Zmiana %
Scenariusz podstawowy				
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Minimalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Maksymalny	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz A				
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz B				
Podstawowy	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości przedstawiono w analizie wpływu na budżet wnioskodawcy (rozdz. 3.5. i odpowiedź na pismo ws. niespełnienia wymagań minimalnych).

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy wykazała [redacted]

6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wnioskodawcy jest oszacowanie wpływu na budżet płatnika publicznego decyzji o refundacji szczepionki Abrysvo w czynnym uodparnianiu osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV. (...) Dodatkowym celem była analiza wpływu na budżet dla perspektywy wspólnej płatników: płatnika publicznego i pacjentów.

Prognozowana łączna liczba pacjentów stosujących szczepionkę Abrysvo w wariancie podstawowym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w I. roku oraz [redacted] w II. roku analizy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją szczepionki Abrysvo we wnioskowanym wskazaniu w perspektywie NFZ nastąpi [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] zł w I roku refundacji oraz ok. [redacted] zł w II roku refundacji w wariancie z uwzględnieniem RSS. W wariancie bez RSS nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 14,87 mln zł w I roku oraz ok. 17,12 mln zł w II roku refundacji.

Podstawowym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca liczebności populacji. Odsetki wyszczepialności oszacowano na podstawie danych [redacted]. Ponadto w analizie wrażliwości nie przetestowano alternatywnych odsetków wyszczepialności.

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania szczepionki Abrysvo we wskazaniu czynnego uodparniania osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez RSV 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/>
- Kanada – <https://www.cda-amc.ca/>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 16.10.2024 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego Abrysvo. W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację HAS 2024 oraz dwa programy szczepień przeciwko wirusowi RSV: plan szczepień dla Niemiec GBA / STIKO z 2024 r. i dla Wielkiej Brytanii (JCVI 2023). W pozytywnej rekomendacji finansowej HAS wskazano na umiarkowane korzyści w czynnym uodparnianiu w profilaktyce chorób dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RSV. Zwrócono uwagę na niezaspokojone potrzeby medyczne w profilaktyce zakażeń dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RSV u osób w wieku >75 lat oraz u osób w wieku >65 lat z przewlekłymi patologiami układu oddechowego lub chorobami serca. Powołano się na wyniki badania RENOIR: wykazanie wyższości szczepionki Abrysvo w porównaniu z placebo pod względem redukcji ostrych zakażeń dolnych dróg oddechowych oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. W rekomendacji zaznaczono, że nie wykazano poprawy rzeczywistych korzyści szczepionki Abrysvo w populacji pacjentów u osób w wieku 75 lat i starszych oraz u osób w wieku 65 lat i starszych z przewlekłymi patologiami układu oddechowego (szczególnie POChP) lub chorobami serca (szczególnie niewydolnością serca), które mogą ulec dekompensacji podczas zakażenia RSV.

Zgodnie z planami szczepień w Niemczech i Wielkiej Brytanii rekomenduje się szczepienie przeciwko wirusowi RSV, nie wskazując jednak na preferowany produkt.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 4330. Rekomendacje refundacyjne dla szczepionki Abrysvo

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
HAS 2024 (Francja)	<ul style="list-style-type: none"> • Sezonowe szczepienie osób w wieku 75 lat i starszych w celu zmniejszenia liczby ostrych infekcji dolnych dróg oddechowych związanych z RSV. • Szczepienie osób w wieku 65 lat i starszych z przewlekłymi patologiami układu oddechowego (szczególnie POChP) lub chorobami serca (szczególnie niewydolnością serca), które prawdopodobnie 	<p>Rekomendacja: pozytywna</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p><u>W zakresie usług medycznych (SMR)¹¹</u>: wskazano na umiarkowane korzyści w czynnym uodparnianiu w profilaktyce chorób dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RSV zgodnie z zaleceniami szczepień HAS z czerwca 2024 r.;</p> <p><u>W zakresie interesu zdrowia publicznego (PHI)¹²</u>: nie wykazano poprawy rzeczywistych korzyści;</p> <p><u>W zakresie poprawy świadczonych usług medycznych (ASMR)¹³</u> zwrócono uwagę na niezaspokojone potrzeby medyczne w profilaktyce zakażeń dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RSV u osób w wieku >75 lat oraz u osób w wieku >65 lat z przewlekłymi patologiami układu oddechowego (szczególnie POChP) lub chorobami serca (szczególnie niewydolnością serca). Powołano się na wyniki badania RENOIR: wykazanie wyższości szczepionki Abrysvo w porównaniu z placebo pod względem redukcji ostrych zakażeń dolnych dróg oddechowych (LRTI-RSV) z ≥ 2 objawami i LRTI-RSV z ≥ 3 objawami oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa (charakteryzujący się</p>

¹¹ fr.: Service médical rendu (SMR)

¹² fr.: Intérêt de santé publique (ISP)

¹³ fr.: Amélioration du Service médical rendu (ASMR)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
	ulegną dekompensacji podczas zakażenia RSV.	<p>działaniami niepożądanymi głównie stopnia 1 (łagodnym) lub 2 (umiarkowanym), takimi jak zmęczenie (15,5%) i ból w miejscu podania (10,5%).</p> <p>Jednocześnie podkreślono ograniczenia analizy klinicznej: nie wykazano wpływu na redukcję ciężkich ostrych zakażeń dolnych dróg oddechowych (LRTI-RSV) i zgonów z powodu infekcji RSV oraz na organizację opieki (zmniejszenie liczby hospitalizacji konwencjonalnych i hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii). Podkreślono również ograniczone dane w populacjach najbardziej narażonych na dekompensację w przebiegu zakażenia RSV (osoby w wieku 75 lat i więcej oraz osoby w wieku 65 lat i więcej z przewlekłymi patologiami układu oddechowego (szczególnie POChP) lub chorobami serca (szczególnie niewydolnością serca), co ogranicza możliwość przenoszenia wyników badania RENOIR w tej populacji. Komisja uważa, że przy obecnym stanie danych szczepionka Abrysvo nie zapewnia żadnej poprawy w zakresie rzeczywistych korzyści (ASMR) w aktywnej immunizacji stosowanej w profilaktyce chorób dolnych dróg oddechowych choroby układu oddechowego wywołane przez wirus RSV u osób w wieku 75 lat i starszych oraz u osób w wieku 65 lat i starszych z przewlekłymi patologiami układu oddechowego (szczególnie POChP) lub chorobami serca (szczególnie niewydolnością serca), które mogą ulec dekompensacji podczas zakażenia RSV.</p> <p>Komisja HAS oszacowała populację docelową na 7 106 175 osób w wieku powyżej 75 lat i więcej oraz niewielki odsetek¹⁴ osób w wieku 65 lat i więcej.</p> <p>W opinii ekonomicznej wskazano na brak możliwości oceny skuteczności szczepienia ze względu na znaczne niepewności analizy.</p> <p>Komisja HAS podkreśliła konieczność ponownej oceny, w szczególności w odniesieniu do przyszłych ostatecznych danych z badań klinicznych szczepionek Arexvy i Abrysvo, rzeczywistych danych dotyczących skuteczności (skuteczności szczepionki), w szczególności dotyczących hospitalizacji i możliwych do przypisania zgonów z powodu zakażenia RSV we Francji i za granicą oraz danych dotyczących nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii.</p>
Programy szczepień		
G-BA 2024 STIKO 2024 (Niemcy)	<ul style="list-style-type: none"> • Szczepienie standardowe dla osób w wieku 75 lat i starszych • Osoby w wieku powyżej 60 r.ż. z ciężkimi chorobami, takimi jak: przewlekłe choroby narządów oddechowych; przewlekłe choroby serca, układu krążenia i nerek; choroby hematologiczne; cukrzyca (z powikłaniami); przewlekłe choroby neurologiczne lub nerwowo-mięśniowe; wrodzony lub nabyty niedobór odporności • Osoby zamieszkujące placówki opieki zdrowotnej w wieku od 60. roku życia. 	<p>Wytyczne dot. szczepień przeciwko wirusowi RSV – dołączenie szczepienia do świadczeń ubezpieczenia zdrowotnego</p> <p>Na podstawie rekomendacji STIKO opublikowanej 8 sierpnia 2024 roku do jednorazowego szczepienia przeciwko wirusowi RSV będą w przyszłości uprawnieni:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wszystkie osoby ubezpieczone prawnie, które ukończyły 75. rok życia, • osoby ubezpieczone o znacznie podwyższonym ryzyku wystąpienia ciężkiej choroby RSV od 60. roku życia – takie zwiększone ryzyko istnieje w przypadku poważnych chorób podstawowych, np. narządów oddechowych, nerek czy układu sercowo-naczyniowego, a także u mieszkańców placówek opiekuńczych. <p>Pojedyncze szczepienie powinno, jeśli to możliwe, przed rozpoczęciem sezonu RSV za pomocą szczepionki mRNA lub szczepionki przeciwko RSV na bazie białka. Na podstawie aktualnych danych nie można jeszcze stwierdzić konieczności powtarzania szczepień przeciwko RSV.</p> <p>Zgodnie z obecnym stanem wiedzy, łagodne, bez powikłań lub kontrolowane farmakologicznie postacie wymienionych chorób przewlekłych nie wiążą się ze znacznie zwiększonym ryzykiem ciężkiego przebiegu RSV.</p>
JCVI 2023 (Wielka Brytania)	Szczepienia u dorosłych w wieku 75 lat i starszych	<p>Program szczepień przeciwko RSV</p> <p>Komitet zauważa, że program szczepień przeciwko wirusowi RS dla osób dorosłych w wieku 75 lat i starszych może być opłacalny przy potencjalnej cenie, która łączy w sobie koszt produktu i jego podania, zauważając, że na cenę tę będzie miała wpływ wieloletnia ochrona po podaniu jednej dawki.</p> <ul style="list-style-type: none"> • JCVI rekomenduje program szczepień dla osób starszych w wieku 75 lat i starszych. JCVI obecnie preferuje jednorazową kampanię jako strategię dla tego programu, z początkowo obejmującego kilka grup wiekowych, a następnie rutynowy program dla osób, które kończą 75 lat, którego realizacja i wdrożenie zostaną określone w drodze dalszych konsultacji między NHS England, DHSC, UKHSA i zdecentralizowanymi administracjami. • JCVI nie wskazuje preferowanego produktu, spośród produktów które poddano ocenie, ponieważ ich skuteczność jest zasadniczo porównywalna i nie przeprowadzono badań

¹⁴ przypis analityka: nie wskazano konkretnej liczby lub odsetka

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
		<p>porównawczych, które umożliwiłyby bezpośrednie porównanie. Dlatego też, z zastrzeżeniem uzyskania pozwolenia, można je uznać za równie odpowiednie w programie szczepień przeciwko wirusowi RSV dla osób starszych</p> <ul style="list-style-type: none">• JCVI zaleca opracowanie opłacalnego programu szczepień przeciwko wirusowi RSV dla osób starszych. <p>Podkreślono niezaspokojoną potrzebę pacjentów i wpływ zakażeń RSV na system ochrony zdrowia w Wielkiej Brytanii.</p>

G-BA – Gemeinsame Bundesausschuss; HAS – Haute Autorité de Santé; JCVI – The Joint Committee on Vaccination and Immunisation; LRTI-RSV – ostre zakażenia dolnych dróg oddechowych (ang. lower respiratory tract infections); POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc; RSV – syncytialny wirus oddechowy; STIKO – ang. *Standing Committee on Vaccination*

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 4431. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Dostępny w obrocie, nierefundowany		
Belgia	Dostępny w obrocie, nierefundowany		
Bułgaria	Nie dotyczy		
Chorwacja	Dostępny w obrocie, nierefundowany		
Cypr	Dostępny w obrocie, nierefundowany		
Czechy	Dostępny w obrocie, nierefundowany		
Dania	Dostępny w obrocie, nierefundowany		
Estonia	Dostępny w obrocie, nierefundowany		
Finlandia	Dostępny w obrocie, nierefundowany		
Francja	Nie dotyczy		
Grecja	Dostępny w obrocie, nierefundowany		
Hiszpania	Refundowany		
Holandia	Dostępny w obrocie, nierefundowany		
Irlandia	Dostępny w obrocie, nierefundowany		
Islandia	Dostępny w obrocie, nierefundowany		
Liechtenstein	Nie dotyczy		
Litwa	Dostępny w obrocie, nierefundowany		
Luksemburg	Dostępny w obrocie, nierefundowany		
Łotwa	Dostępny w obrocie, nierefundowany		
Malta	Nie dotyczy		
Niemcy	Refundowane		
Norwegia	Dostępny w obrocie, nierefundowany		
Portugalia	Dostępny w obrocie, nierefundowany		
Rumunia	Dostępny w obrocie, nierefundowany		
Słowacja	Nie dotyczy		
Słowenia	Dostępny w obrocie, nierefundowany		
Szwajcaria	Nie dotyczy		
Szwecja	Dostępny w obrocie, nierefundowany		
Węgry	Dostępny w obrocie, nierefundowany		
Włochy	Dostępny w obrocie, nierefundowany		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt Abrysvo, Szczepionka przeciw syncycjalnemu wirusowi oddechowemu (RSV) (bivalentna, rekombinowana), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, kod GTIN: 05415062116210,

Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

10. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 15.07.2024 r., znak PLR.4500.1859.2024.6.WMO (data wpływu do AOTMiT 15.07.2024 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz.U. z 2024 r. poz. 930 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

we wskazaniu: czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirusa RSV.

Szczepionka Abrysvo nie podlega aktualnie refundacji. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją będzie ona dostępna dla pacjentów w aptece na receptę przy [] odpłatności pacjenta. Zgodnie z wnioskiem szczepionka Abrysvo ma być refundowana w ramach nowej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Syncytialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus*, RSV) jest otoczkowym, jednosegmentowym i jednoniciowym RNA wirusem należącym do rodziny *Pneumoviridae*. Istnieją dwa podtypy RSV: A i B, które mogą współwystępować w danym sezonie epidemicznym i na danym obszarze geograficznym. Uważa się, że zakażenia wywołane przez podtyp A są częstsze i cechują się zwykle cięższym przebiegiem klinicznym.

U dorosłych infekcje RSV występują wielokrotnie w ciągu życia, przebiegają głównie jako zakażenie górnych dróg oddechowych, a 25% infekcji RSV u osób dorosłych przebiega jako zakażenie dolnych dróg oddechowych. Ryzyko zakażenia dolnych dróg oddechowych w przebiegu infekcji RSV (w postaci zapalenia płuc, zapalenia oskrzeli) zwiększa się z wiekiem oraz w związku z występowaniem niektórych schorzeń przewlekłych (zakażenia RSV zaostrzają przebieg chorób przewlekłych, np. astmy oskrzelowej, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc – POChP) czy niedoborów odporności, a także u pensjonariuszy domów opieki.

Ryzyko powikłań związanych z infekcją RSV rośnie z wiekiem oraz u osób ze schorzeniami przewlekłymi. Dotyczy to również ryzyka hospitalizacji, które jest wyższe u osób starszych oraz z określonymi chorobami przewlekłymi (np. astmą, POChP, chorobą niedokrwienną serca, cukrzycą, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek, nowotworami hematologicznymi). Infekcja RSV u hospitalizowanych osób starszych lub obciążonych chorobami przewlekłymi może przyjmować postać ciężkiej i zagrażającej życiu choroby dolnych dróg oddechowych.

Alternatywne technologie medyczne

Biorąc pod uwagę, iż obecnie żadna szczepionka przeciwko RSV nie podlega refundacji, 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 uznano brak szczepienia/placebo.

Ponadto, w związku pismem Agencji w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych w analizie problemu decyzyjnego, analizie klinicznej i analizie ekonomicznej wnioskodawca jako technologię opcjonalną uwzględnił szczepionkę Arexvy, która nie podlega obecnie finansowaniu ze środków publicznych.

Należy również dodać, iż 22.08.2024 r. Komisja Europejska zatwierdziła dopuszczenie do obrotu produktu mRESVIA, szczepionki mRNA przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych zakażeniem wirusem syncytium nabłonka oddechowego (podmiot odpowiedzialny Moderna Biotech). Preparat przeznaczony jest do stosowania u dorosłych w wieku ≥ 60 lat. Pełny schemat szczepienia obejmuje podanie 1 dawki. W czasie prac nad niniejszym opracowaniem, nie odnaleziono informacji o dostępności powyższego preparatu na rynku polskim.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania szczepionki Abrysvo w ochronie przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez wirus RS w populacji osób starszych w wieku 60 lat i starszych.

W ramach przeprowadzonego przez wnioskodawcę wyszukiwania badań pierwotnych, do analizy głównej włączono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badania kliniczne RENOIR obejmujące

skuteczność i bezpieczeństwo bivalentnej, rekombinowanej szczepionki RSVpreF (Abrysvo) w zapobieganiu chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS.

Dodatkowo przedstawiono zestawienie danych dotyczących skuteczności szczepionki Abrysvo oraz Arexvy (alternatywna szczepionka wobec Abrysvo, obecnie nie podlegająca refundacji).

Wyniki badania RENOIR dotyczące I. sezonu epidemicznego wykazały, że szczepionka RSVpreF w porównaniu z brakiem szczepienia zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej przez wirus RS (RSV-LRTI) z co najmniej dwoma objawami (VE=66,7%; 96,66%CI: 28,8; 85,8), choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej przez wirus RS z co najmniej trzema objawami (VE=85,7% (96,66%CI: 32,0; 98,7) oraz ostrej choroby układu oddechowego wywołanej przez wirus RS (RSV-ARI), definiowanej jako obecność przynajmniej jednego objawu ostrej choroby układu oddechowego (VE=62,1%; 95%CI: 37,1; 77,9).

Wyniki dla I. i II. sezonu epidemicznego (od 15. dnia po zaszczepieniu aż do końca drugiego sezonu zakażeń) wskazują na utrzymującą się skuteczność szczepionki Abrysvo. Skuteczność po 2 sezonach epidemicznych w zakresie zapobiegania wystąpieniu RSV-LRTI z ≥ 2 i ≥ 3 objawami oraz RSV-ARI wyniosła odpowiednio 58,8% (95%CI: 43,0; 70,6); 81,5% (95%CI: 63,3; 91,6) i 44,3% (95%CI: 33,2; 53,7). Ponadto, skuteczności szczepionki RSVpreF w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych (sLRTI)

W ramach głównych ograniczeń analizy należy wskazać brak długoterminowych wyników dotyczących skuteczności szczepionki Abrysvo. Dostępne dane dotyczą I. i II. sezonu epidemicznego. Przy czym wyniki dotyczące skuteczności w II. sezonie epidemicznym pochodzą z listu Walsh 2024 oraz danych przekazanych przez wnioskodawcę.

Ponadto, badanie RENOIR nie zostało zaprojektowane w celu wykazania istotnych statystycznie różnic w poszczególnych podgrupach pacjentów, w tym populacjach szczególnie obciążonych wysokim ryzykiem powikłań związanych z infekcją RSV np. pacjentów w wieku ≥ 75 lat oraz pacjentów z POChP, chorobą niedokrwienną serca i niewydolnością serca. W badaniu RENOIR brak jest również oceny wpływu szczepienia na redukcję zgonów z powodu infekcji RSV oraz na liczbę hospitalizacji w tym z powodu LRTI.

Nie odnaleziono również badań RWE dotyczących bezpośrednio skuteczności i bezpieczeństwa produktu Abrysvo.

Analiza bezpieczeństwa

W odniesieniu do analizy bezpieczeństwa nie odnotowano IS różnic między grupą, której podano szczepionkę RSVpreF, a grupą przyjmującą placebo w zakresie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, jakichkolwiek AE prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich AE, AE zagrażających życiu, AE występujących w ciągu 30 min. od szczepienia, jakichkolwiek poważnych AE oraz AE prowadzących do śmierci. Żaden ze zgonów raportowanych w grupie RSVpreF nie został powiązany ze szczepieniem.

Ryzyko wystąpienia jakiegokolwiek zdarzenia niepożądanego związanego z przyjęciem szczepionki (badacz ocenił jako powiązane z badanym produktem) było IS większe w grupie RSVpreF w porównaniu z brakiem szczepienia.

W zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych istotnie większe ryzyko wystąpienia w grupie ze szczepionką RSVpreF w porównaniu z brakiem szczepienia raportowano w zakresie: bólu w miejscu wstrzyknięcia, rumienia w miejscu wstrzyknięcia, urazów, zatruc i powikłań po zabiegach oraz upadków.

Wśród reakcji miejscowych i zdarzeń ogólnoustrojowych ryzyko względne wystąpienia zdarzeń takich jak: ból w miejscu wstrzyknięcia, zaczerwienienie, opuchlizna, zmęczenie i ból mięśni, było istotnie statystycznie wyższe u osób, które zostały zaszczepione RSVpreF w porównaniu do osób z grupy braku szczepienia/placebo¹⁵.

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa raportowane po 2 sezonach epidemicznych pozostają zbliżone.

W odniesieniu do bezpieczeństwa produktu Abrysvo należy dodać, że we wrześniu 2024 roku nastąpiła zmiana ChPL Abrysvo polegająca na wyszczególnieniu zespołu Guillaina-Barrégo jako rzadkiego działania niepożądanego leku u osób w wieku ≥ 60 lat.

¹⁵Analizę reaktywności oraz zdarzeń ogólnoustrojowych przeprowadzono w populacji e-diary subset safety population (3 630 pacjentów w grupie RSVpreF i 3 539 pacjentów w placebo), która składała się z uczestników pochodzących ze Stanów Zjednoczonych i Japonii, którzy otrzymali interwencję w ramach badania, a następnie odnotowywali reakcje miejscowe i zdarzenia ogólnoustrojowe w dzienniku elektronicznym.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie Abrysvo vs braku szczepienia jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowana wartość parametru ICUR w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) w wariancie z RSS wyniosła [REDAKTOWANE] i 285 033 PLN/QALY w wariancie bez RSS. Z perspektywy wspólnej wartość ICUR oszacowana przez wnioskodawcę wyniosła [REDAKTOWANE] i 586 529 PLN/QALY kolejno w wariancie z i bez RSS. Oszacowane wartości ICUR [REDAKTOWANE], o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy.

Przy wartościach ICUR oszacowanych w analizie podstawowej, wyznaczona przez wnioskodawcę wartość progowej ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości proggu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi [REDAKTOWANE]

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

Jako główne ograniczenie analizy należy wskazać brak długoterminowych danych skuteczności dla wnioskowanej technologii oraz ograniczone czasowo dane dot. zanikania skuteczności szczepionki Abrysvo co powoduje konieczność ekstrapolacji wyników badania RENOIR na dłuższy horyzont czasowy. Ponadto w badaniu RENOIR nie przedstawiono wyników efektywności klinicznej odpowiadających uwzględnionym grupom ryzyka (tj.: w badaniu RENOIR wykluczano pacjentów z poważnymi chorobami przewlekłymi i obniżoną odpornością). Dodatkowo ze względu na brak danych polskich w modelu ekonomicznym niektóre dane wejściowe przyjęto na podstawie danych zagranicznych (wartości utraconego QALY), danych dla innych szczepionek (Prevenar 13, dane dot. definicji grup ryzyka) oraz danych dla populacji pediatrycznej (rozkład częstości zakażeń RSV w Polsce w podziale na miesiące kalendarzowe).

Dodatkowo w odpowiedzi na pismo w sprawie wymagań minimalnych dla [REDAKTOWANE]

Oszacowania wnioskodawcy wskazują, że zastosowanie szczepionki Arexvy jest [REDAKTOWANE] od szczepionki Abrysvo [REDAKTOWANE]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Prognozowana łączna liczba pacjentów stosujących szczepionkę Abrysvo w wariancie podstawowym scenariusza nowego wynosi [REDAKTOWANE] pacjentów w I. roku oraz [REDAKTOWANE] w II. roku analizy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, w przypadku objęcia refundacją szczepionki Abrysvo we wnioskowanym wskazaniu w perspektywie NFZ nastąpi [REDAKTOWANE] wydatków płatnika publicznego o ok. [REDAKTOWANE] zł w I roku refundacji oraz ok. [REDAKTOWANE] zł w II roku refundacji w wariancie z uwzględnieniem RSS. W wariancie bez RSS nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 14,87 mln zł w I roku oraz ok. 17,12 mln zł w II roku refundacji.

Podstawowym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca liczebności populacji. Odsetki wyszczepialności oszacowano na podstawie danych [REDAKTOWANE]. Ponadto w analizie wrażliwości nie przetestowano alternatywnych odsetków wyszczepialności.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Nie dotyczy.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 1 pozytywną rekomendację HAS 2024 oraz dwa programy szczepień przeciwko wirusowi RSV: plan szczepień dla Niemiec GBA / STIKO z 2024 r. i dla Wielkiej Brytanii (JCVI 2023). W pozytywnej rekomendacji finansowej HAS wskazano na umiarkowane korzyści w czynnym uodparnianiu w profilaktyce chorób dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RSV. Zwrócono uwagę na niezaspokojone potrzeby medyczne w profilaktyce zakażeń dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RSV u osób w wieku >75 lat oraz u osób w wieku >65 lat z przewlekłymi patologiami układu oddechowego lub chorobami serca. Powołano się na wyniki badania RENOIR: wykazanie wyższości szczepionki Abrysvo w porównaniu z placebo pod względem redukcji ostrych zakażeń dolnych dróg oddechowych oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa. W rekomendacji zaznaczono, że nie wykazano poprawy rzeczywistych korzyści szczepionki Abrysvo w populacji pacjentów u osób w wieku 75 lat i starszych oraz u osób w wieku 65 lat i starszych z przewlekłymi patologiami układu oddechowego (szczególnie POChP) lub chorobami serca (szczególnie niewydolnością serca), które mogą ulec dekompensacji podczas zakażenia RSV.

Zgodnie z planami szczepień w Niemczech i Wielkiej Brytanii rekomenduje się szczepienie przeciwko wirusowi RSV, nie wskazując jednak na preferowany produkt.

Uwagi dodatkowe

Brak

11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 4532. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>I. Uwaga do całości analiz:</p> <p>Dla prawidłowości przeprowadzanego procesu HTA, kluczowe jest uwzględnienie możliwie najszerszego spektrum technologii opcjonalnych, możliwych do zastosowania w danym stanie klinicznym. Ustawa refundacyjna wskazuje, że ocenianą technologię należy porównać z innymi możliwymi do zastosowania w danym stanie klinicznym procedurami medycznymi we wnioskowanym wskazaniu, w tym, o ile występują, finansowanymi ze środków publicznych.</p> <p>Z uwagi na powyższe należy uwzględnić w analizach jako komparator także szczepionkę Arexvy oraz przedstawić odpowiednie analizy porównawcze w tym zakresie.</p> <p>Należy także zauważyć, że wskazanie wnioskowane dotyczy czynnego uodparniania osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywoływanym przez RSV. W badaniu RENOIR włączonym do analizy klinicznej wykluczano pacjentów z poważnymi chorobami przewlekłymi i obniżoną odpornością, z kolei w analizie ekonomicznej uwzględniono pacjentów ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem infekcji dolnych dróg oddechowych (w tym m.in. pacjentów z poważnymi chorobami przewlekłymi i obniżoną odpornością). Populacja w analizach powinna odpowiadać w pełni populacji wnioskowanej.</p> <p>Proszę o dostosowanie wszystkich analiz farmakoekonomicznych tak, aby zachowywały spójność w zakresie uwzględnionych dowodów skuteczności oraz bezpieczeństwa, populacji i komparatorów.</p>	NIE	<p>Przedstawiono wyjaśnienia.</p> <p>Szczepionkę Arexvy uwzględniono jako technologię opcjonalną dla szczepionki Abrysvo w analizie problemu decyzyjnego, analizie klinicznej oraz analizie ekonomicznej.</p>
W ramach analizy ekonomicznej (AE) i analizy wpływu na budżet (BIA):		
<p>1. AE i BIA nie zawierają wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§ 5. ust.2 pkt 6 Rozporządzenia) oraz o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6. ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).</p> <p>W AE i BIA nie przedstawiono uzasadnienia w zakresie przyjętego odsetka pacjentów leczonych w ramach POZ i wizyty specjalistycznej oraz odsetka pacjentów w grupie ryzyka na podstawie AWA AOTMiT dotyczącej szczepionki Prevenar.</p> <p>W AE i BIA wyszczepialność oszacowano m.in. na podstawie</p>	NIE	<p>Przedstawiono wyjaśnienia.</p> <p>Wnioskodawca wskazał, że nie odnaleziono polskich danych, które mogłyby zostać wykorzystane do modelowania w ramach analiz ekonomicznej i wpływu na budżet.</p> <p>W ramach analizy wpływu na budżet nie przedstawiono wariantu oszacowań, w którym pacjenci w wieku 65+ mogą otrzymać szczepionkę bezpłatnie w ramach katalogu D Obwieszczenia MZ.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Ponadto należy uwzględnić w ramach oszacowań AE i BIA wariant, w którym pacjenci w wieku 65+ mogą otrzymać szczepionkę bezpłatnie w ramach katalogu D Obwieszczenia MZ.		
W ramach analizy ekonomicznej (AE)		
1. Analiza podstawowa nie zawiera oszacowania kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią (§ 5. ust. 2 pkt 2 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W ramach wyników analizy ekonomicznej nie przedstawiono oszacowań w przeliczeniu na jednego pacjenta.	NIE	Wnioskodawca nie przedstawił oszacowań dla jednego pacjenta.
5. Analiza wrażliwości AE nie zawiera oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5. ust. 9 pkt 3 Rozporządzenia). Wyjaśnienie: W ramach modelowania ryzyko zgonu oszacowano na podstawie metaanalizy Nguyen-Van-Tam 2022, w której analizowano obciążenie chorobami wywołanymi przez wirus RS w populacji chorych powyżej 60. r.ż. oraz obciążonych czynnikami ryzyka. Proszę o uwzględnienie w ramach analizy wrażliwości danych na podstawie badania RENOIR.	NIE	Przedstawiono wyjaśnienie

12. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

Bianchini 2020	Bianchini S, Silvestri E, Argentiero A, Fainardi V, Pisi G, Esposito S. Role of Respiratory Syncytial Virus in Pediatric Pneumonia. <i>Microorganisms</i> . 2020; 8(12):2048. https://doi.org/10.3390/microorganisms8122048
Boylan 2024	Boylan P, Fleischman M, Pinner N, et al. Respiratory Syncytial Virus Vaccines for the Prevention of Lower Respiratory Tract Infections in Patients Living with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Rapid Review. <i>Biologics</i> . 4. 17-29. 10.3390/biologics4010002.
CeZ 2024	Rejestr Produktów Leczniczych. Szczepionka przeciw RSV. Pozyskano z: https://rejestrmedyczne.ezdrowie.gov.pl/rpl/search/public , (data dostępu 30.08.2024 r.)
EMA 2024	Europejska Agencja Leków. Pozyskano z: https://www.ema.europa.eu/en/medicines , (data dostępu 30.08.2024 r.)
EudraVigilance	https://dap.ema.europa.eu/analytics/saw.dll?PortalPages&PortalPath=%2Fs_hared%2FPHV%20DAP%2F_portal%2FDAP&Action=Navigate&P0=1&P1=eq&P2=%22Line%20Listing%20Objects%22.%22Product%20High%20Level%20Code%22&P3=1+344217281 , data dostępu: 16.04.2024
GIS 2023	Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 27 października 2023 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2024. Pozyskano z: https://www.gov.pl/web/psse-katowice/szczepienia--dokumenty-do-pobrania (data dostępu 17.09.2024 r.)
Kiss 2014	Kiss G, Holl JM, Williams GM, Alonas E, Vanover D, Lifland AW, Gudheti M, Guerrero-Ferreira RC, Nair V, Yi H, Graham BS, Santangelo PJ, Wright ER 2014. Structural Analysis of Respiratory Syncytial Virus Reveals the Position of M2-1 between the Matrix Protein and the Ribonucleoprotein Complex. <i>J Virol</i> 88:. https://doi.org/10.1128/jvi.00256-14
Ministerstwo Zdrowia 2023	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 23 lutego 2023 r. w sprawie zakażeń wirusem syncytialnym układu oddechowego (RSV) (Dz.U. 2023 poz. 354). Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/DocDetails.xsp?id=WDU20230000354 , dostęp z: 30.08.2024
MP 2022	Kuś J, Mejza F. Ostre zapalenie oskrzeli. <i>Medycyna Praktyczna</i> . Pozyskano z: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.5. , dostęp 17.10.2024 r.
MP 2023	Duszczek E. Zakażenie RSV – objawy, leczenie, powikłania. <i>Medycyna Praktyczna</i> . Pozyskano z: https://www.mp.pl/pacjent/choroby-zakazne/choroby/zakazenia-wirusowe/321332,zakazenia-rsv-objawy-leczenie-powiklania , dostęp 17.10.2024 r.
MP 2023a	Ściubisz M, Mrukowicz J. Stosowanie szczepionek przeciwko RSV u dorosłych w wieku ≥60 lat. <i>Medycyna Praktyczna</i> . Pozyskano z https://infekcje.mp.pl/choroby/rsv/wytyczne-przegladowe/337464,stosowanie-szczepionek-przeciwko-rsv-u-doroslych-w-wieku-60-lat , dostęp 17.10.2024 r.
MP 2023b	Przybyłowski T, Kuś J. Pozaszpitalne zapalenie płuc. <i>Medycyna Praktyczna</i> . Pozyskano z: https://www.mp.pl/interna/chapter/B16.II.3.11.1. , dostęp 17.10.2024 r.
Nitsch-Osuch 2023	Nitsch-Osuch A., Antczak A., Barczyk A., et al. (2023). Rekomendacje grupy ekspertów w zakresie szczepień przeciw wirusowi RS osób dorosłych. <i>Lekarz POZ</i> . 9(6): 301-308. Pozyskano z: https://www.termedia.pl/Rekomendacje-grupy-ekspertow-w-zakresie-szczepien-przeciw-wirusowi-RS-osob-doroslych,98,52098,1,1.html , dostęp 16.09.2024
Payne 2024	Payne AB, Watts JA, Mitchell PK, et al. Respiratory syncytial virus (RSV) vaccine effectiveness against RSV-associated hospitalisations and emergency department encounters among adults aged 60 years and older in the USA, October, 2023, to March, 2024: a test-negative design analysis. <i>Lancet</i> . 2024;404(10462):1547-1559. doi:10.1016/S0140-6736(24)01738-0
RENOIR/Walsh 2023	Walsh E, Marc P, Zareba A, et al. Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults, <i>The New England Journal of Medicine</i> , 2023; 388:1465-1477. DOI: 10.1056/NEJMoa2213836
Riccò 2024	Riccò M, Cascio A, Corrado S, et al. Efficacy of Respiratory Syncytial Virus Vaccination to Prevent Lower Respiratory Tract Illness in Older Adults: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. <i>Vaccines</i> . 2024;12(5).
Savic 2022	Savic M, Penders Y, Shi T, Branche A, Pirçon JY. Respiratory syncytial virus disease burden in adults aged 60 years and older in high-income countries: A systematic literature review and meta-analysis. <i>Influenza Other Respir Viruses</i> . 2023;17(1):e13031. doi:10.1111/irv.13031
Statystyka NFZ 2024	https://statystyki.nfz.gov.pl/ , dostęp: 17.10.2024 r.
VEARS	https://wonder.cdc.gov/controller/datarequest/D8;jsessionid=3AC233301FA4984A885084C07E28 , data dostępu: 16.04.2024
VigiAccess	https://www.vigiaccess.org/ , data dostępu: 16.04.2024
Zeng 2024	Zeng B, Liu X, Yang Q, et al. Efficacy and safety of vaccines to prevent respiratory syncytial virus infection in infants and older adults: A systematic review and meta-analysis. <i>International Journal of Infectious Diseases</i> , Volume 146, 2024, 107118, ISSN 1201-9712, https://doi.org/10.1016/j.ijid.2024.107118 .

Rekomendacje kliniczne i finansowe

AAFP 2024	Practice Planning for Respiratory Syncytial Virus in Adults 60 Years and Older. American Academy of Family Physicians, 2024, dostęp 17.09.2024 r.
-----------	---

AAFP 2024a	Understanding Respiratory Syncytial Virus Vaccination, Recommendations and guidance for adults 60 years and older. American Academy of Family Physicians, 2024, dostęp z 17.09.2024 r.
ACIP 2023	Melgar M, Britton A, Roper LE, et al. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Older Adults: Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2023. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep.</i> 2023;72(29):793-801. Published 2023 Jul 21. doi:10.15585/mmwr.mm7229a4
ACIP 2024	Britton A, Roper LE, Kotton CN, et al. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Adults Aged ≥60 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep.</i> 2024;73(32):696-702. Published 2024 Aug 15. doi:10.15585/mmwr.mm7332e1
ATAGI 2024	Respiratory syncytial virus (RSV). Australian Government Department of Health and Aged Care, Australian Immunisation Handbook. Pozyskano z https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/respiratory-syncytial-virus-rsv , dostęp z 28.10.2024 r.
CDC 2024	Vaccines for Older Adults. U.S. Centers For Disease Control and Prevention. Pozyskano z : https://www.cdc.gov/rsv/vaccines/older-adults.html , dostęp z 28.10.2024 r.
HAS 2024	https://www.has-sante.fr/jcms/p_3538272/fr/abrysvo-vaccin-du-virus-respiratoire-syncytial-vrs-bivalent-recombinant-virus-respiratoire-syncytial-vrs
NACI 2024	Respiratory syncytial virus (RSV) vaccines: Canadian Immunization Guide. Government of Canada. Pozyskano z: https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines.html , dostęp z 28.10.2024 r.
NCDHHS 2023-2024	NC Medicaid Respiratory Syncytial Virus (RSV) Guidelines for 2023-2024.NCDHHS NC Medicaid Division of Health Benefits. Pozyskano z: https://medicaid.ncdhhs.gov/blog/2023/10/05/nc-medicaid-respiratory-syncytial-virus-rsv-guidelines-2023-2024 , dostęp na 28.10.2024 r.
NCDHHS 2024-2025	NC Medicaid Respiratory Syncytial Virus (RSV) Guidelines for 2024-2025.NCDHHS NC Medicaid Division of Health Benefits. Pozyskano z: https://medicaid.ncdhhs.gov/blog/2024/09/06/nc-medicaid-respiratory-syncytial-virus-rsv-guidelines-2024-2025 , dostęp 28.10.2024 r.
NEPG 2024	Esther Redondo, Irene Rivero-Calle, Enrique 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> , Volume 60, Issue 3, 2024, Pages 161-170, ISSN 0300-2896, https://doi.org/10.1016/j.arbres.2024.01.004 .
POZ 2023	Nitsch-Osuch A, Antczak A, Barczyk A, et al. Rekomendacje grupy ekspertów w zakresie szczepień przeciw wirusowi RS osób dorosłych. <i>Lekarz POZ.</i> 2023;9(6):301-308.
PSO 2024	Główny Inspektorat Sanitarny (2023). Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 27 października 2023 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2024. Pozyskano z: https://www.gov.pl/web/psse-katowice/szczepienia---dokumenty-do-pobrania , dostęp z 17.09.2024 r.
PTMR 2023	Kalendarz szczepień dorosłych. Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Fundacja My Pacjenci, dostęp z 17.09.2024 r.
PTMR/PTChP/PTD/PTA/KLRwP/PTK/PTW 2023	Rekomendacje grupy ekspertów w zakresie szczepień przeciw wirusowi RS osób dorosłych. <i>Lekarz POZ</i> 6/2023, dostęp z dnia 17.09.2024 r.
PTW 2024	Kalendarz szczepień dorosłych w zależności od wieku z dnia 9 kwietnia 2024 r., dostęp z 17.09.2024 r.
PTW 2024a	Kalendarz szczepień osób starszych z dnia 9 kwietnia 2024r., dostęp z 17.09.2024 r.
Wytyczne konsultantów krajowych 2024	Wytyczne konsultanta krajowego z dziedziny chorób płuc oraz konsultanta krajowego w dziedziny medycyny rodzinnej dotyczące diagnostyki i leczenia POCHP w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej z dnia 16 lutego 2024 r. Wytyczne konsultanta krajowego alergologii, konsultanta krajowego medycyny rodzinnej oraz prezydenta Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia astmy u dorosłych w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej z dnia 16 lutego 2024 r.

Pozostałe publikacje

ChPL Abrysvo	Charakterystyka Produktu Leczniczego Abrysvo (data aktualizacji przez EMA 10.09.2024 r.)
AWA Prevenar 13 OT.4230.8.2021	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Prevenar 13, szczepionka przeciw pneumokokom sacharydowa, skoniugowana, adsorbowana (13-walentna), we wskazaniu: profilaktyka osób powyżej 65 r.ż. ze zwiększonym (umiarkowanym do wysokiego) ryzykiem choroby pneumokokowej tj. z: przewlekłą chorobą serca, przewlekłą chorobą wątroby, przewlekłą chorobą płuc, cukrzycą, implantem ślimakowym, wyciekami płynu mózgowo-rdzeniowego, wrodzoną lub nabytą asplenią, niedokrwistością sierpowatą i innymi hemoglobinopatiami, przewlekłą niewydolnością nerek, wrodzonym lub nabytym niedoborem odporności, uogólnioną chorobą nowotworową, zakażeniem wirusem HIV, chorobą Hodgkina, jatrogenną immunosupresją, białaczką, szpiczakiem mnogim, przeszczepem narządu litego OT.4230.8.2021, (BIP AOTMiT 54/2021) https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2021/965-materialy-2021/7345-54-2021-zlc
AWA Apexxnar OT.4230.11.2022	Wniosek o objęcie refundacją leku Apexxnar (szczepionka przeciw pneumokokom) we wskazaniu: profilaktyka zakażeń pneumokokowych u osób dorosłych OT.4230.11.2022 (BIP AOTMiT 108/2022) https://bip.aotm.gov.pl/zlecenia-mz-2022/983-materialy-2022/7874-108-2022-zlc

Ministerstwo Zdrowia 2023a	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 września 2013 r. w sprawie świadczeń gwarantowanych z zakresu podstawowej opieki zdrowotnej (Dz.U. 2023 poz. 1427 z późn. zm.). Pozyskano z: https://isap.sejm.gov.pl/isap.nsf/download.xsp/WDU20230001427/O/D20231427.pdf , dostęp z: 30.08.2024
eZdrowie 2023	https://ezdrowie.gov.pl/portal/home/badania-i-dane/zdrowe-dane/zestawienia/rsv-2019-2013 , dostęp: 17.10.2024

13. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Abrysvo we wskazaniu czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirusa RSV, ██████████, Warszawa 2024
- Załącznik 2. Analiza efektywności klinicznej dla leku Abrysvo we wskazaniu czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirusa RSV, ██████████, Warszawa 2024
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna dla leku Abrysvo we wskazaniu czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirusa RSV, ██████████, Warszawa 2024
- Załącznik 4. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Abrysvo we wskazaniu czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirusa RSV, ██████████, Warszawa 2024
- Załącznik 5. Uzupełnienie do raportu HTA dla leku Abrysvo we wskazaniu czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirusa RSV, ██████████, Warszawa 2024