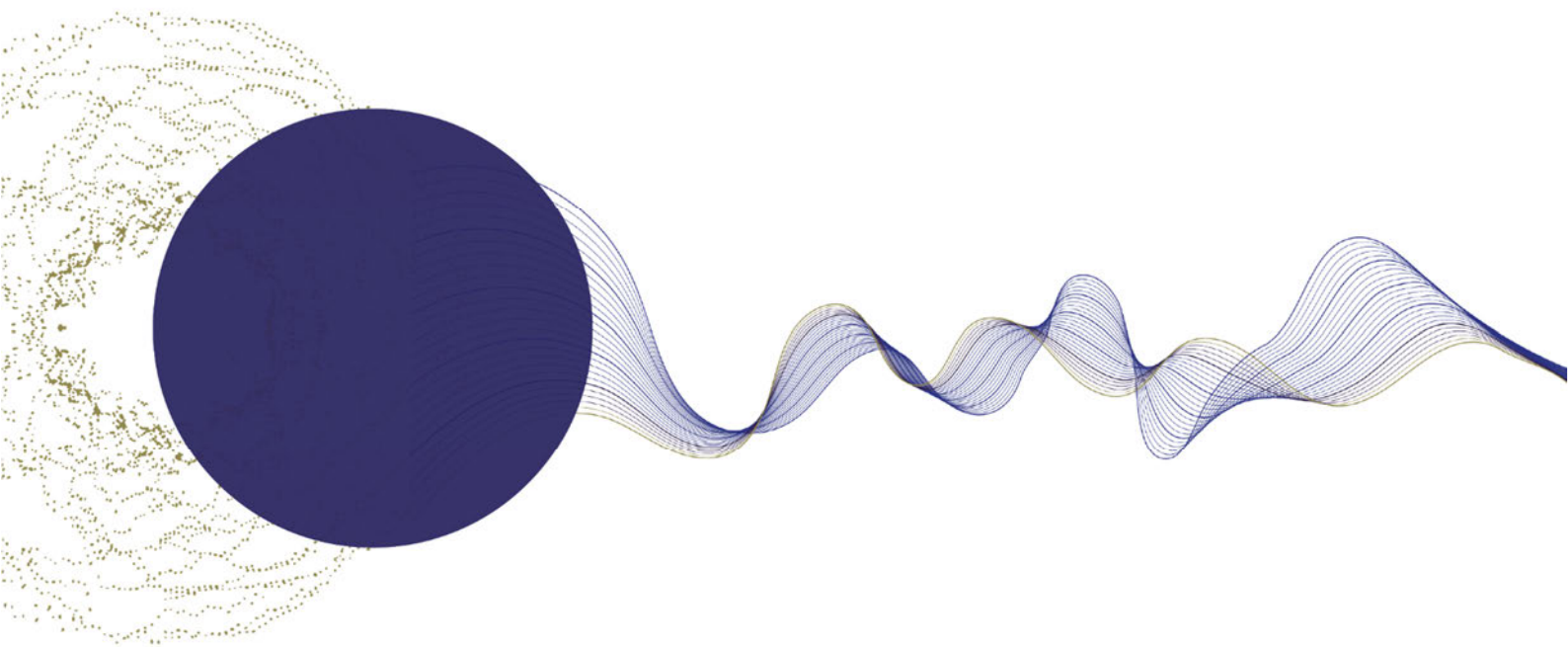
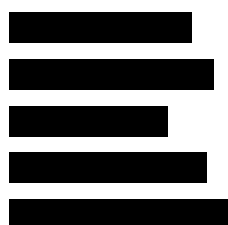




ANALIZA KLINICZNA

RSVPreF3 OA (AREXVY®) w prewencji RSV u pacjentów dorosłych w wieku 60 lat lub starszych

WERSJA 2.0,
KRAKÓW, 24.10.2024, UZUPEŁNIENIE ANALIZY: 14.04.2025



HTA Consulting

ul. Starowiślna 17/3, 31-038 Kraków
tel.: +48 (0) 12 421-88-32

hta.pl

Projekt zakończono: 24.10.2024 (wersja 1.0)

Po zamknięciu analiz udostępnione zostały wyniki badania klinicznego dla przedmiotowej interwencji dla 3. sezonu (oczekujące na publikację). W związku z wysoką wartością nowych danych analizy uzupełniono w tym zakresie. Wprowadzanie zmian zakończono 03.12.2024 roku (v.1.5)

Dodatkowo, w dniu 14 kwietnia 2025 roku analiza została uzupełniona zgodnie z pismem nr OT.423.0.1.2025.11.KO dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego (v. 2.0.)

Biorąc pod uwagę, że od momentu złożenia wniosku uległy zmianie warunki refundacyjne, w tym dla głównego komparatora (produkt leczniczy Abrysvo®), podjęto decyzję o modyfikacji wnioskowanej populacji. Zmiana ta nie wpłynęła istotnie na treść analizy ani na wnioskowanie, ponieważ w większości aspektów analizy pierwotnie przygotowano dla szerszej populacji, zgodnie z aktualnym zakresem wskazań.

Analiza została zaktualizowana wyłącznie w zakresie zmian wynikających z modyfikacji wnioskowanej populacji oraz kwestii wskazanych przez Agencję w piśmie odnoszącym się do minimalnych wymagań.

Kierownik projektu:

Autorzy:

[REDACTED]

kontrola prac, opracowanie metodyki przeglądu, opracowanie strategii wyszukiwania, kwalifikacja badań, opis wyników, formułowanie treści analizy, wnioski końcowe, ograniczenia, dyskusja

[REDACTED]

opracowanie strategii wyszukiwania, kwalifikacja badań, ekstrakcja, opis wyników, charakterystyka badań włączonych

[REDACTED]

ekstrakcja, poszerzona analiza bezpieczeństwa

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

Kontrola obliczeń:

Kontrola merytoryczna:

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.

Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

GSK Services Sp. z o.o.

ul. Rzymowskiego 53
02-697 Warszawa

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

Spis treści

Indeks skrótów.....	5
Streszczenie.....	7
1. Wstęp.....	11
1.1. Cel analizy klinicznej	11
1.2. Definicja problemu decyzyjnego.....	11
2. Metodyka analizy klinicznej.....	13
2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej	13
2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań	14
2.3. Wyszukiwanie badań.....	16
2.3.1. Strategia wyszukiwania	16
2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej	17
2.4. Selekcja badań klinicznych.....	18
2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych	18
2.6. Ekstrakcja danych	20
2.7. Analiza statystyczna	20
2.7.1. Porównanie bezpośrednie	20
[REDACTED]	21
3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych	24
3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej.....	24
4. Charakterystyka badań włączonych do analizy	32
4.1. Badania eksperymentalne	32
4.1.1. AReSVi-006	32
4.1.2. RENOIR.....	33
4.1.3. Analiza homogeniczności	35
4.2. Badania obserwacyjne	39
5. Wyniki analizy klinicznej.....	42
5.1. Wyniki porównania bezpośredniego RSVPreF3 OA vs PLC	42
5.1.1. Skuteczność w zapobieganiu LRTD o etiologii RSV	42
5.1.2. Skuteczność w zapobieganiu ARI o etiologii RSV	45
5.1.3. Skuteczność w zapobieganiu zakażeń RSV wymagających postępowania medycznego	47
5.1.4. PROs	48
5.1.5. Profil bezpieczeństwa	50
[REDACTED]	55
[REDACTED]	55
[REDACTED]	57
[REDACTED]	59
[REDACTED]	60
5.3. Analiza dowodów z rzeczywistej praktyki klinicznej.....	62

5.3.1.	Skuteczność rzeczywista	62
5.3.2.	Profil bezpieczeństwa	63
6.	Poszerzona analiza bezpieczeństwa	67
7.	Wyniki opracowań wtórnych	69
8.	Wnioski końcowe	73
9.	Ograniczenia	77
10.	Dyskusja	78
11.	Bibliografia	82
12.	Spis elementów	86
Aneks A.	Wyniki uzupełniające	89
	 	89
A.2.	Wyniki porównania bezpośredniego RSVPreF vs PLC	89
A.2.1.	Skuteczność	89
A.2.2.	Profil bezpieczeństwa	95
A.3.	Analiza dowodów z rzeczywistej praktyki klinicznej – wyniki uzupełniające	97
A.4.	Wyniki badania Domnich 2025	100
Aneks B.	Wyniki wyszukiwania	104
B.1.	Strategia wyszukiwania badań	104
B.2.	Dodatkowe źródła danych	109
Aneks C.	Badania wykluczone z analizy	110
Aneks D.	Szczegółowa charakterystyka badań włączonych do analizy	117
D.1.	Badania RCT	117
D.2.	Badania RWD	124
Aneks E.	Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań	128
E.1.	Badania RCT	128
E.2.	Badania nRCT	133
E.3.	Badania RWD	133
E.4.	Opracowania wtórne	135
Aneks F.	Definicje punktów końcowych	136
Aneks G.	Badania kliniczne w toku	140
Aneks H.	Formularze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej	141
H.1.	Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii	141
H.2.	Formularze do oceny wiarygodności badań pierwotnych	143
H.3.	Formularz do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych	148
H.4.	Formularze do ekstrakcji danych z badania	152

Indeks skrótów

ACIP	Amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień Ochronnych <i>Advisory Committee on Immunization Practices</i>
AE	Zdarzenia niepożądane <i>Adverse events</i>
AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
APD	Analiza Problemu Decyzyjnego
ARI	Ostra infekcja dróg oddechowych <i>Acute respiratory infection</i>
BD	Brak danych
BMI	Wskaźnik masy ciała <i>Body mass index</i>
CDC	Centrum Kontroli Zakażeń i ich Zapobiegania <i>Centers for Disease Control and Prevention</i>
EMA	Europejska Agencja Leków <i>European Medicines Agency</i>
EQ-5D	Kwestionariusz badania jakości życia <i>The 5-level EQ-5D version</i>
FDA	Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki <i>U.S. Food and Drug Administration</i>
FLU-PRO	Instrument oceniający nasilenie objawów grypy i chorób grypopodobnych <i>The inFLUenza Patient-Reported Outcome</i>
HIV	Ludzki wirus niedoboru odporności <i>Human immunodeficiency virus</i>
IR	Współczynnik zapadalności <i>Incidence rate</i>
IRR	Iloraz współczynników zapadalności <i>Incidence rate ratio</i>
LRTD	Choroba dolnych dróg oddechowych <i>Lower Respiratory Tract Disease</i>
LSM	Metoda najmniejszych kwadratów <i>Least square method</i>
MCID	Minimalnie klinicznie istotna różnica <i>Minimum clinically important differences</i>
MHRA	Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych <i>Medicines and Healthcare products Regulatory Agency</i>
MD	Średnia różnica <i>Mean difference</i>
ND	Niedostępne dane
NICE	Brytyjska agencja HTA

NNH	Liczba osób, które należałoby leczyć, aby wystąpiło działanie niepożądane u jednej <i>Number needed to harm</i>
NNV	Liczba osób, jaką trzeba zaszczepić w celu uniknięcia zdarzenia <i>Number needed to vaccinate</i>
pIMD	Choroby o możliwym podłożu immunologicznym <i>Potential immune-mediated disease</i>
PLC	Placebo
POChP	Przewlekła Obturacyjna Choroba Płuc
PROs	Punkty końcowe zgłaszane przez pacjentów <i>Patient-reported outcomes</i>
RD	Różnica ryzyka <i>Risk difference</i>
RR	Ryzyko względne <i>Relative risk</i>
RSV	Syncytialny wirus oddechowy <i>Respiratory Syncytial Virus</i>
RT-PCR	Ilościowa reakcja łańcuchowa polimerazy w czasie rzeczywistym <i>Real-Time Polymerase Chain Reaction</i>
RWD	Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej <i>Real-world data</i>
SAE	Serious adverse effect
SF-12	Kwestionariusz badania jakości życia <i>12-Item Short Form Survey</i>
URPL	Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Streszczenie

CEL

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego **Arexvy® (RSVPreF3 OA)** – szczepionki przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV, ang. *respiratory syncytial virus*); rekombinowana, z adiuwantem), w czynnym uodparnianiu dorosłych pacjentów w wieku 60 lat lub starszych w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych (LRTD ang. *Lower Respiratory Tract Disease*), wywoływanej przez RSV, w porównaniu z brakiem szczepień (z lub bez placebo (PLC)) oraz z drugą, aktualnie dostępną na rynku szczepionką, zarejestrowaną w zapobieganiu LRTD z powodu RSV w populacji starszych dorosłych – RSVPreF (Abrysvo®, Pfizer).

METODYKA

Niniejsza analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań klinicznych odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego wykonanego zgodnie z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) w Polsce oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia w sprawie minimalnych wymagań dotyczących raportów HTA.

Przeprowadzono przeszukanie baz medycznych oraz źródeł dodatkowych w kierunku opublikowanych dotychczas przeglądów systematycznych, badań klinicznych oraz doniesień z rzeczywistej praktyki klinicznej. Zidentyfikowane opracowania poddano ocenie wiarygodności, charakterystyce oraz ekstrakcji zgodnie z zasadami przyjętymi w szczegółowym protokole opracowanym przed rozpoczęciem prac. Przeprowadzono jakościową oraz ilościową analizę zidentyfikowanych danych.

CHARAKTERYSTYKA BADAŃ KLINICZNYCH

Przegląd systematyczny pozwolił zidentyfikować 9 opracowań wtórnych, 2 badania RCT (15 publikacji), w tym 1 dla ocenianej interwencji i 1 dla komparatora, oraz 5 źródeł danych z rzeczywistej praktyki (7 badań).

Badania eksperymentalne

Skuteczność i bezpieczeństwo produktu leczniczego **Arexvy® (RSVPreF3 OA)** oceniono w wieloośrodkowym, randomizowanym, podwójnie zaślepionym badaniu 3. fazy **AReSvi-006 (NCT04886596)**, przeprowadzonym wśród osób w wieku ≥ 60 lat, uznanych jako zdrowe lub ze stabilną chorobą przewlekłą, w tym pacjentów z przewlekłymi chorobami płuc, serca, nerek, wątroby lub cukrzycą. Z badania wykluczano osoby z zaburzeniami odporności i immunosupresją z powodu choroby lub przyjmowanych leków. Pierwszorzędnym celem badania było wykazanie skuteczności RSVPreF3 OA względem PLC w prewencji LRTD o potwierdzonej etiologii RSV w czasie 1. sezonu RSV. Ponadto, w badaniu oceniano skuteczność szczepienia w prewencji ciężkiej LRTD lub ARI o potwierdzonej etiologii RSV, a także częstość hospitalizacji z powodu RSV oraz profil bezpieczeństwa szczepionki. Randomizacji poddano 25 040 pacjentów, z czego do oceny skuteczności włączono ostatecznie 24 960 pacjentów (12 466 w grupie RSVPreF3 OA, 12 494 w grupie PLC). Zarówno utrata z badania, jak i charakterystyka wyjściowa

pacjentów, były zrównoważone między ramionami badania, a ryzyko błędu systematycznego (wg RoB2) oceniono jako niskie. Badanie AReSVi-006 zakończono w maju 2024 roku, a wyniki obejmują 3 sezony po zaszczepieniu.

Nie zidentyfikowano badań bezpośrednio porównujących RSVPreF3 OA z RSVPreF w ocenianej populacji. Porównanie pośrednie pomiędzy szczepionkami przeprowadzono z wykorzystaniem wyników opisanego powyżej badania **AReSVi-006 (NCT04886596)** oraz badania **RENOIR (NCT05035212)**, w którym oceniono skuteczność i bezpieczeństwo RSVPreF w porównaniu do PLC. Kryteria włączenia do badania **RENOIR**, podobnie jak w przypadku AReSVi-006, spełniały osoby w wieku ≥ 60 lat, uznane jako zdrowe lub ze stabilną chorobą przewlekłą, z wykluczeniem osób immunoniekompetyentnych. Głównym celem badania była ocena skuteczności RSVPreF3 względem PLC w zapobieganiu LRTD o potwierdzonej etiologii RSV w pierwszym sezonie RSV. Randomizacji poddano 34 284 pacjentów, z czego do oceny pierwszorzędowego punktu końcowego włączono 32 614 pacjentów, w tym 16 306 osób z grupy RSVPreF oraz 16 308 osób z grupy PLC. Na podstawie oceny z zastosowaniem narzędzia RoB2, ryzyko błędu systematycznego badania oceniono jako niskie. Badanie RENOIR jest w trakcie realizacji, dostępne są wyniki dla 2 sezonów RSV po przyjęciu interwencji.

Badania obserwacyjne

Zidentyfikowano łącznie 4 źródła odnoszące się do skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji (RSVPreF3 OA) lub komparatora (RSVPreF) stosowanych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji pacjentów starszych.

Uwzględnione w analizie badania miały zróżnicowaną metodykę. W 3 przypadkach (**IVY**, **VISION**, **KPSC**) przeprowadzono badania kliniczno-kontrolne typu *test-negative*, gdzie pacjentów hospitalizowanych z powodu choroby układu oddechowego podzielono na grupę badaną (*cases*) i kontrolną (*controls*) w zależności od wyniku testu RSV oraz skategoryzowano pod względem statusu zaszczepienia przeciwko RSV w okresie poprzedzającym hospitalizację, a następnie na tej podstawie określono skuteczność rzeczywistą szczepionek. Z kolei w przypadku analizy **VHA** podjęto próbę przełożenia założeń badania klinicznego do warunków rzeczywistej praktyki klinicznej, prowadząc zagnieżdżone badanie sekwencyjne z dopasowaniem *propensity-score* (symulacja badania klinicznego, ang. *target trial emulation*). Dodatkowo, zidentyfikowano retrospektywne badanie kohortowe oceniające skuteczność rzeczywistą szczepień ochronnych przeciwko RSV w populacji pacjentów w wieku 60 lat lub starszych, ze współwystępowaniem schyłkowej choroby nerek (**Medicare/ESRD**). Ocena profilu bezpieczeństwa szczepionek zarejestrowanych w prewencji RSV u pacjentów starszych (**Hause 2024**) przeprowadzona została w oparciu o analizę doniesień z systemu aktywnego nadzoru (ang. *active surveillance system*) V-safe oraz analizę bazy zdarzeń niepożądanych VAERS (ang. *Vaccine Adverse Event Reporting System*). Z kolei w prezentacji **Lloyd 2024** skupiono się na ocenie wpływu szczepień przeciwko RSV na ryzyko wystąpienia zespołu Guillain-Barrégo z wykorzystaniem dwóch rodzajów analiz. W pierwszym przypadku oceniano ryzyko względem historycznej grupy kontrolnej (O/E, ang. *observed vs expected analysis*), natomiast w drugim zastosowano metodę SCCS (ang. *self-controlled case series*), w której pacjenci zaszczepieni sami dla siebie stanowili grupę kontrolną.

We wszystkich uwzględnionych pracach prowadzono analizę skuteczności rzeczywistej i bezpieczeństwa w oparciu o dane pochodzące z amerykańskich baz medycznych, obejmujących sezon RSV 2023/2024.

WYNIKI ANALIZY SKUTECZNOŚCI

Szczepienie ochronne z zastosowaniem pojedynczej dawki RSVPreF3 OA w populacji starszych dorosłych (≥ 60 lat) wykazuje wysoką skuteczność w porównaniu do PLC w zapobieganiu LRTD oraz ARI z powodu RSV (kolejno 83%

i 72%), w tym LRTD o ciężkim nasileniu (94%), a także infekcji wymagających interwencji medycznych, tj. wizyty u lekarza lub hospitalizacji (LRTD: 87,5%; ARI: 79%). Ochrona przeciwko chorobom wywołanych przez RSV u zaszczepionych pacjentów utrzymuje się przynajmniej do końca 3. sezonu RSV. Wysoka skuteczność szczepionki w zapobieganiu LRTD z powodu RSV w porównaniu do PLC została wykazana także w podgrupach szczególnie narażonych na ciężki przebieg zakażenia choroby tj. u osób ≥ 70 lat, a także u osób ze współwystępowaniem dodatkowych czynników ryzyka w postaci chorób przewlekłych, w tym astmy, przewlekłych chorób płuc, niewydolności serca, cukrzycy, i/lub zaawansowanej choroby wątroby lub nerek (95% w 1. sezonie RSV, 74,5% w pierwszych 2 sezonach RSV, 64,7% w ciągu 3 sezonów RSV po jednokrotnym zaszczepieniu).

Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają doniesienia z badań eksperymentalnych. Zarówno RSVPreF3 OA, jak i RSVPreF, wykazują skuteczność rzeczywistą w zapobieganiu zakażeniom RSV, w tym chorobom wymagającym konsultacji z lekarzem, hospitalizacji lub przyjęcia na oddział intensywnej terapii. Szczepionki skuteczne są także w populacji pacjentów w zaawansowanym wieku ≥ 80 lat, a także u osób ze współwystępowaniem dodatkowych czynników ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia.

WYNIKI ANALIZY BEZPIECZEŃSTWA

Jak wykazano w badaniu 3. fazy, RSVPreF3 OA charakteryzuje się dobrym profilem bezpieczeństwa. Wprawdzie część zaszczepionych pacjentów raportuje AE po podaniu szczepionki, co ważne jednak, zdarzenia te w większości mają nasilenie łagodne do umiarkowanego i obejmują przede wszystkim reakcje miejscowe, w tym ból, obrzęk, rumień w miejscu podania, lub niegroźne zdarzenia systemowe w postaci zmęczenia, bólu mięśni i/lub głowy. W analizie statystycznej wykazano, że w grupie RSVPreF3 OA znamienne częściej niż w ramieniu PLC raportowano AE (RR = 1,85 [1,77; 1,94]) i AE związane z interwencją (RR = 4,26 [3,94; 4,60]), natomiast nie obserwowano wzrostu ryzyka SAE (RR = 1,03 [0,92; 1,17]), SAE związanych z interwencją oraz SAE prowadzących do zgonu u pacjentów.

Podobne wnioski przynoszą doniesienia z badań obserwacyjnych. Działania niepożądane raportowane w warunkach rzeczywistej praktyki, podobnie jak w badaniach klinicznych, obejmują przede wszystkim AE miejscowe, ewentualnie zmęczenie, ból głowy i/lub mięśni. W zdecydowanej większości przypadków, zdarzenia mijają samoczynnie, bez konieczności interwencji medycznej.

U niewielkiego odsetka pacjentów zaszczepionych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej przeciwko RSV odnotowano wystąpienie zespołu Guillaina-Barrégo (zapalenie nerwów obwodowych), stanowiącego poważne powikłanie szczepień ochronnych w populacji osób starszych. Szczegółowa analiza na podstawie danych z rzeczywistej praktyki klinicznej wykazała, że zdarzenia te występują bardzo rzadko (ok. 3-25 przypadków na 1 mln dawek), ale ich częstość w porównaniu z historyczną grupą kontrolną była ok. 2,76 razy wyższa u osób, którym podano RSVPreF3 OA (IRR = 2,76 [1,32; 5,07]) oraz niespełna 7 razy wyższa w grupie otrzymującej RSVPreF (IRR = 6,94 [3,70; 11,87]).

WNIOSKI

W analizie klinicznej wykazano wysoką skuteczność oraz akceptowalny profil bezpieczeństwa szczepienia przeciwko RSV z wykorzystaniem RSVPreF3 OA w populacji starszych dorosłych powyżej 60 r.ż. Biorąc pod uwagę spodziewane korzyści, a także dużą potrzebę medyczną wynikającą z obciążenia chorobą, przy jednoczesnym braku dostępu do skutecznych opcji zapobiegania zakażeniu, objęcie szczepień ochronnych refundacją wydaje się zasadne. Pozwoliłoby to nie tylko zapobiec znaczącej liczbie chorób z powodu RSV, w tym tych o ciężkim przebiegu, ale wpłynęłoby także na istotną redukcję liczby hospitalizacji oraz wizyt lekarskich z powodu RSV lub zaostrzeń chorób podstawowych, które zwłaszcza w okresach podwyższonego rozpowszechnienia wirusa stanowią bardzo duże obciążenie dla systemu ochrony zdrowia.

Na dzień złożenia analiz żadna ze szczepionek przeciwko RSV przeznaczonych do stosowania u osób dorosłych nie była objęta refundacją. Z dniem 01.04.2025 r. finansowaniem ze środków publicznych objęto szczepionkę Abrysvo® w populacji kobiet w ciąży (w celu zapewnienia biernej ochrony niemowląt od urodzenia do 6. miesiąca życia) oraz osób w wieku 60 lat i starszych. Decyzja ta istotnie poprawiła sytuację w zakresie profilaktyki zakażeń RSV wśród seniorów, którzy uzyskali dostęp do rekomendowanego i finansowanego rozwiązania. Mimo to możliwości terapeutycznego wyboru pozostają bardzo ograniczone – refundacją objęta jest obecnie tylko jedna szczepionka – co może być niewystarczające w kontekście zróżnicowanych potrzeb klinicznych tej grupy pacjentów.

W obliczu utrzymujących się niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych oraz wysokiego ryzyka ciężkich powikłań związanych z zakażeniem RSV u osób starszych, kluczowe jest nie tylko utrzymanie dostępu do profilaktyki, ale także zagwarantowanie realnej alternatywy terapeutycznej. Dywersyfikacja dostępnych w refundacji preparatów pozwoliłaby na lepsze dopasowanie leczenia do indywidualnych potrzeb pacjentów, a jednocześnie ograniczyła ryzyko problemów z dostępnością jedynej obecnie finansowanego produktu – co, jak wynika z doniesień medialnych, już obecnie staje się realnym problemem. W tym kontekście zasadne jest włączenie do refundacji także drugiej szczepionki zarejestrowanej w profilaktyce zakażeń RSV u osób starszych – Arexvy®, co mogłoby w przyszłości zapobiec podobnym sytuacjom i zapewnić stabilność oraz ciągłość dostępu do skutecznej profilaktyki w tej populacji.

1. Wstęp

1.1. Cel analizy klinicznej

Celem analizy klinicznej jest ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Arexvy® zawierającego rekombinowaną szczepionkę z adiuwantem przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV, ang. *respiratory syncytial virus*) stosowaną w czynnym uodparnianiu dorosłych pacjentów w wieku 60 lat lub starszych w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych (LRTD ang. *Lower Respiratory Tract Disease*), wywoływanej przez RSV.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o przegląd systematyczny literatury zgodnie z wytycznymi AOTMiT (Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji) [1] oraz Rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu [2].

1.2. Definicja problemu decyzyjnego

Zakres analizy określono zgodnie ze schematem PICOS (populacja, interwencja, komparator, wyniki/punkty końcowe, metodyka badań). Szczegółowe informacje dotyczące schematu przeprowadzenia analizy klinicznej przedstawiono poniżej (Tabela 1). Opis problemu zdrowotnego, w tym opis dostępnych wskaźników epidemiologicznych, populacji docelowej, charakterystykę interwencji oraz technologii opcjonalnych, a także **uzasadnienie wyboru komparatorów przedstawiono w analizie problemu decyzyjnego (APD) [3].**

Tabela 1.
Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS

PICOS	Kryteria włączenia
Populacja	• Dorośli pacjenci w wieku 60 lat lub starsi.
Interwencja	• Szczepienie ochronne przeciwko RSV z zastosowaniem RSVPreF3 OA (Arexvy®) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.
Komparator	• Brak szczepienia ochronnego przeciwko RSV, rozumiany jako brak jakiegokolwiek interwencji lub podanie placebo (PLC), lub

PICOS	Kryteria włączenia
	• Szczepienie ochronne przeciwko RSV z zastosowaniem RSVPreF (Abrysyp®) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.
Punkty końcowe	• Analiza skuteczności: ◦ Choroba dolnych dróg oddechowych (LRTD, ang. <i>Lower Respiratory Tract Disease</i>) o etiologii RSV ◦ Ciężka LRTD o etiologii RSV, ◦ LRTD o etiologii RSV, wymagająca interwencji medycznej i/lub hospitalizacji, • Ostra infekcja oddechowa (ARI, ang. <i>Acute respiratory infection</i>) o etiologii RSV, ◦ ARI o etiologii RSV, wymagająca interwencji medycznej i/lub hospitalizacji, ◦ Czas trwania epizodu LRTD/ARI, ◦ Zgon związany z RSV. • Wyniki zgłaszane przez pacjenta (PROs, ang. <i>patient-reported outcome</i>): ◦ Nasilenie objawów wg FLU-PRO (ang. <i>The inFLUenza Patient-Reported Outcome</i>), • Jakość życia wg skali SF-12 (ang. <i>12-Item Short Form Survey</i>) i EQ-5D (ang. <i>The 5-level EQ-5D version</i>), • Analiza bezpieczeństwa: ◦ Zdarzenia niepożądane (AE, ang. <i>adverse events</i>), AE 3. stopnia, AE związane z interwencją, ◦ Poważne zdarzenia niepożądane (SAE, ang. <i>serious adverse events</i>), SAE związane z interwencją, SAE prowadzące do zgonu, ◦ AE/SAE szczegółowo raportowane u $\geq 0,5\%$ pacjentów, ◦ AE szczególnego zainteresowania: choroby o możliwym podłożu immunologicznym (pIMD, ang. <i>Potential immune-mediated disease</i>), w tym zespół Guillaina-Barrégo.
Metodyka	• Badania eksperymentalne oceniające skuteczność i bezpieczeństwo interwencji względem komparatora, • Badania przeprowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej (RWD, ang. <i>real-world data</i>) oceniające efektywność rzeczywistą lub bezpieczeństwo ocenianej interwencji względem komparatora, • Przeglądy systematyczne, w których uwzględniono ocenianą interwencję.

2. Metodyka analizy klinicznej

2.1. Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej

Analiza kliniczna została przeprowadzona w oparciu o wyniki badań odnalezionych w ramach przeglądu systematycznego, wykonanego wg poniższego schematu:

- określenie kryteriów włączenia badań do analizy,
- opracowanie strategii wyszukiwania doniesień naukowych,
- przeszukanie najważniejszych baz informacji medycznej,
- odnalezienie pełnych tekstów doniesień naukowych potencjalnie przydatnych w analizie,
- selekcja badań w oparciu o predefiniowane kryteria włączenia i wykluczenia,
- ocena istotności statystycznej wyników,
- porównanie siły interwencji poszczególnych opcji,
- opracowanie wniosków końcowych i ocena siły dowodów naukowych.

Przegląd systematyczny przeprowadzono w kolejnych etapach:

- etap I – przeszukanie w kierunku opublikowanych dotychczas przeglądów systematycznych uwzględniających ocenianą interwencję,
- etap II – przegląd referencji przeglądów zidentyfikowanych w etapie I w kierunku badań pierwotnych spełniających kryteria kwalifikacji do analizy oraz przeszukanie aktualizacyjne do przeglądu systematycznego (zidentyfikowanego w etapie I) o najpóźniejszej dacie przeszukania (przegląd Ricco 2024 [4], data przeszukania: 31.03.2024 r.).

Dodatkowo, ponieważ nie zidentyfikowano opublikowanych przeglądów systematycznych, które uwzględniałyby badania obserwacyjne i doniesienia z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD, ang. *real-world data*), przeprowadzono własne doszukiwanie publikacji o tym charakterze (etap III). Ze względu na fakt, iż produkty lecznicze stanowiące interwencję oraz komparator w niniejszej analizie zostały dopuszczone do obrotu przez Europejską Agencję Leków (EMA, ang. *European Medicines Agency*) oraz Amerykańską Agencję Żywności i Leków (ang. *U.S. Food and Drug Administration*) w 2023 r. (patrz APD [3]) w przeszukaniu zastosowano filtr dla daty publikacji od 01.01.2023 r.

W związku z modyfikacją wnioskowanej populacji na etapie przygotowywania wersji 2.0 niniejszej analizy (w odpowiedzi na pismo nr OT.423.0.1.2025.11.KO dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego) dokonano zmian w protokole przeglądu systematycznego w zakresie kryteriów włączenia i wykluczenia. Ponieważ jednak zastosowana pierwotnie strategia przeszukania była szeroka i nie zawierała słów kluczowych specyficznych dla populacji, nie stwierdzono potrzeby ponawiania przeszukań w bazach informacji medycznej, a jedynie

ponowne przeszukanie pozycji wykluczonych z analizy w kierunku rekordów, które mogłyby ewentualnie spełniać zaktualizowane kryteria włączenia. Nie zidentyfikowano dodatkowych badań.

2.2. Kryteria włączenia i wykluczenia badań

Do analizy klinicznej włączone zostały badania spełniające kryteria dotyczące populacji, interwencji, komparatorów i metodyki, uwzględniające przynajmniej jeden z wymienionych poniżej punktów końcowych oraz niespełniające żadnego z kryteriów wykluczenia (etap I – Tabela 2; etap II – Tabela 3; etap III – Tabela 4).

Tabela 2.
Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – etap I (wyszukanie przeglądów systematycznych)

PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci w wieku 60 lat lub starsi^a.	Dzieci, osoby dorosłe <60. r.ż.
Interwencja	Szczepienie ochronne przeciwko RSV z zastosowaniem RSVPreF3 OA (Arexvy®) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.	Inna interwencja, w tym szczepienia w schemacie innym niż przewidziane w charakterystyce produktu leczniczego (np. >1 dawka).
Komparator	- Brak szczepienia ochronnego przeciwko RSV, rozumiany jako brak jakiegokolwiek interwencji lub podanie PLC, lub - Szczepienie ochronne przeciwko RSV z zastosowaniem RSVPreF (Abrysvo®) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.	Inny komparator
Punkty końcowe	- Analiza skuteczności: - o LRTD o etiologii RSV, - o Ciężka LRTD o etiologii RSV, - o LRTD o etiologii RSV, wymagająca interwencji medycznej i/lub hospitalizacji, - o ARI o etiologii RSV, - o ARI o etiologii RSV, wymagająca interwencji medycznej i/lub hospitalizacji, - o Czas trwania epizodu LRTD/ARI, - o Zgon związany z RSV. - PROs (ang. <i>patient-reported outcomes</i>): - o Nasilenie objawów wg FLU-PRO, - o Jakość życia wg skali SF-12 / EQ-5D, - Analiza bezpieczeństwa: - o AE, AE 3. stopnia, AE związane z interwencją, - o SAE, SAE związane z interwencją, SAE prowadzące do zgonu, - o AE/SAE szczegółowe raportowane u $\geq 0,5\%$ pacjentów, - AE szczególnego zainteresowania: pIMD, w tym zespół Guillaina-Barrégo.	Inne punkty końcowe, w tym parametry farmakokinetyczne, farmakodynamiczne, immunogenność.
Metodyka	Przeglądy systematyczne	Inna metodyka, w tym przeglądy niesystematyczne

a) W oryginalnym protokole przeglądu systematycznego (AK v. 1.0/1.5; przed wprowadzeniem zmian w odpowiedzi na pismo nr OT.423.0.1.2025.11.KO dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego) kryteria włączenia obejmowały następującą populację: „Dorośli pacjenci w wieku 65 lat lub starsi obciążeni dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak: przewlekła choroba płuc, przewlekła choroba serca, stan po przebytych udarze, cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek, przewlekła niewydolność wątroby” z zastrzeżeniem, że z analizy nie wykluczano opracowań, w których analizowano populację osób starszych z lub bez czynników ryzyka, o ile występowanie czynników ryzyka nie stanowiło kryterium wykluczenia.

Tabela 3.

Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – etap II (przegląd referencji zidentyfikowanych w etapie I i opracowań wtórnych oraz przeszukanie aktualizacyjne do przeglądu Ricco 2024 [4])

PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci w wieku 60 lat lub starsi^a.	Dzieci, osoby dorosłe <60. r.ż.
Interwencja	- Szczepienie ochronne przeciwko RSV z zastosowaniem RSVPreF3 OA (Arexvy®) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego. - Szczepienie ochronne przeciwko RSV z zastosowaniem RSVPreF (Abrysvo®) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.	Inna interwencja w tym szczepienia w schemacie innym niż przewidziane w charakterystyce produktu leczniczego (np. >1 dawka).
Komparator	- Brak szczepienia ochronnego przeciwko RSV, rozumiany jako brak jakiegokolwiek interwencji lub podanie placebo (PLC), - Szczepienie ochronne z zastosowaniem RSVPreF (Abrysvo®) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego. - Brak komparatora (dla badań RWD).	Inny komparator
Punkty końcowe	- Analiza skuteczności: - o LRTD o etiologii RSV, - o Ciężka LRTD o etiologii RSV, - o LRTD o etiologii RSV, wymagająca interwencji medycznej i/lub hospitalizacji, - o ARI o etiologii RSV, - o ARI o etiologii RSV, wymagająca interwencji medycznej i/lub hospitalizacji, - o Czas trwania epizodu LRTD/ARI, - o Zgon związany z RSV. - PROs: - o Nasilenie objawów wg FLU-PRO, - o Jakość życia wg skali SF-12 / EQ-5D, - Analiza bezpieczeństwa: - o AE, AE 3. stopnia, AE związane z interwencją, - o SAE, SAE związane z interwencją, SAE prowadzące do zgonu, - o AE/SAE szczegółowe raportowane u $\geq 0,5\%$ pacjentów, - AE szczególnego zainteresowania: pIMD, w tym zespół Guillaina-Barrégo.	Inne punkty końcowe, w tym parametry farmakokinetyczne, farmakodynamiczne, immunogenność.
Metodyka	Badania RCT (ang. <i>randomized controlled trial</i>), nRCT (ang. <i>non-randomized controlled trial</i>), RWD	Opisy pojedynczych przypadków

a) W oryginalnym protokole przeglądu systematycznego (AK v. 1.0/1.5; przed wprowadzeniem zmian w odpowiedzi na pismo nr OT.423.0.1.2025.11.KO dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego) kryteria włączenia obejmowały następującą populację: „Dorośli pacjenci w wieku 65 lat lub starsi obarczeni dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak: przewlekła choroba płuc, przewlekła choroba serca, stan po przebytych udarze, cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek, przewlekła niewydolność wątroby” z zastrzeżeniem, że z analizy nie wykluczano opracowań, w których analizowano populację osób starszych z lub bez czynników ryzyka, o ile występowanie czynników ryzyka nie stanowiło kryterium wykluczenia.

Tabela 4.

Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – etap III (doszukiwanie badań RWD)

PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Dorośli pacjenci w wieku 60 lat lub starsi^a.	Dzieci, osoby dorosłe <60. r.ż.
Interwencja	- Szczepienie ochronne przeciwko RSV z zastosowaniem RSVPreF3 OA (Arexvy®), - Szczepienie ochronne przeciwko RSV z zastosowaniem RSVPreF (Abrysvo®)	Inna interwencja w tym szczepienia w schemacie innym niż przewidziane w charakterystyce produktu leczniczego (np. >1 dawka).

PICO	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Komparator	• Brak szczepienia ochronnego przeciwko RSV, rozumiany jako brak jakiegokolwiek interwencji lub podanie placebo (PLC), lub • Szczepienie ochronne z zastosowaniem RSVPreF (Abrysvo®) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego. • Brak komparatora.	• Inny komparator
Punkty końcowe	• Analiza skuteczności: ◦ LRTD o etiologii RSV, ◦ Ciężka LRTD o etiologii RSV, ◦ LRTD o etiologii RSV, wymagająca interwencji medycznej i/lub hospitalizacji, ◦ ARI o etiologii RSV, ◦ ARI o etiologii RSV, wymagająca interwencji medycznej i/lub hospitalizacji, ◦ Czas trwania epizodu LRTD/ARI, ◦ Zgon związany z RSV. • PROs: ◦ Nasilenie objawów wg FLU-PRO, ◦ Jakość życia wg skali SF-12 / EQ-5D, • Analiza bezpieczeństwa: ◦ AE, AE 3. stopnia, AE związane z interwencją, ◦ SAE, SAE związane z interwencją, SAE prowadzące do zgonu, ◦ AE/SAE szczegółowe raportowane u $\geq 0,5\%$ pacjentów, • AE szczególnego zainteresowania: pIMD, w tym zespół Guillaina-Barrégo.	• Inne punkty końcowe, w tym parametry farmakokinetyczne, farmakodynamiczne, immunogenność.
Metodyka	• Badania RWD	• Opisy pojedynczych przypadków

a) W oryginalnym protokole przeglądu systematycznego (AK v. 1.0/1.5; przed wprowadzeniem zmian w odpowiedzi na pismo nr OT.423.0.1.2025.11.KO dotyczące minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego) kryteria włączenia obejmowały następującą populację: „Dorośli pacjenci w wieku 65 lat lub starsi obarczeni dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak: przewlekła choroba płuc, przewlekła choroba serca, stan po przebytym udarze, cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek, przewlekła niewydolność wątroby” z zastrzeżeniem, że z analizy nie wykluczano opracowań, w których analizowano populację osób starszych z lub bez czynników ryzyka, o ile występowanie czynników ryzyka nie stanowiło kryterium wykluczenia.

2.3. Wyszukiwanie badań

Wyszukiwanie badań klinicznych przeprowadzono w oparciu o szczegółowy protokół opracowany przed rozpoczęciem prac w ramach przeglądu systematycznego. Uwzględniono w nim kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu, strategię wyszukiwania, sposób selekcji badań oraz planowaną metodykę przeprowadzenia analizy i syntezy danych.

2.3.1. Strategia wyszukiwania

W strategii wyszukiwania zastosowano słowa kluczowe dotyczące interwencji oraz populacji. Nie zawężano wyszukiwania do słów kluczowych odnoszących się do punktów końcowych, co pozwoliło uzyskać strategię wyszukiwania o wysokiej czułości, obejmującą doniesienia raportujące wszystkie punkty końcowe, dotyczące zarówno skuteczności klinicznej, jak i bezpieczeństwa.

Odpowiednie słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi Boole'a, uzyskując strategię wyszukiwania, którą wykorzystano do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej.

W trakcie wyszukiwania doniesień naukowych nie stosowano automatycznych filtrów poza filtrami ograniczającymi wyszukiwanie w zależności od daty publikacji:

- dla etapu I (przeszukanie w kierunku przeglądów systematycznych) ograniczono przeszukiwanie do ostatnich 10 lat (od 01.01.2014);
- przeszukiwanie aktualizacyjne w ramach etapu II ograniczono do rekordów opublikowanych po 31.03.2024 r. tj. po dacie przeszukania w najbardziej aktualnym przeglądzie systematycznym zidentyfikowanym w etapie I (Ricco 2024 [4]);
- w etapie III (doszukanie danych RWD) zastosowano ograniczenie do okresu 01.01.2023 r.- 31.03.2023 r. uwzględniając fakt, iż oceniana interwencja oraz komparator uzyskały dopuszczenie do obrotu w roku 2023 (patrz APD [3]), a publikacje opublikowane po 31.03.2024 zostałyby zidentyfikowane w ramach przeszukania dla etapu II.

Strategia wyszukiwania została zaprojektowana iteracyjnie. Pierwotne przeszukiwanie oraz przeszukiwanie aktualizacyjne w oparciu o ustaloną strategię przeprowadził jeden analityk (AB). Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania (zapis słów kluczowych, zasadność użycia operatorów logicznych itd.) została potwierdzona przez drugiego analityka (MR).

Strategie wyszukiwania zaprezentowano w aneksie (aneks B.1).

2.3.2. Przeszukane elektroniczne bazy informacji medycznej

W celu identyfikacji publikacji odpowiadających problemowi zdrowotnemu przeprowadzono przeszukiwanie źródeł informacji, zgodnie z zaleceniami zawartymi w wytycznych AOTMiT [1]. Korzystano z:

- elektronicznych baz informacji medycznej, do których zaimplementowano strategię wyszukiwania,
- referencji odnalezionych doniesień naukowych,
- doniesień z konferencji naukowych,
- rejestrów badań klinicznych.

Przeszukano następujące źródła informacji medycznej, w celu odnalezienia pierwotnych badań klinicznych oraz systematycznych opracowań wtórnych:

- PubMed (w tym MEDLINE),
- EMBASE,
- The Cochrane Library,
- Google Scholar,
- rejestry badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register),
- strony agencji regulatorowych raportujące wyniki badań klinicznych (FDA, EMA).

Pełne przeszukiwanie źródeł informacji medycznej przeprowadzono w dniu: 15.07.2024 r.. Ostatnie przeszukiwanie aktualizacyjne przeprowadzono w dniu: 22.10.2024. Wyniki wyszukiwania w bazach

danych, stronach internetowych oraz użyte słowa kluczowe, wraz z wynikami wyszukiwania, umieszczono w aneksie (A.4).

Dodatkowo, korzystając z internetowych rejestrów badań klinicznych (ClinicalTrials.gov, EU Clinical Trials Register) podjęto próbę identyfikacji badań w toku, które potencjalnie mogłyby w przyszłości zasilić bazę dowodową dla analizowanego pytania (Aneks G).

2.4. Selekcja badań klinicznych

Na wszystkich etapach selekcja dokonywana była niezależnie przez 2 analityków (AB, MR). Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów odbywała się w ten sposób, że do dalszego etapu włączano wszystkie doniesienia uznane za przydatne przynajmniej przez jednego z analityków. Następnie na podstawie analizy pełnych tekstów 2 analityków (AB, MR) decydowało o ostatecznym włączeniu badania do analizy. W przypadku niezgodności opinii w trakcie weryfikacji badań, w oparciu o pełne teksty doniesień, ostateczne stanowisko uzgadniano w drodze konsensusu. Listę badań wykluczonych wraz z przyczyną wykluczenia przedstawiono w aneksie (Aneks C).

2.5. Ocena wiarygodności dowodów naukowych

Ocenę wiarygodności badań RCT przeprowadzono zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB2, ang. Risk of Bias version 2) zaproponowaną w najnowszym opracowaniu Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions (ver. 6.0) przez The Cochrane Collaboration (<https://training.cochrane.org/handbook/current>). Ocena ta pozwala określić wpływ rozwiązań metodologicznych, wykorzystanych w danym badaniu, na jego wiarygodność i obejmuje kilka kluczowych parametrów, które zgrupowano w 5 domenach:

- domena 1: generacja kodu przydziału losowego w procesie randomizacji i ukrycie kodu alokacji,
- domena 2: odstępstwa od przypisanych interwencji (zaślepienie uczestników i personelu, zaślepienie osób oceniających wyniki, rodzaj analizy danych),
- domena 3: analiza danych niekompletnych,
- domena 4: pomiar wyników,
- domena 5: selektywne raportowanie wyników.

Ryzyko błędu systematycznego w każdym z obszarów oceniane jest za pomocą zdefiniowanych pytań kontrolnych w oparciu o informacje przedstawione w publikacji i pozostałej dokumentacji zgromadzonej w ramach przeglądu systematycznego, ze szczególnym uwzględnieniem problematyki ocenianego problemu zdrowotnego i przyjmuje ono jedną z trzech wartości: niskie, wysokie oraz niejasne ryzyko (pewne zastrzeżenia). Ostateczna ocena dotycząca wiarygodności metodologicznej całego ocenianego

badania uzależniona jest od poszczególnych ocen uzyskanych w każdej z domen, przy założeniu, że najsłabiej oceniona domena determinuje ocenę całościową [5].

Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego RoB2 zaprezentowano w Aneksie H.4. Ocenę dokonało niezależnie dwóch analityków (AB, MR), a w przypadku niezgodności ostateczną ocenę uzgadniano, dążąc do konsensusu.

Ocenę wiarygodności badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych przeprowadzono przy wykorzystaniu skali NOS (*The Newcastle-Ottawa Scale*) [6], według której współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite od 0 do 9 pkt, a ocenie podlegają 3 obszary odnoszące się do:

- prawidłowości doboru grup (0-4 pkt),
- porównywalność obu grup w odniesieniu do jednego lub więcej czynników (0-2 pkt),
- punktów końcowych i sposobu ich analizy / narażenia (0-3 pkt).

Formularz skali NOS dla badań kohortowych i kliniczno-kontrolnych przedstawiono w Aneksie H.4.

Wiarygodność badań jednoramiennych została oceniona przy użyciu formularza służącego do oceny serii przypadków, zaproponowanego przez brytyjską agencję HTA (NICE) [7]. Na podstawie domen uwzględnionych w formularzu współczynnik wiarygodności może przyjąć wartości całkowite w granicach od 0 do 8 pkt. Najwyższą punktację w zakresie poprawności zaprojektowania próby klinicznej przyznaje się wieloośrodkowym prospektywnym badaniom, z konsekwentną rekrutacją pacjentów, w których jasno określone zostały: cel badania, kryteria włączenia i wykluczenia oraz definicje punktów końcowych. Ocenie podlega również sposób przedstawienia najważniejszych wyników badania. Punktację w tej ostatniej kategorii przyznaje się za analizę i prezentację wyników w sposób umożliwiający jasne wnioskowanie oraz za przeprowadzenie w ramach badania analizy w warstwach. Formularz przedstawiono w Aneksie H.4.

Wiarygodność opracowań wtórnych oceniono za pomocą narzędzia AMSTAR II [8]. Formularz do oceny za pomocą tego narzędzia zaprezentowano w Aneksie H.4.

Niezależnie od przeprowadzonej oceny wiarygodności każde badanie eksperymentalne scharakteryzowano pod względem:

- kryteriów włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- ocenianych punktów końcowych (dotyczących skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- populacji (liczba pacjentów, wiek, płeć, rasa, BMI (ang. *body mass index*), miejsce zamieszkania (w ośrodkach opieki długoterminowej lub poza nimi), stan kruchości, współwystępowanie chorób towarzyszących),
- rodzaju interwencji w grupie badanej oraz kontrolnej (schemat terapeutyczny, dawka, okres leczenia, dozwolone kointerwencje),
- metodyki (rodzaj badania, metoda zaślepienia i randomizacji, utrata z badania, ukrycie kodu alokacji, rodzaj analizy wyników, testowana hipoteza wyjściowa, typ i podtyp badania, lokalizacja, sponsor).

Z kolei badania obserwacyjne scharakteryzowano pod względem metodyki oraz populacji, uwzględniając następujące cechy:

- metodyka badania (metoda, lokalizacja, okres zbierania danych, typ wg AOTMiT),
- źródło finansowania,
- kryteria włączenia i wykluczenia pacjentów do/z badania,
- oceniane punkty końcowe (dotyczące skuteczności klinicznej oraz bezpieczeństwa),
- populacja (liczba pacjentów, wiek, rasa, współwystępowanie chorób towarzyszących)
- interwencja (zastosowany produkt leczniczy).

Formularz do ekstrakcji danych dla charakterystyki badań zaprezentowano w Aneks H.4.

2.6. Ekstrakcja danych

Ekstrakcji danych z badań włączonych do analizy dokonywał 1 analityk (AB lub MMA) wg opracowanego formularza, którego wzór zamieszczono w Aneks H. Ekstrahowano wyniki zarówno uzyskane w populacji ogólnej, jak i w podgrupach w zależności od wieku i obecności czynników podwyższonego ryzyka RSV. Kontrola poprawności ekstrakcji i obliczeń została przeprowadzona przez innego analityka (MR).

2.7. Analiza statystyczna

2.7.1. Porównanie bezpośrednie

W przypadku punktów końcowych dychotomicznych wyniki przedstawiano w postaci bezwzględnego odsetka osób, u których stwierdzono wystąpienie ocenianej odpowiedzi / zdarzenia, współczynnika zapadalności (IR, ang. *incidence rate*) oraz liczby osób, jaką trzeba zaszczepić w celu uniknięcia zdarzenia (NNV, ang. *number needed to vaccinate*). W przypadku braku raportowania NNV w badaniu, przeprowadzano własne obliczenia, korzystając ze wzoru: $NNV = 1/(I_k - I_b)$, gdzie I_b i I_k to zapadalność w grupie kontrolnej (k) i badanej (b). Wyniki porównań bezpośrednich pomiędzy interwencją a komparatorami dla oceny skuteczności przedstawiano w postaci współczynnika skuteczności szczepienia – VE (ang. *vaccine efficacy/effectiveness*) zgodnie z definicją przyjętą w badaniu. W przypadku braku raportowania VE dla danego punktu końcowego dokonywano obliczeń własnych wg wzoru $VE = 1 - RR$, gdzie RR to ryzyko względne (ang. *relative risk*). Z kolei w analizie bezpieczeństwa wyniki porównania bezpośredniego przedstawiono w postaci ryzyka względnego (RR) oraz różnicy ryzyka (RD, ang. *risk difference*). W przypadku wyniku istotnego statystycznie prezentowano również wartości NNH (ang. *number needed to harm*). We wszystkich przypadkach

wyniki przedstawiano z 95-procentowymi przedziałami ufności, chyba że w badaniu raportowano inaczej.

W przypadku punktów końcowych ciągłych, wyniki uzyskane w grupie interwencji i komparatora przedstawiano w postaci średniej lub mediany zmian względem wartości wyjściowych lub wartości w danym punkcie czasowym wraz odpowiednią miarą rozrzutu. Dla porównania interwencji względem komparatora w pierwszej kolejności podawano wyniki z badania (podane przez autorów) w postaci średniej różnicy (MD, ang. *mean difference*) lub średniej uzyskanej metodą najmniejszych kwadratów (LSM, ang. *least square means*) wraz z miarą rozrzutu. W przypadku braku wyniku dla porównania interwencji i komparatora dokonywano własnych obliczeń.

W pierwszej kolejności korzystano z najlepszych dostępnych danych, uwzględniających populację ITT, a w sytuacji ich braku korzystano z innych dostępnych wyników, o mniejszej wiarygodności. Każdorazowo przedstawiano wyniki analizy statystycznej przeprowadzonej przez autorów prac źródłowych w postaci wartości p, przyjmując istotność statystyczną wyniku dla p nie większego niż 0,05 ($p \leq 0,05$).

Przy opracowywaniu wyników korzystano z następujących narzędzi analitycznych:

- MS Excel (Office 365),
- Sophie v. 1.5.0 (program do metaanaliz opracowany przez zespół HTA Consulting – poddany weryfikacji z programem STATA v. 10.0).

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

$$W_{AB} = W_{AK} - W_{BK},$$

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

$$SE(W_{IR}) = \sqrt{SE^2(W_{IR}) + SE^2(W_{RV})}.$$

[REDACTED]

$$SE(W_p) = \frac{\overline{W_p} - W_p}{2 \cdot u(1 - \frac{\alpha}{2})},$$

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

$$\log(\text{IRR}_{A \text{ vs } B}) = \log(\text{IRR}_{A \text{ vs PBO}}) - \log(\text{IRR}_{B \text{ vs PBO}})$$

$$\text{IRR}_{A \text{ vs } B} = \exp[\log(\text{IRR}_{A \text{ vs } B})]$$

$$\text{VE}_{A \text{ vs } B} = (1 - \text{IRR}_{A \text{ vs } B}) \times 100\%$$

$$\text{SE}_{\log(\text{IRR}_{A/B})} = \sqrt{\text{SE}_{\log(\text{IRR}_A)}^2 + \text{SE}_{\log(\text{IRR}_B)}^2}$$

$$\log(\text{IRR}) \pm 1,96 \times \text{SE}_{\log(\text{IRR})}$$

3. Wyniki wyszukiwania badań klinicznych

3.1. Wyniki przeszukania baz informacji medycznej

W ramach **etapu I** przeglądu baz informacji medycznej przeprowadzonego 15.07.2024 r. zidentyfikowano łącznie 1112 rekordów, z czego 49 zakwalifikowano na podstawie skringingu tytułów i abstraktów do analizy w oparciu o pełne teksty (Rysunek 1). Ostatecznie, na drodze analizy pełnych tekstów oraz doszukania źródeł dodatkowych, zidentyfikowano 7 przeglądów systematycznych, które spełniły kryteria włączenia do etapu I.

Na podstawie włączonych do analizy opracowań wtórnych w etapie I zidentyfikowano 2 badania pierwotne (3 publikacje) dla ocenianej interwencji i komparatora (Rysunek 2). Dodatkowe przeszukanie przeprowadzone w ramach **etapu II** (doszukanie aktualizacyjne do przeglądu Ricco 2024 [4], obejmujące okres 31.03-15.07.2024r.) pozwoliło zidentyfikować dodatkowe materiały (w tym prezentacje i raporty) dla wspomnianych 2 badań (łącznie 14 prac) oraz 2 opracowania danych z rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD).

Ponieważ w żadnym ze zidentyfikowanych w etapie I przeglądów, nie poszukiwano badań RWD, przeprowadzono własne doszukanie tego typu opracowań (**etap III**, Rysunek 3). Z początkowo zidentyfikowanych 518 rekordów, do analizy w oparciu o publikacje pełnotekstowe włączono 17 publikacji, z których żadna ostatecznie nie spełniła kryteriów włączenia do analizy. Przeprowadzone przeszukanie źródeł dodatkowych pozwoliło natomiast zidentyfikować 2 prezentacje przedstawiające nieopublikowane dotąd analizy RWD, które spełniły kryteria włączenia do niniejszej analizy.

Ostatecznie, przeprowadzony w 3 etapach przegląd systematyczny pozwolił zidentyfikować 6 opracowań wtórnych, 2 badania RCT (14 publikacji) oraz 4 źródła danych z rzeczywistej praktyki (7 badań) (Tabela 5).

Dodatkowo, w przeprowadzonych przeszukianiach aktualizacyjnych (data ostatniego przeszukania: 22.10.2024) zidentyfikowano:

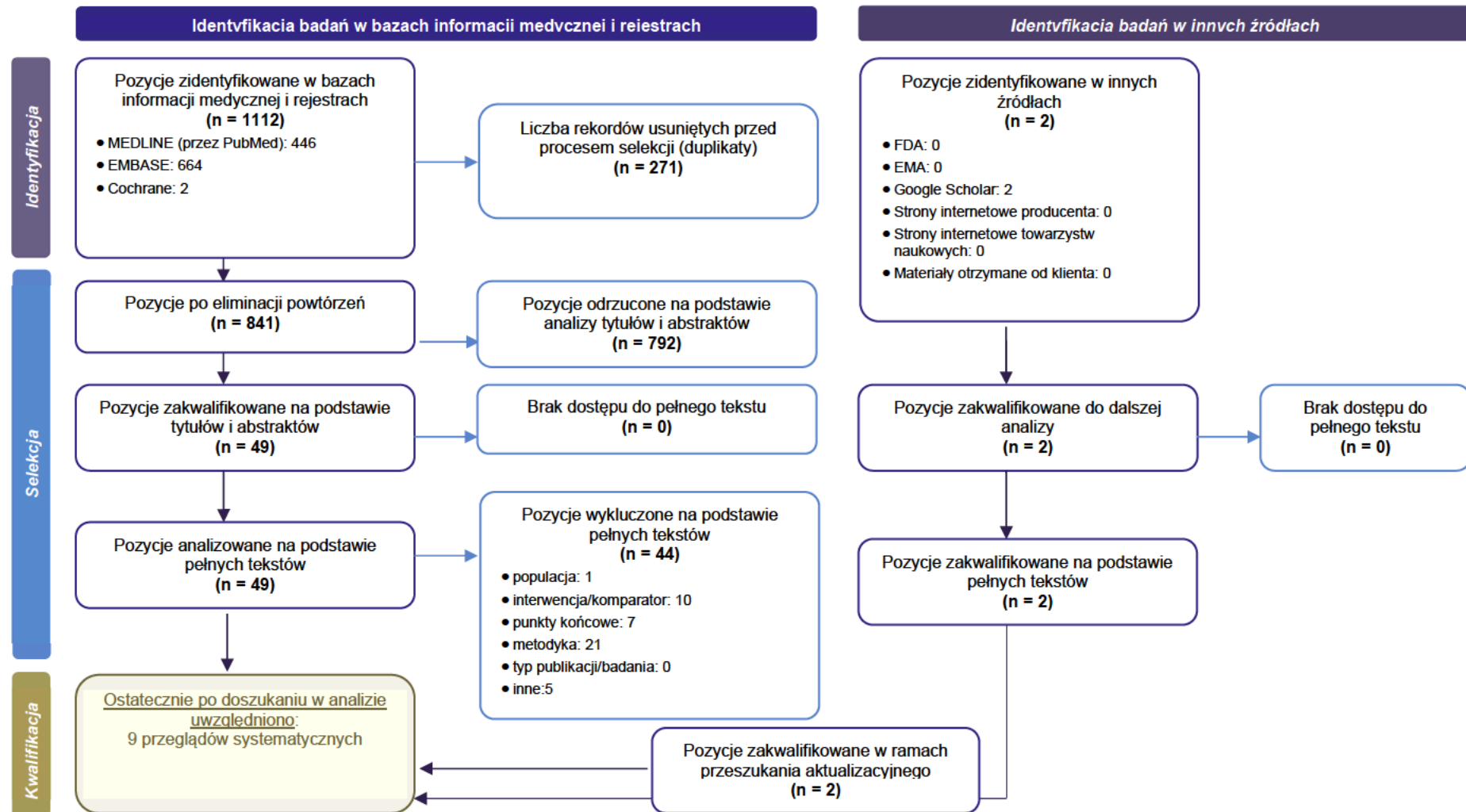
- 1 publikację dodatkową do badania RCT (RENOIR),
- 1 publikację dodatkową do badania RWD (VISION),
- 2 przeglądy systematyczne,

które spełniły kryteria włączenia do analizy.

Po zamknięciu analiz zostały udostępnione wyniki końcowe badania klinicznego przedmiotowej interwencji (3. sezon RSV) [10]. W związku z wysoką wartością przedstawionych danych podjęto decyzję o uzupełnieniu analiz w tym zakresie. Przedstawione wyniki oczekują na publikację (stan na: 03.12.2024 r.).

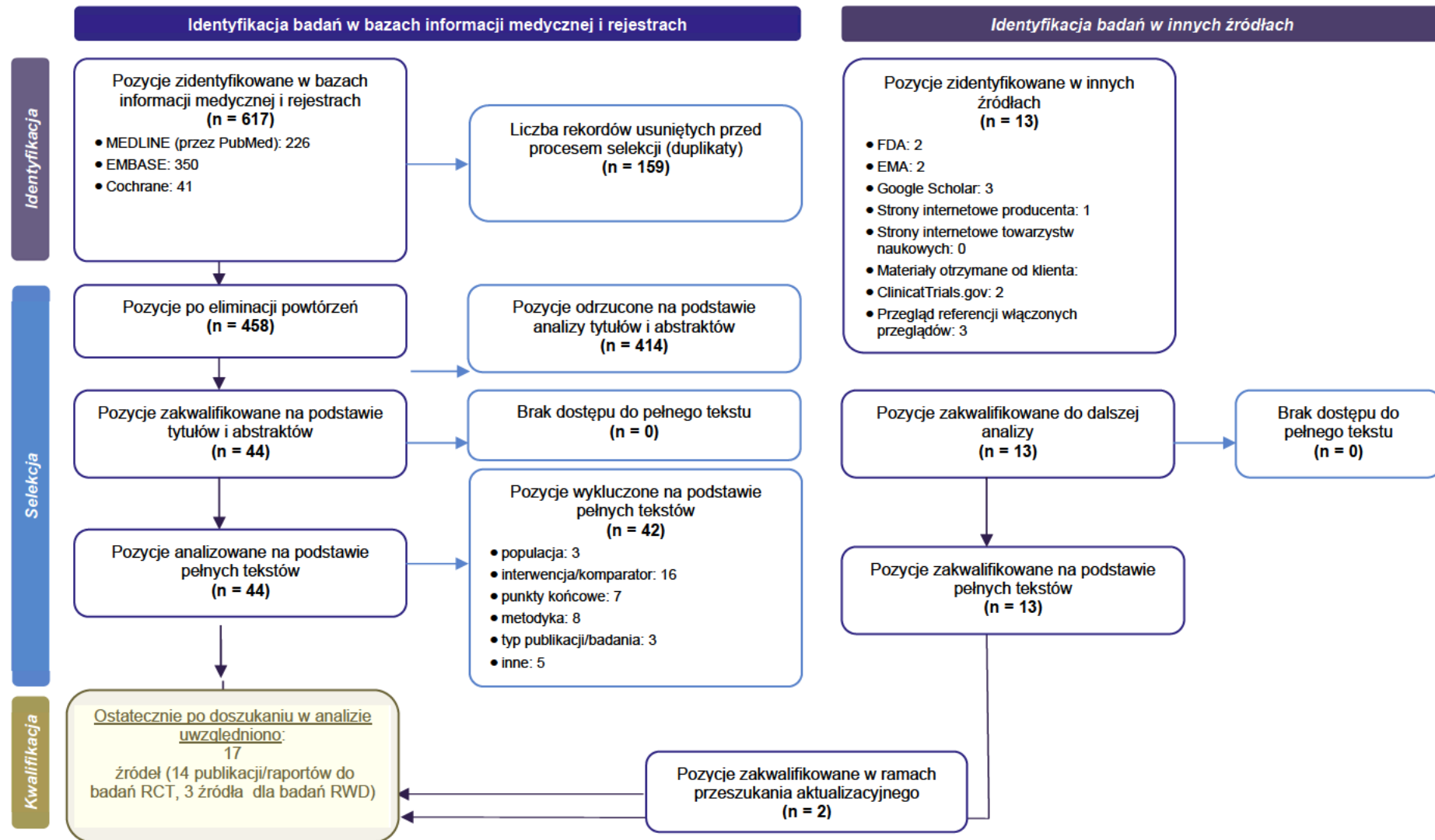
Dodatkowo, wychodząc naprzeciw oczekiwaniom AOTMiT przedstawionych w piśmie nr OT.423.0.1.2025.11.KO dotyczącym minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy dołączone do wniosku refundacyjnego, uzupełniono analizę kliniczną o wyniki przedstawione w publikacji Domnich 2025 opublikowanej po dacie złożenia wniosku. Publikacja ta wprawdzie nie spełnia kryteriów włączenia do przeprowadzonego przeglądu systematycznego, z uwagi na brak ocenianych punktów końcowych, jednak dostarcza istotnych informacji na temat charakterystyki pacjentów poddawanych szczepieniom ochronnym z zastosowaniem Arexvy®. Z tego względu zdecydowano się na jej uwzględnienie w ramach analizy uzupełniającej (Aneks A.4).

Rysunek 1.
Schemat PRISMA dla przeszukania w kierunku przeglądów systematycznych (etap I)



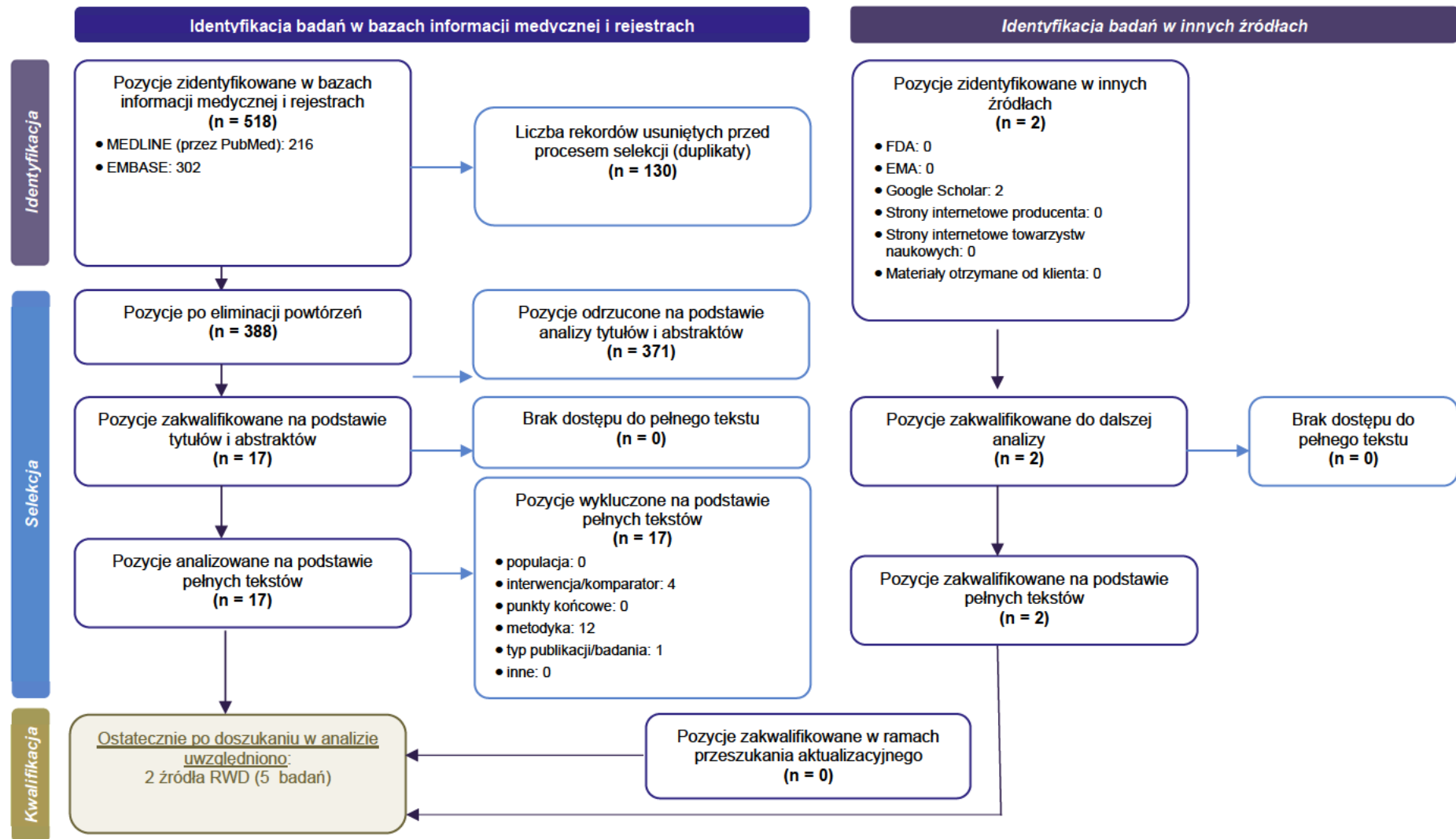
Ostatnie przeszukanie aktualizacyjne zostało przeprowadzone 22.10.2024 r.

Rysunek 2.
Schemat PRISMA dla przeszukania w kierunku badań pierwotnych (doszukiwanie aktualizacyjne do przeglądu Ricco 2024; etap II)



Ostatnie przeszukiwanie aktualizacyjne zostało przeprowadzone 22.10.2024 r.

Rysunek 3.
Schemat PRISMA dla przeszukania w kierunku badań z rzeczywistej praktyki klinicznej (etap III)



Nie uwzględniono publikacji Domnich 2025, która nie spełnia kryteriów włączenia do analizy, jednak została uwzględniona w analizie uzupełniającej (patrz Aneks A.3.) w odpowiedzi na prośbę AOTMiT (OT.423.0.1.2025.11.KO).

Tabela 5.
Badania eksperymentalne spełniające kryteria włączenia do analizy

Lp.	Akronim badania	Metodyka badania	Publikacja	Typ publikacji	Ref.
RSVPreF3 OA (Arexvy®, GSK) vs PLC					
1.	AReSVi-006 (NCT04886596)	Badanie RCT, podwójnie zaślepione	Papi 2023	Publikacja główna badania AReSVi-006	[11]
			Ison 2023	Publikacja dodatkowa – analiza z uwzględnieniem dłuższego okresu obserwacji (2. sezon RSV)	[12]
			Feldman 2023	Publikacja dodatkowa – analiza w podgrupach wysokiego ryzyka	[13]
			Curran 2024	Publikacja dodatkowa – analiza PROs	[14]
			Raport EMA	CHMP assessment report dla Arexvy®	[15]
			Raport FDA	Raport FDA (Clinical Review) dla Arexvy®	[16]
			Raport NCT	Raport NCT badania AReSVi-006	[17]
			Dodano po dacie złożenia analiz:		
			Ison 2024	Materiały konferencyjne (poster) – analiza z uwzględnieniem całego okresu obserwacji (3 sezony RSV)	[18]
			Ison 2024	Publikacja dodatkowa – analiza z uwzględnieniem całego okresu obserwacji (3. sezony RSV) – oczekuje na opublikowanie	[10]
RSVPreF (Abrysvo®, Pfizer) vs PLC					
2.	RENOIR (NCT05035212)	Badanie RCT, podwójnie zaślepione	Walsh 2023	Publikacja główna badania RENOIR	[14]
			Walsh 2023a	Publikacja dodatkowa – dodatkowa analiza post-hoc dla punktów końcowych związanych z interwencjami medycznymi z powodu RSV	[20]
			Munjal 2024	Publikacja dodatkowe – prezentacja CDC/ACIP – analiza z uwzględnieniem dłuższego okresu obserwacji (2. Sezon RSV)	[21]
			Pfizer 2024	Notka prasowa – analiza z uwzględnieniem dłuższego okresu obserwacji (2. Sezon RSV)	[22]
			Walsh 2024	List do edytora – analiza z uwzględnieniem dłuższego okresu obserwacji (2. Sezon RSV)	[23]
			Raport EMA	CHMP assessment report dla Abrysvo®	[24]
			Raport FDA	Raport FDA (Clinical Review) dla Abrysvo®	[25]
			Raport NCT	Raport NCT badania RENOIR	[26]
RSVPreF3 OA (Arexvy®, GSK) vs RSVPreF (Abrysvo®, Pfizer)					
Nie zidentyfikowano					

ACIP – Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ang. Advisory Committee on Immunization Practices); CDC – Centrum Kontroli Zakażeń i ich Zapobiegania (ang. Centers for Disease Control and Prevention).

Tabela 6.
Badania RWD spełniające kryteria włączenia do analizy

Lp.	Akronim badania	Cel badania	Publikacja	Ref.
1.	VISION	Ocena skuteczności rzeczywistej Arexvy® oraz Abrysvo® w zapobieganiu hospitalizacji, wizyt na oddziale ratunkowym i krytycznej chorobie związanych z RSV	Payne 2024 ^a (publikacja pełnotekstowa)	[27]
			Surie 2024 (prezentacja CDC/ACIP)	[28]
2.	IVY	Ocena skuteczności rzeczywistej Arexvy® oraz Abrysvo® w zapobieganiu hospitalizacji związanych z RSV		
3.	VHA	Ocena skuteczności rzeczywistej Arexvy® oraz Abrysvo® w zapobieganiu hospitalizacji i wizyt na oddziale ratunkowym związanych z RSV	Surie 2024 (prezentacja CDC/ACIP)	[28]
4.	Medicare/ESRD	Ocena skuteczności rzeczywistej Arexvy® oraz Abrysvo® w zapobieganiu hospitalizacji związanych z RSV		
5.	KPSC	Ocena skuteczności rzeczywistej Abrysvo® w zapobieganiu hospitalizacji związanych z RSV	Munjal 2024 (prezentacja CDC/ACIP)	[21]
6.	Hause 2024	Ocena bezpieczeństwa Arexvy® oraz Abrysvo® w rzeczywistej praktyce klinicznej	Hause 2024 (publikacja pełnotekstowa)	[29]
7.	Lloyd 2024	Ocena ryzyka wystąpienia zespołu Guillian-Barre u pacjentów zaszczepionych Arexvy® lub Abrysvo®	Lloyd 2024 (prezentacja CDC/ACIP)	[30]
Dodano po dacie złożenia analiz:				
8.	Domnich 2025 ^b	Charakterystyka pacjentów w wieku ≥60 lat, zaszczepionych przeciwko RSV z zastosowaniem szczepionki Arexvy® we Włoszech	Domnich 2025 (publikacja pełnotekstowa)	[31]

ACIP – Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ang. Advisory Committee on Immunization Practices); CDC – Centrum Kontroli Zakażeń i ich Zapobiegania (ang. Centers for Disease Control and Prevention). a) Pozycje zidentyfikowane w ramach przeszukania aktualizacyjnego; b) publikacja nie spełnia kryteriów włączenia do analizy ze względu na brak ocenianych punktów końcowych; uwzględniono w odpowiedzi na prośbę AOTMiT (OT.423.0.1.2025.11.KO).

Tabela 7.
Przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy

Lp.	Akronim	Metodyka	Analizowany obszar	Ref.
1.	Ricco 2024	PS z metaanalizą	Skuteczność szczepionek przeciwko RSV w zapobieganiu chorob dolnych dróg oddechowych u starszych dorosłych	[4]
2.	Pang 2024	PS z metaanalizą	Skuteczność, immunogenność i bezpieczeństwo szczepionek przeciwko RSV	[32]
3.	Zeng 2024	PS z metaanalizą	Skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek przeciwko RSV u niemowląt i starszych dorosłych	[33]
4.	Wroblewski 2024	PS bez metaanalizy	Skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek przeciwko RSV u starszych dorosłych	[34]
5.	Boylan 2024	PS bez metaanalizy	Skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek przeciwko RSV u pacjentów z POChP	[35]
6.	Du 2024	PS bez metaanalizy	Skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek przeciwko RSV u dorosłych	[36]
7.	Sheshadri 2024	PS bez metaanalizy	Skuteczność i bezpieczeństwo szczepionek przeciwko RSV u pacjentów dorosłych, w tym osób z chorobami układu oddechowego	[37]

Lp.	Akronim	Metodyka	Analizowany obszar	Ref.
8.	Wu 2024 ^a	PS z metaanalizą	Skuteczność, immunogenność i bezpieczeństwo szczepionek przeciwko RSV typu podjednostkowego (<i>subunit</i>)	[38]
9.	Moreira 2024 ^a	PS z metaanalizą	Skuteczność szczepionek przeciwko RSV u starszych dorosłych	[39]

PS – przegląd systematyczny, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc. a) pozycje zidentyfikowane w ramach przeszukania aktualizacyjnego.

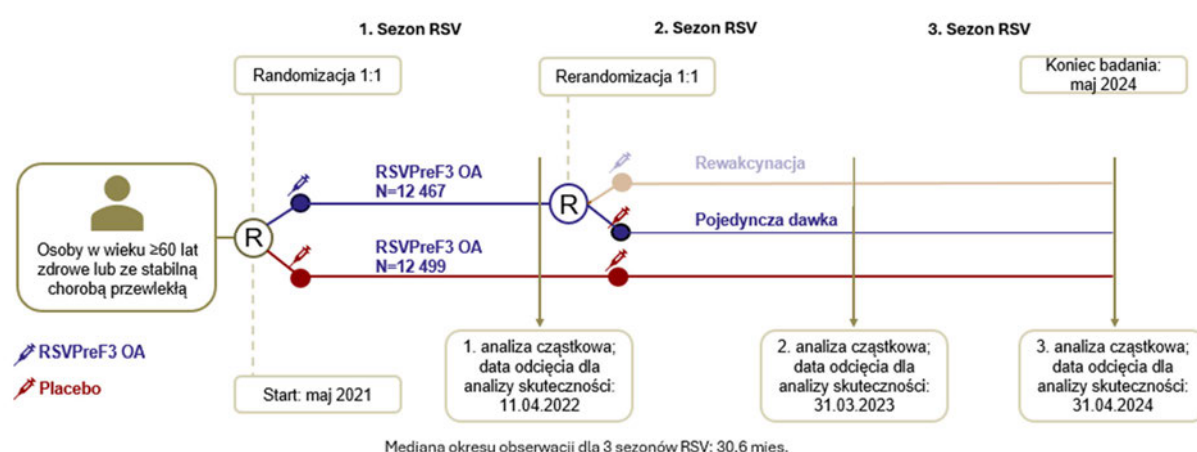
4. Charakterystyka badań włączonych do analizy

4.1. Badania eksperymentalne

4.1.1. AReSVi-006

Badanie **AReSVi-006** (**NCT04886596**; GlaxoSmithKline Biologicals) to wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie 3. fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RSVPreF3 OA (Arexvy®, GSK) w zapobieganiu zakażeniom RSV u pacjentów w wieku ≥ 60 lat (Tabela 8, Tabela 9). Projekt badania przewidywał ocenę skuteczności RSVPreF3 OA podawanej w 1 dawce, a w kolejnych etapach, po ponownej randomizacji, także skuteczności 2. i 3. dawki preparatu (nie uwzględniono w analizie ze względu na niezgodność z kryteriami włączenia) (Rysunek 4). Okres obserwacji wynosił 3 sezony RSV; aktualnie dostępne są wyniki przewidzianych w protokole analiz cząstkowych z datą odcięcia dla analizy skuteczności 11.04.2022 (analiza dla 1. sezonu RSV na półkuli północnej) oraz 31.03.2023 (analiza dla 2. sezonu RSV na półkuli północnej), a także udostępnione wyniki końcowe dla 3. sezonu RSV z datą odcięcia 30.04.2024 (mediana okresu obserwacji: 30,6 mies.).

Rysunek 4.
Uproszczony schemat badania AReSVi-006 [11]



Pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej pojedynczą dawkę RSVPreF3 OA lub PLC w iniekcji podanej do mięśnia naramiennego ręki niedominującej. Grupę badaną przed 2. sezonem ponownie zrandomizowano do ramion otrzymujących drugą dawkę RSVPreF3 OA lub PLC. Po analizie wyników

2. sezonu RSV protokół zmieniono i zrezygnowano z dawki przed 3. sezonem RSV. W przypadku niewielkiej części pacjentów wizyta przed sezonem 3. miała miejsce przed zatwierdzeniem tych zmian, w związku z czym otrzymali oni dawkę interwencji. W niniejszej analizie uwzględniono pacjentów, którzy otrzymali jedną dawkę RSVPreF3 OA oraz PLC w kolejnych sezonach lub otrzymujących wyłącznie PLC.

Pierwszorzędowym celem badania było wykazanie skuteczności RSVPreF3 OA względem PLC w prewencji LRTD o potwierdzonej etiologii RSV w czasie 1. sezonu RSV. Ponadto, w badaniu oceniano skuteczność szczepienia w prewencji ciężkiej LRTD lub ARI o potwierdzonej etiologii RSV, a także w prewencji hospitalizacji z powodu RSV. Analizę skuteczności przeprowadzono w populacji *modified exposed set*, w której uwzględniono wszystkich pacjentów, którzy otrzymali dawkę interwencji lub PLC, z wykluczeniem pacjentów, u których wystąpiło ARI o potwierdzonej etiologii RSV do 15. dnia po zaszczepieniu. Ocenie poddano także profil bezpieczeństwa leku. Analiza bezpieczeństwa obejmowała ocenę reaktywności w pierwszych 4 dniach po zaszczepieniu u wybranych pacjentów kohorty *solicited set*, a także częstość występowania AE w ciągu 30. dni od zaszczepienia oraz SAE w ciągu 6 mies. od zaszczepienia, u wszystkich pacjentów, którym podano RSVPreF3 OA lub PLC (*exposed set*).

Populację badania stanowiły osoby w wieku ≥ 60 lat, nieszczepione w przeszłości przeciwko RSV, uznane jako zdrowe lub ze stabilną chorobą przewlekłą, w tym pacjenci z przewlekłymi chorobami płuc, serca, nerek, wątroby lub cukrzycą. Z badania wykluczano pacjentów z obniżoną odpornością związaną bezpośrednio z chorobą lub wynikającą z przyjmowanego leczenia. Randomizacji poddano łącznie 25 040 pacjentów, z czego w ocenie skuteczności uwzględniono ostatecznie 24 960 pacjentów (12 466 w grupie RSVPreF3 OA, 12 494 w grupie PLC). Zarówno utrata z badania, jak i charakterystyka wyjściowa pacjentów, były zrównoważone między ramionami badania.

4.1.2. RENOIR

Badanie **RENOIR** (NCT05035212, Pfizer) to wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie 3. fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 1 dawki RSVPreF (Abrysvo®, Pfizer) w zapobieganiu zakażeniom RSV u pacjentów w wieku ≥ 60 lat (Tabela 8, Tabela 9). Aktualnie (stan na 24.10.2024), dostępne są wyniki badania dla okresu obejmującego 2 pierwsze sezony RSV.

Głównym celem badania była ocena skuteczności RSVPreF3 względem PLC w zapobieganiu LRTD o potwierdzonej etiologii RSV w pierwszym sezonie RSV. W ramach badania oceniano także skuteczność interwencji w zapobieganiu ARI o potwierdzonej etiologii RSV oraz hospitalizacji z powodu RSV. Analizę skuteczności prowadzono w populacji pacjentów, którzy otrzymali oceniany preparat lub PLC zgodnie z randomizacją, w przypadku których nie zgłoszono istotnych naruszeń protokołu. Dodatkowo, w badaniu przeprowadzono ocenę profilu bezpieczeństwa z uwzględnieniem wszystkich pacjentów, którzy otrzymali dowolną interwencję w ramach badania.

Kryteria włączenia do badania spełniały osoby w wieku ≥ 60 lat, uznane jako zdrowe lub ze stabilną chorobą przewlekłą, w tym pacjenci z przewlekłymi chorobami płuc, serca, nerek, wątroby lub cukrzycą. Podobnie jak w badaniu AReSVi-006, w badaniu RENOIR wykluczano pacjentów z obniżoną odpornością w związku z chorobą lub przyjmowanym leczeniem. Randomizacji poddano łącznie 34 284 pacjentów (data odcięcia 14.07.2022), z czego do oceny skuteczności w ramach pierwszej analizy cząstkowej włączono 32 614 pacjentów (16 306 do grupy RSVPreF oraz 16 308 do grupy PLC). Dodatkowo, dla wybranych punktów końcowych autorzy badania przedstawili wyniki analizy uzupełniającej z inną datą odcięcia – EOS1 (ang. *end of the first season 1.*), w której uwzględniono dane zebrane do wizyty 4. rozpoczynającej 2. sezon RSV lub do 365. dnia obserwacji (N = 36 134). Zarówno utrata z badania, jak i charakterystyka wyjściowa pacjentów, były zrównoważone między ramionami badania.

Szczegółową charakterystykę badań wraz z oceną wiarygodności przedstawiono w Aneks D.

Tabela 8.
Skrócona charakterystyka badań RCT

Badanie	AReSVi-006 (NCT04886596)	RENOIR (NCT05035212)		
Metodyka				
Typ badania	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie fazy III (typ wg AOTMiT: IIA)	Randomizowane, podwójnie zaślepione badanie fazy III (typ wg AOTMiT: IIA)		
Schemat badania	RSVPreF3 OA (1 dawka) vs PLC	RSVPreF (1 dawka) vs PLC		
Populacja badana	Wiek ≥60; pacjenci zdrowi lub ze stabilną chorobą przewlekłą, z wykluczeniem pacjentów immunoniekompetentnych	Wiek ≥60; pacjenci zdrowi lub ze stabilną chorobą przewlekłą, z wykluczeniem pacjentów immunoniekompetentnych		
I-rzędowy punkt końcowy (testowana hipoteza)	LRTD o etiologii RSV potwierdzone testem RT-PCR (<i>superiority</i>)	LRTD o etiologii RSV potwierdzone testem RT-PCR (<i>superiority</i>)		
Okres obserwacji	Badanie zakończone, 3 sezony RSV	Badanie w toku, dostępne wyniki dla 2 sezonów RSV		
Data odcięcia dla I-rzędowego punktu końcowego	11.04.2022	14.07.2022		
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Belgia, Kanada, Estonia, Finlandia, Niemcy, Włochy, Japonia, Meksyk, Polska, Rosja, Hiszpania, Korea Płd., UK, USA, Australia, Nowa Zelandia, RPA)	Wieloośrodkowe (USA, Japonia, Kanada, Argentyna, Holandia, RPA, Finlandia)		
Sponsor badania	GlaxoSmithKline	Pfizer		
Charakterystyka populacji ^a				
Grupa	RSVPreF3 OA	PLC	RSVPreF	PLC
Liczba pacjentów	12 467	12 499	17 215	17 069
Wiek [lata], średnia [SD]	69,5 (6,5)	69,6 (6,4)	68,3 (6,1)	68,3 (6,2)
Odsetek mężczyzn, (%)	48,0	48,6	51,1	50,4
≥1 czynnik, ogółem	4937 (39,6)	4864 (38,9)	8867 (51,5)	8831 (51,7)

Badanie	AReSVi-006 (NCT04886596)		RENOIR (NCT05035212)	
Czynniki ryzyka szczególnego zainteresowania	≥1 przewlekła choroba krążeniowo-oddechowa	2496 (20,0)	2422 (19,4)	2595 (15,1) 2640 (15,5)
	≥1 choroba endokrynologiczna lub metaboliczna	3200 (25,7)	3236 (25,9)	bd bd

Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneksie D.1. a) charakterystyka pacjentów obejmuje osoby uwzględnione w analizie bezpieczeństwa (*exposed set*).

Tabela 9.

Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w skali Cochrane (RoB2) badań RCT dotyczących szczepień przeciwko RSV włączonych do analizy klinicznej

Badanie	Domena 1	Domena 2	Domena 3	Domena 4	Domena 5	Podsumowanie
AReSVi-006	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie
RENOIR	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie	Niskie

Domena 1 – Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji; Domena 2 – Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji; Domena 3 – Kompletność danych; Domena 4 – Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego; Domena 5 – Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku.

4.1.3. Analiza homogeniczności

W celu określenia możliwości przeprowadzenia porównania pośredniego z dostosowaniem (metoda Büchera) włączone badania scharakteryzowano i przeanalizowano pod kątem homogeniczności w zakresie metodyki, populacji, punktów końcowych (Tabela 10) oraz wyników uzyskanych we wspólnej grupie referencyjnej (Tabela 11).

W ocenie analityków, homogeniczność pomiędzy badaniami była wystarczająca, aby móc uznać przeprowadzenie porównania pośredniego za możliwe i zasadne. Oba badania przeprowadzone były w celu oceny skuteczności szczepień ochronnych w populacji starszych dorosłych (w wieku 60 lat lub starszych) w zapobieganiu 1. epizodu LRDT o etiologii RSV w 1. sezonie RSV po zaszczepieniu (zaplanowane analizy cząstkowe; pierwszorzędowy punkt końcowy), a populacje włączone do badań były podobne pod względem charakterystyki. Definicja uwzględnianych w analizie epizodów LRDT różniła się jednak pomiędzy badaniami, co może wpływać na wiarygodność porównania. W badaniu AReSVi-006 LRDT definiowano jako 1. wystąpienie ≥2 objawów ze strony dolnego układu oddechowego, w tym ≥1 obiektywny objaw (*signs*) lub ≥3 subiektywne objawy (*symptoms*), o etiologii RSV potwierdzonej testem RT-PCR. W badaniu RENOIR natomiast, jako 2 oddzielne punkty końcowe raportowane 1. wystąpienie ARI z ≥2 lub ≥3 objawami zakażenia dolnych dróg oddechowych o etiologii RSV potwierdzonej testem RT-PCR. W porównaniu pośrednim uwzględniono wyniki badania RENOIR dla punktu końcowego: skuteczność w zapobieganiu LRDT o etiologii RSV z ≥2 objawami z dolnego odcinka układu oddechowego, biorąc pod uwagę, iż definicja ta w większym stopniu odpowiada definicji przyjętej w badaniu AReSVi-006. Wskazuje na to między innymi fakt, iż zapadalność na LRDT w grupie PLC z badania AReSVi-006 (IR = 3,58 / 1000 osobo-lat) była bardziej zbliżona do raportowanej w grupie PLC badania RENOIR dla LRDT zdefiniowanej jako wystąpienie ≥2 objawów z dolnego odcinka układu

oddechowego (IR = 5,8 / 1000 osobo-lat), niż w przypadku LRTD zdefiniowanej jako wystąpienie ≥ 3 objawów (IR = 1,52 / 1000 osobo-lat).

Porównanie pośrednie z zastosowaniem metod statystycznych (metoda Büchera) nie było możliwe dla wszystkich ocenianych w badaniu AReSVi-006 punktów końcowych, podgrup pacjentów oraz punktów czasowych ze względu na różnice w raportowaniu pomiędzy badaniami. W pozostałych przypadkach ograniczono się do zestawienia wyników bez dostosowania i analizy statystycznej.

Nie zidentyfikowano istotnych różnic, tj. o potencjalnym wpływie na wiarygodność porównania, w wynikach dla grupy referencyjnej dla analizowanych punktach końcowych.

Tabela 10.

Analiza homogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim

Cecha	AReSVi-006	RENOIR	Zgodność
Metodyka			
Schemat badania (porównanie)	RSVPreF3 OA (Arevvy, GSK) vs PLC	RSVPreF (Abrysvo, Pfizer) vs PLC	✓
Metodyka	RCT podwójnie zaślepienie, faza III, wieloośrodkowe	RCT podwójnie zaślepienie, faza III, wieloośrodkowe	✓
Najważniejsze kryteria włączenia	• Wiek ≥ 60 lat, • Pacjenci zdrowi lub ze stabilną chorobą przewlekłą z wykluczeniem pacjentów z obniżoną odpornością lub stanem immunosupresji wynikającym z choroby lub przyjmowanych leków.	• Wiek ≥ 60 lat, • Pacjenci zdrowi lub ze stabilną chorobą przewlekłą z wykluczeniem pacjentów z obniżoną odpornością lub stanem immunosupresji wynikającym z choroby lub przyjmowanych leków.	✓
Testowana hipoteza	Superiority	Superiority	✓
I-rz. punkt końcowy dla oceny skuteczności	Skuteczność szczepionki (VE) zdefiniowana jako zapobieganie LRTD o etiologii RSV-A i/lub RSV-B potwierdzonej metodą RT-PCR	Skuteczność szczepionki (VE) zdefiniowana jako zapobieganie LRTD o etiologii RSV-A i/lub RSV-B potwierdzonej metodą RT-PCR	✓
Punkt odcięcia (cutoff) dla analizy I-rz. punktu końcowego	11.04.2022	14.07.2022	✓
Rodzaj analizy dla oceny skuteczności	Modified exposed set (wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę interwencji, u których nie zaraportowano ARI o potwierdzonej etiologii RSV w ciągu 15 dni po podaniu dawki szczepionki)	Per-protocol set (wszyscy uczestnicy spełniający kryteria kwalifikacyjne, którzy zostali zaszczepieni zgodnie z protokołem i dla których nie odnotowano istotnych odstępstw od protokołu)	✓
Ryzyko błędu systematycznego (ocena RoB2)	Niskie	Niskie	✓
Populacja			
N	24 966	34 284	-
Wiek, średnia [lat]	69,5	68,3	✓
≥ 1 czynnik podwyższonego ryzyka, %	39,4% ^a	51,6% ^b	✓
Astma, %	9,2%	9,7%	✓

Cecha	AReSVi-006		RENOIR	Zgodność
POChP, %	9,0%		6,1%	✓
Niewydolność serca, %	3,2%		1,8%	✓
Cukrzyca, %	22,9%		19,0%	✓
Choroby wątroby, %	5,4%		1,9%	✓
Choroby nerek, %			2,8%	✓
Punkty końcowe				
LRTD o etiologii RSV	Oceniano (1. / 2. / 1.+2. sezon RSV/ 1.+2.+3. sezon RSV) Def. Pierwsze wystąpienie ≥2 objawów ze strony dolnego układu oddechowego, w tym ≥1 obiektywny objaw (<i>signs</i>) lub ≥3 subiektywne objawy (<i>symptoms</i>), o etiologii RSV potwierdzonej testem RT-PCR	Oceniano (1. / 2. / 1.+2. sezon RSV). Def.: Pierwsze wystąpienie ARI z ≥2 objawami zakażenia dolnych dróg oddechowych, o etiologii RSV potwierdzonej testem RT-PCR. Oceniano dodatkowo: Pierwsze wystąpienie ARI z ≥3 objawami zakażenia dolnych dróg oddechowych, o etiologii RSV potwierdzonej testem RT-PCR (brak odpowiednika w AReSVi-006).	✓	
w zależności od...	...podtypu RSV	Oceniano (1. / 1.+2. sezon RSV/ 1.+2.+3. sezon RSV)	Oceniano (1. / 2. / 1.+2. sezon RSV).	✓
	...grupy wiekowej	Oceniano (1. / 1.+2. sezon RSV/ 1.+2.+3. sezon RSV)	Oceniano (1. / 2. / 1.+2. sezon RSV); dla sezonu 2. dostępne VE bez możliwości obliczenia RR.	✓
	...czynniki ryzyka	Oceniano (1. / 1.+2. sezon RSV/ 1.+2.+3. sezon RSV)	Oceniano (1. / 2. / 1.+2. sezon RSV); dla sezonu 2. dostępne VE bez możliwości obliczenia RR.	✓
Ciężka LRTD	Oceniano (1. / 2. / 1.+2. sezon RSV/ 1.+2.+3. sezon RSV)	Nie raportowano	x	
LRTD wymagająca postępowania medycznego	Oceniano (1.+2. sezon RSV/ 1.+2.+3. sezon RSV)	Oceniano (1. / 2. / 1.+2. sezon RSV)	✓	
Czas trwania epizodu LRTD	Nie raportowano	Oceniano (1. sezon RSV)	x	
ARI	Oceniano (1. / 2. / 1.+2. sezon RSV/ 1.+2.+3. sezon RSV) Def.: Obecność ≥2 objawów przedmiotowych lub podmiotowych ze strony układu oddechowego przez ≥24h lub ≥1 objaw przedmiotowych lub podmiotowych ze strony układu oddechowego wraz z 1 objawem ogólnoustrojowym przez ≥24h, o etiologii RSV potwierdzonej testem RT-PCR	Oceniano (1. / 2. / 1.+2. sezon RSV) Def.: obecność ≥1 nowych lub nasilonych objawów spośród następujących: ból gardła, kaszel, wydzielina z nosa, zatkanie nosa, świszczący oddech, produkcja płwociny, duszność, o etiologii RSV potwierdzonej testem RT-PCR	✓	
w zależności od...	...podtypu RSV	Oceniano (1. sezon RSV)	Oceniano (1. / 2. / 1.+2. sezon RSV).	✓
	...grupy wiekowej	Oceniano (1. sezon RSV)	Oceniano (1. / 2. / 1.+2. sezon RSV); dla sezonu 2. dostępne VE bez możliwości obliczenia RR.	✓
	...czynniki ryzyka	Oceniano (1. sezon RSV)	Oceniano (1. / 2. / 1.+2. sezon RSV); dla sezonu 2. dostępne VE bez możliwości obliczenia RR.	✓
ARI wymagająca postępowania medycznego	Oceniano (1.+2. sezon RSV/ 1.+2.+3. sezon RSV)	Oceniano (1. / 2. / 1.+2. sezon RSV)	✓	

Cecha	ARESVi-006	RENOIR	Zgodność
Czas trwania epizodu ARI	Oceniano (1. sezon RSV)	Oceniano (1. sezon RSV)	✓
Nasilenie objawów wg FLU-PRO	Oceniano (1. sezon RSV)	Nie raportowano	x
PROs Jakość życia wg SF-12	Oceniano (1. sezon RSV)	Nie raportowano	x
Jakość życia wg SEQ-5D	Oceniano (1. sezon RSV)	Nie raportowano	x
AE przewidziane w analizie immunogenności-reaktogenności (solicited) ogółem / 3. stopnia / związane z interwencją	Oceniano (4 dni)	Nie przewidziane w protokole. Wyniki przedstawione w dokumentacji FDA w podziale na miejscowe i ogólnoustrojowe (7 dni)	x
AE ogółem (unsolicited) / 3. stopnia / związane z interwencją	Oceniono (30 dni)	Oceniono (30 dni)	✓
SAE ogółem / związane z interwencją	Oceniono (30 dni)	Oceniono (30 dni)	✓
SAE prowadzące do zgonu ogółem / związane z interwencją	Oceniono (6 mies.)	Oceniono (1 sezon)	✓
pIMD	Oceniono (6 mies.)	Raportowano wystąpienie zdarzeń o charakterze polineuropatii, w tym zespołu Guillaina-Barrégo i zespołu Millera-Fichera (1 sezon)	✓

✓ - homogeniczność w danym obszarze; ✓ - brak homogeniczności nieograniczający w ocenie analityka możliwości przeprowadzenia porównania; x – brak homogeniczności uniemożliwiający przeprowadzenie porównania. pIMD – choroby o możliwym immunologicznym podłożu (ang. *potential immune-mediated disease*).

a) Czynniki ryzyka szczególnego zainteresowania definiowano jako: schorzenia układu krążenia i układu oddechowego (każda przewlekła choroba układu oddechowego lub płuc, w tym: POChP, astma i inne, przewlekła niewydolność serca), oraz schorzenia endokrynologiczne i metaboliczne (cukrzyca typu 1 lub typu 2 oraz zaawansowana choroba wątroby lub nerek), które wiążą się ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej choroby wywołanej wirusem RSV.

b) Stan wysokiego ryzyka wynikający z wystąpienia jednego z następujących schorzeń/stanów: choroby serca (w tym przewlekła niewydolność serca i inne choroby serca), choroby płuc (w tym POChP i inne choroby płuc), astma, cukrzyca, choroba wątroby, choroba nerek, bieżące palenie tytoniu.

Tabela 11.
Wyniki uzyskiwane w grupach referencyjnych (PLC) dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim metodą Büchera

Punkt końcowy	Podgrupa	FU	ARESVi-006	RENOIR
Analiza skuteczności				
LRTD ^a o etiologii RSV	Ogółem	1 sezon RSV	40/12 494 (0,3)	33/16 308 (0,2)
	RSV A	1 sezon RSV	13/12 494 (0,1)	9/16 308 (<0,1)
	RSV B	1 sezon RSV	26/12 494 (0,2)	23/16 308 (0,1)
	60-69 lat	1 sezon RSV	21/6979 (0,3)	19/10 191 (0,2)
	70-79 lat	1 sezon RSV	16/4487 (0,4)	9/5196 (0,2)
	≥80 lat	1 sezon RSV	3/1028 (0,3)	5/921 (0,5)
	Brak czynników ryzyka	1 sezon RSV	22/7633 (0,3)	17/7912 (0,2)
	≥1 czynnik ryzyka ^a	1 sezon RSV	18/4861 (0,4)	16/8396 (0,2)
	≥1 choroba krążeniowo-oddechowa ^b	1 sezon RSV	12/2421 (0,5)	6/2498 (0,2)
ARI o etiologii RSV	Ogółem	1 sezon RSV	95/12 494 (0,8)	58/16 308 (0,4)

Punkt końcowy	Podgrupa	FU	AReSVi-006	RENOIR
	RSV A	1 sezon RSV	32/12 494 (0,3)	12/16 308 (<0,1)
	RSV B	1 sezon RSV	61/12 494 (0,5)	45/16 308 (0,3)
	Brak czynników ryzyka	1 sezon RSV	54/7633 (0,7)	6/7912 (0,1)
	≥1 czynnik ryzyka ^a	1 sezon RSV	41/4861 (0,8)	8/8396 (0,1)
	≥1 choroba krążeniowo-oddechowa ^b	1 sezon RSV	24/2421 (1,0)	4/2498 (0,2)
LRTD o etiologii RSV wymagająca interwencji medycznej	Ogółem	1 sezon RSV	24/12 494 (0,2)	20/16 308 (0,1)
ARI o etiologii RSV wymagająca interwencji medycznej	Ogółem	1 sezon RSV	38/12 494 (0,3)	43/18 076 (0,2)
Analiza bezpieczeństwa				
AE ogółem	Ogółem	30 dni	2229/12 499 (17,8)	1453/17 069 (8,5)
AE związane z interwencją /PLC	Ogółem	1 sezon RSV	731/12 499 (5,8)	163/17 069 (1,0)
SAE	Ogółem	1 sezon / 6 mies.	506/12 499 (4,0)	387/17 069 (2,3)
SAE prowadzące do zgonu	Ogółem	6 mies.	58/12 499 (0,5)	49/17 069 (0,3)
Zespół Guillaina-Barrégo	Ogółem	1 sezon / 6 mies.	0/12 499 (0)	0/17 069 (0,0)

a) Uwzględnione w badaniu AReSVi-006 czynniki ryzyka szczególnego zainteresowania to: choroby układu sercowo-oddechowego (POChP, astma, przewlekłe choroby układu oddechowego lub płuc, przewlekła niewydolność serca) oraz choroby endokrynologiczne lub metaboliczne (cukrzyca typu 1 lub typu 2, zaawansowana choroba wątroby lub nerek).

b) Uwzględnione w badaniu RENOIR czynniki ryzyka szczególnego zainteresowania to: aktualne palenie tytoniu, cukrzyca, choroby płuc (w tym POChP i inne choroby płuc), choroby serca (w tym przewlekła niewydolność serca i inne choroby serca), choroby wątroby, choroby nerek.

c) Uwzględniono wyniki badania AReSVi-006 dla punktu końcowego: pierwszy epizod LRTD (IR = 5,8 / 1000 osobo-lat) oraz wyniki badania RENOIR dla punktu końcowego: pierwszy epizod LRTD zdefiniowanej jako wystąpienie ≥2 objawów (IR = 3,58 / 1000 osobo-lat). Dla punktu końcowego pierwszy epizod LRTD zdefiniowanej jako wystąpienie ≥3 objawów IR = 1,52 / 1000 osobo-lat. Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F.

4.2. Badania obserwacyjne

W ramach przeprowadzonych przeszukań baz informacji medycznej zidentyfikowano łącznie 4 źródła odnoszące się do skuteczności i/lub bezpieczeństwa ocenianej interwencji (RSVPreF3 OA) lub komparatora (RSVPreF) w populacji pacjentów starszych w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (Tabela 12) [21, 28–30]. W materiałach tych przedstawiono łącznie wyniki 7 badań, w tym 5 analiz skuteczności rzeczywistej oraz 2 prac ukierunkowanych na ocenę bezpieczeństwa szczepień ochronnych przeciwko RSV. Publikacja pełnotekstowa dostępna była tylko dla jednego z badań – Hause 2024 [29], w przypadku pozostałych analiz, wyniki zostały zawarte jedynie w prezentacjach Centrum Kontroli Zakażeń i ich Zapobiegania (CDC, ang. *Centers for Disease Control and Prevention*) oraz Amerykańskiego Komitetu Doradczego ds. Szczepień Ochronnych (ang. *Advisory Committee on Immunization Practices*) [21, 28, 30], w związku z czym raportowanie było niepełne.

Uwzględnione w analizie badania miały zróżnicowaną metodykę. W 3 przypadkach (**IVY** [28], **VISION** [27, 28], **KPSC** [21]) przeprowadzono badania kliniczno-kontrolne typu *test-negative*, gdzie pacjentów hospitalizowanych z powodu choroby układu oddechowego podzielono na grupę badaną (*cases*) i kontrolną (*controls*) w zależności od wyniku testu RSV oraz skategoryzowano pod względem statusu zaszczepienia przeciwko RSV w okresie poprzedzającym hospitalizację, a następnie w oparciu o to, określono skuteczność rzeczywistą szczepionek. Z kolei w przypadku analizy **VHA** [28] podjęto próbę przełożenia założeń badania klinicznego do warunków rzeczywistej praktyki klinicznej, prowadząc zagnieżdżone badanie sekwencyjne z dopasowaniem *propensity-score* (symulacja badania klinicznego, ang. *target trial emulation*). Dodatkowo, w ramach przeszukania systematycznego, zidentyfikowano retrospektywne badanie kohortowe oceniające skuteczność rzeczywistą szczepień ochronnych przeciwko RSV w populacji pacjentów w wieku 60 lat lub starszych, ze współwystępowaniem schyłkowej choroby nerek (**Medicare/ESRD** [28]). W pracy **Hause 2024** [29] zaprezentowano wyniki oceny profilu bezpieczeństwa szczepionek zarejestrowanych w prewencji RSV u pacjentów starszych, którą przeprowadzono w oparciu o analizę doniesień z systemu aktywnego nadzoru V-safe (ang. *active surveillance system*) oraz analizę bazy zdarzeń niepożądanych VAERS (ang. *Vaccine Adverse Event Reporting System*). Z kolei w prezentacji **Lloyd 2024**, gdzie skupiono się na wpływie szczepień ochronnych na ryzyko wystąpienia zespołu Guillain-Barrégo, zaprezentowano wyniki dwóch analiz – oceny ryzyka względem spodziewanych korzyści w oparciu o dane dla historycznej grupy kontrolnej (O/E, ang. *observed vs expected analysis*) oraz analizy metodą SCCS (ang. *self-controlled case series*), gdzie włączeni pacjenci sami dla siebie stanowili grupę kontrolną.

We wszystkich uwzględnionych pracach prowadzono analizę skuteczności rzeczywistej i bezpieczeństwa w oparciu o dane pochodzące z amerykańskich baz medycznych, obejmujących sezon RSV 2023/2024, w związku z czym istnieje podejrzenie, że część pacjentów mogła być uwzględniona w więcej niż 1 opracowaniu, dlatego zidentyfikowane badania RWD nie zostały poddane kumulacji ilościowej.

Szczegółową charakterystykę metodologii oraz charakterystykę wyjściową pacjentów uwzględnionych w analizach wraz z oceną jakości w skali NICE lub NOS przedstawiono w Aneks D oraz Aneks E.

Tabela 12.
Skrócona charakterystyka badań RWD

Badanie	Metodyka	Kryteria włączenia	N	Charakterystyka pacjentów	Oceniane PK		Produkt	
					Skut.	Bezp.	Arexvy	Abrysvo
IVY [28] Źródło: prezentacja CDC/ACIP – Surie 2024	Metodyka: Kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative</i> Okres: 01.10.2023-31.03.2024 Lokalizacja: USA / Ocena w skali NOS: 7	Pacjenci ≥60 lat, hospitalizowani z powodu ARI	2978	Wiek: 72 [66; 80] ≥1 czynnik ryzyka: 97,6%	✓	x	✓	✓
VISION [27, 28] Źródło: publikacja pełnotekstowa (Payne 2024)	Metodyka: Kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative</i> Okres: 01.10.2023-31.03.2024 Lokalizacja: USA / Ocena w skali NOS: 7	Pacjenci ≥60 lat, hospitalizowani lub przyjęci na oddział ratunkowy w związku z RLI	36 706	Wiek: 76 [69, 84] ≥1 czynnik ryzyka: 94,2%	✓	x	✓	✓
VHA [28] Źródło: prezentacja CDC/ACIP – Surie 2024	Metodyka: Zagnieżdżone badanie sekwencyjne z dopasowaniem propensity-score Okres: 01.10.2023-31.03.2024 Lokalizacja: USA / Ocena w skali NOS: 9	Pacjenci ≥60 lat, z ≥1 wizytą u lekarza POZ	293 704	Wiek: 76 [72; 80] ≥1 czynnik ryzyka: 94,0%	✓	x	✓	✓
Medicare/ESRD [28] Źródło: prezentacja CDC/ACIP – Surie 2024	Metodyka: Kohortowe, retrospektywne Okres: 01.10.2023-31.03.2024 Lokalizacja: USA / Ocena w skali NOS: 8	Pacjenci ≥60 lat ze schyłkową chorobą nerek ^a	69 279	Wiek: 74 [70; 80] ≥1 czynnik ryzyka: 100%	✓	x	✓	✓
KPSC [21] Źródło: prezentacja CDC/ACIP – Munjal 2024	Metodyka: Kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative</i> Okres: 01.10.2023-31.03.2024 Lokalizacja: USA / Ocena w skali NOS: 7	Pacjenci ≥60 lat, hospitalizowani lub przyjęci na oddział ratunkowy w związku z LRTD	1336	Wiek: bd ≥1 czynnik ryzyka: 93,0%	✓	x	x	✓
Hause 2024 [29] Źródło: publikacja pełnotekstowa	Metodyka: Analiza zgłoszeń AE w bazach V-safe / VAERS Okres: V-safe/VAERS: 03.05.2023 -14.04.2024 Lokalizacja: USA / Ocena w skali NICE: 5	Pacjenci ≥60 lat biorący udział w programie V-safe lub zgłoszeni do bazy VAERS	16 220 (V-safe) / 3 200 (VAERS)	Wiek: V-safe: 70 [60; 94] / VAERS: 72 [60; 102] ≥1 czynnik ryzyka: bd	x	✓	✓	✓
Lloyd 2024 [30] Źródło: prezentacja CDC/ACIP – Lloyd 2024)	Metodyka: analiza O/E / SCCS Okres: do 02.12.2023 / 05.2023-06.04.2024 Lokalizacja: USA / Ocena w skali NOS: 7	Pacjenci w programie Medicare ≥65 lat	2 061 602 ^b (O/E) / 1 328 175 ^b (SCCS)	Wiek: bd ≥1 czynnik ryzyka: bd	x	✓	✓	✓

Wiek pacjentów zaprezentowano jako mediana [IQR]; ACIP – Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ang. Advisory Committee on Immunization Practices); Bezp. – oceniano punkty końcowe dot. bezpieczeństwa; CDC – Centrum Kontroli Zakażeń i ich Zapobiegania (ang. Centers for Disease Control and Prevention); O/E - observed vs expected analysis; RLI – choroba przypominająca zakażenie RSV (ang. RSV-like illness); SCCS - self-controlled case series; Skut. – oceniano punkty końcowe dot. skuteczności; VAERS - Vaccine Adverse Event Reporting System; V-safe – system aktywnego nadzoru; a) zdefiniowana jako ≥1 dializa (z wyłączeniem dializy z powodu ostrego uszkodzenia nerek) w ciągu 90 dni przed datą szczepienia; b) n wyrażone jako ilość dawek szczepionki. Szczegółową charakterystykę oraz ocenę wiarygodności przedstawiono w Aneks D.2 oraz Aneks E.3.

5. Wyniki analizy klinicznej

5.1. Wyniki porównania bezpośredniego RSVPreF3 OA vs PLC

5.1.1. Skuteczność w zapobieganiu LRTD o etiologii RSV

Skuteczność RSVPreF3 OA w zapobieganiu LRTD związanej z RSV u pacjentów starszych dorosłych (w wieku ≥ 60 lat) względem PLC wyniosła w pierwszym sezonie RSV 82,6% (96,95%CI[57,9; 94,1], Tabela 13, Rysunek 5), a jej poziom był porównywalny niezależnie od podtypu wirusa (RSV A/B). W okresie tym zareportowano 7 zdarzeń (pierwszy epizod LRTD związanej z RSV) w grupie zaszczepionej RSVPreF3 OA (IR = 1,0 / 1000 osobo-lat) oraz 40 zdarzeń w grupie PLC (IR = 5,8 / 1000 osobo-lat).

Skuteczność szczepionki w porównaniu do PLC utrzymała się do końca 3. sezonu RSV. W okresie obserwacji obejmującym dwa pierwsze sezony RSV (mediana 17,8 mies.) wyniosła ona 74,5% (96,95%CI[60,0; 84,5]). W badaniu wykazano dodatkowo, że skuteczność RSVPreF3 OA jest nawet wyższa jeśli rozpatrywana jest w kontekście zapobiegania ciężkim epizodom LRTD związanym z RSV i wynosi 94,1% (95%CI[62,4; 99,9]) w pierwszym sezonie oraz 82,7% (95%CI[61,6; 93,4]) w okresie obejmującym dwa sezony RSV (Tabela 14).

Potwierdzono również skuteczność RSVPreF3 OA względem PLC po 1. sezonie w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek, w tym zarówno wśród pacjentów w wieku 60-69 lat (VE [95%CI] = 81,0 [43,6; 95,3]), jak również w grupach starszych tj. w wieku ≥ 65 lat (VE [95%CI] = 82,7 [54,9; 94,8]) oraz w wieku ≥ 70 lat (VE [95%CI] = 84,4 [46,9; 97,0]). Analogiczne korzyści obserwowano także w okresie obejmującym oba sezony RSV (tj. sezon 1+2). W przypadku analizy dla pacjentów w wieku ≥ 80 lat nie osiągnięto istotności statystycznej dla skuteczności szczepionki, co należy tłumaczyć niewystarczającą mocą statystyczną wyniku z powodu zbyt małej liczebności próby.

Szczepionka RSVPreF3 OA wykazuje skuteczność w zapobieganiu LRTD związanej z RSV także w populacji pacjentów szczególnie narażonych, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka RSV, w tym u pacjentów z ≥ 1 chorobą specjalnego zainteresowania, a także z ≥ 1 chorobą krążeniowo-oddechową oraz ≥ 1 chorobą endokrynologiczną lub metaboliczną. We wszystkich tych podgrupach skuteczność RSVPreF3 OA utrzymywała się do końca 2. sezonu RSV.

Analiza pełnego okresu obserwacji wykazała, że skuteczność RSVPreF3 OA w zapobieganiu epizodów LRTD oraz ciężkich epizodów LRTD związanej z RSV utrzymuje się do końca 3. sezonu RSV i w porównaniu do PLC wynosi odpowiednio 62,9% i 67,4% (Tabela 13). Utrzymywanie się działania

ochronnego szczepionki potwierdzono u pacjentów w wieku 60-69 oraz 70-79 lat, a także u osób, u których występują dodatkowe czynniki ryzyka RSV.

Tabela 13.
Skuteczność RSVPreF3 OA w zapobieganiu 1. epizodowi LRTD o etiologii RSV w porównaniu do PLC raportowana w badaniu AReSVi-006 [11–13, 18]

Podgrupa	FU [sezon RSV]	RSVPreF3 OA		PLC		RSVPreF3 OA vs PLC		
		n/N (%)	IR ^d	n/N (%)	IR ^d	VE [95%CI], %	NNV ^e	p
Ogółem	1	7/12 466 (0,1)	1,0	40/12 494 (0,3)	5,8	82,6 [57,9; 94,1] ^{b,f}	209	bd
	2	bd	bd	bd	bd	56,1 [28,2; 74,4] ^a	bd	bd
	1+2	30/12 469 (0,2)	2,0	139/12 498 (1,1)	8,0	74,5 [60,0; 84,5]	167	bd
	1+2+3	48/12 468 (0,4)	2,4	215/12 498 (1,7)	7,9	62,9 [46,7; 74,8] ^a	182	bd
Według podtypu RSV								
RSV A	1	2/12 466 (<0,1)	0,3	13/12 494 ^a (0,1)	1,9	84,6 [32,1; 98,3] ^f	625	bd
	1+2	6/12 469 (<0,1)	0,4	48/12 498 (0,4)	2,8	85,2 [65,4; 94,8]	417	bd
	1+2+3	14/12 468 (0,1)	0,7	80/12 498 (0,6)	2,9	69,8 [42,2; 85,7] ^a	455	bd
RSV B	1	5/12 466 (<0,1)	0,7	26/12 494 ^a (0,2)	3,8	80,9 [49,4; 94,3] ^f	323	bd
	1+2	24/12 469 (0,2)	1,6	90/12 498 (0,7)	5,2	68,5 [50,2; 80,8]	278	bd
	1+2+3	34/12 468 (0,3)	1,7	135/12 498 (1,1)	4,9	58,6 [35,9; 74,1]	313	bd
Według grupy wiekowej								
60-69 r.ż.	1	4/6963 (0,1)	1,0	21/6979 (0,3)	5,5	81,0 [43,6; 95,3] ^f	223	bd
	1+2	17/6963 (0,1)	2,1	74/6981 (0,6)	7,7	72,9 [53,7; 85,0]	179	bd
	1+2+3	28/6962 (0,4)	2,5	117/6987 (1,7)	7,6	60,3 [39,5; 74,8]	197	bd
70-79 r.ż.	1	1/4487 (<0,1)	0,4	16/4487 (0,4)	6,5	93,8 [60,2; 99,9] ^f	164	bd
	1+2	9/4489 (0,1)	1,7	55/4489 (0,4)	8,8	80,7 [60,6; 91,6]	141	bd
	1+2+3	15/4489 (0,3)	2,1	85/4489 (1,9)	8,6	70,6 [48,4; 84,3]	154	bd
≥65 r.ż.	1	5/9258 (0,1)	1,0	29/9325 (0,3)	5,7	82,7 [54,9; 94,8]	213	bd
≥70 r.ż.	1	3/5503 (0,1)	1,0	19/5515 (0,3)	6,3	84,4 [46,9; 97,0] ^f	189	bd
	1+2	13/5506 (0,1)	2,0	65/5517 (0,5)	8,5	76,4 [56,7; 88,1]	154	bd
	1+2+3	20/5506 (0,4)	2,3	98/5517 (1,8)	8,2	66,0 [44,3; 80,2]	170	bd
≥80 r.ż.	1	2/1016 (0,2)	3,6	3/1028 (0,3)	5,4	33,8 [-477,7; 94,5] ^f	556	bd
	1+2	4/1017 (<0,1)	3,5	10/1028 (0,1)	7,2	52,6 [-64,2; 89,2]	271	bd
	1+2+3	5/1017 (0,5)	3,3	13/1028 (1,3)	6,0	36,2 [-94,0; 82,5]	371	bd
Według czynników ryzyka szczególnego zainteresowania ^c								
	1	6/7529 (0,1)	1,5	22/7633 (0,3)	5,3	72,5 [30,0; 90,9] ^f	264	bd

Podgrupa	FU [sezon RSV]	RSVPreF3 OA		PLC		RSVPreF3 OA vs PLC		
		n/N (%)	IR ^d	n/N (%)	IR ^d	VE [95%CI], %	NNV ^e	p
Brak chorób współistniejących	1+2	14/7486 (0,1)	1,6	67/7579 (0,5)	6,4	75,0 [55,1; 87,0]	209	bd
	1+2+3	23/7454 (0,3)	1,9	99/7547 (1,3)	6,0	61,5 [38,6; 76,7]	244	bd
≥1 czynnik ryzyka szczególnego zainteresowania	1	1/4937 (<0,1)	0,4	18/4861 (0,4)	6,6	94,6 [65,9; 99,9] ^f	162	bd
	1+2	16/4983 (0,1)	2,7	72/4919 (0,6)	10,6	74,5 [55,7; 86,1]	127	bd
	1+2+3	25/5014 (0,5)	3,2	116/4951 (2,3)	10,8	64,7 [45,1; 78,1]	132	bd
≥1 choroba krążeniowo-oddechowa ^h	1	1/2496 (<0,1)	0,7	12/2421 (0,5)	8,9	92,1 [46,7; 99,8] ^f	122	bd
	1+2	10/2546 (0,1)	3,3	56/2479 (0,4)	16,4	80,1 [60,6; 91,0]	77	bd
	1+2+3	17/2577 (0,7)	4,2	85/2504 (3,4)	15,8	68,1 [45,7; 82,3]	87	bd
≥1 choroba endokrynologiczna lub metaboliczna ⁱ	1	0/3200 (0,0)	0,0	13/3234 (0,4)	7,2	100 [74,0; 100] ^f	139	bd
	1+2	8/3229 (0,1)	2,1	32/3255 (0,3)	7,1	70,6 [34,8; 88,3]	200	bd
	1+2+3	12/3243 (0,4)	2,3	55/3274 (1,7)	7,7	63,9 [31,4; 82,5]	186	bd
≥2 czynniki ryzyka szczególnego zainteresowania ^j	1	1/2504 (<0,1)	0,7	12/2431 (0,5)	8,8	92,0 [46,1; 99,8] ^f	124	bd

Pogrubiono wartości istotne statystycznie. Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F.

Wyniki analizy śródkresowej (*interim analysis*). Punkt odcięcia dla sezonu 1.: 11.04.2022, dla sezonu 2.: 31.03.2023, dla sezonu 3.: 30.04.2024. Mediana okresu obserwacji: sezon 1: 6,7 mies.; sezon 2: 6,3 mies.; sezon 1+2 17,8 mies.; dane dla 2 sezonów RSV obejmują wyniki raportowane w 1. sezonie RSV po podaniu 1 dawki RSVPreF3 OA lub PLC oraz w 2. sezonie RSV po podaniu 1 dawki RSVPreF3 OA lub 1 bądź 2 dawek PLC. Przeprowadzono analizę istotności różnic pomiędzy analizowanymi podgrupami dla każdego raportowanego okresu obserwacji. P dla interakcji osiągnęło wartość <0,05 dla analizy w warstwach ze względu na wiek (60-69 vs 70-79 vs ≥80 r.ż.) tylko dla 1. sezonu RSV. W pozostałych porównaniach, w tym dla analizy w warstwach ze względu na wiek w sezonach 1+2 lub 1+2+3, interakcja nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej.

a) Dla jednego zdarzenia LRTD w grupie PLC podtyp RSV był nieznany. b) Wyniki LRTD o etiologii RSV w populacji *exposed set*: RSVPreF3 OA: 7/12467, PLC: 43/12499, VE [95% CI] = 83,8 [61,1; 94,5]. c) Uwzględnione w badaniu czynniki ryzyka szczególnego zainteresowania to: choroby układu sercowo-oddechowego (POChP, astma, przewlekłe choroby układu oddechowego lub płuc, przewlekła niewydolność serca) oraz choroby endokrynologiczne lub metaboliczne (cukrzyca typu 1 lub typu 2, zaawansowana choroba wątroby lub nerek). d) Wskaźnik zapadalności wyrażony jako liczba zdarzeń na 1000 osobo-lat. e) Obliczenia własne. f) VE [96,95%]. g) VE [97,5%]. h) Spośród 13 przypadków LRTD o etiologii RSV wśród uczestników z czynnikami ryzyka w obszarze układu sercowo-oddechowego, 13 przypadków LRTD dotyczyło uczestników z przewlekłą chorobą układu oddechowego lub płuc, natomiast 2 przypadki LRTD dotyczyły pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca. i) Spośród 13 przypadków LRTD o etiologii RSV wśród uczestników z czynnikami ryzyka w obszarze chorób endokrynologicznych i metabolicznych, 12 przypadków LRTD dotyczyło pacjentów z cukrzycą. j) Analiza post-hoc.

Rysunek 5.
Skumulowana zapadalność LRTD o etiologii RSV po podaniu 1 dawki RSVPreF3 OA lub PLC [12]

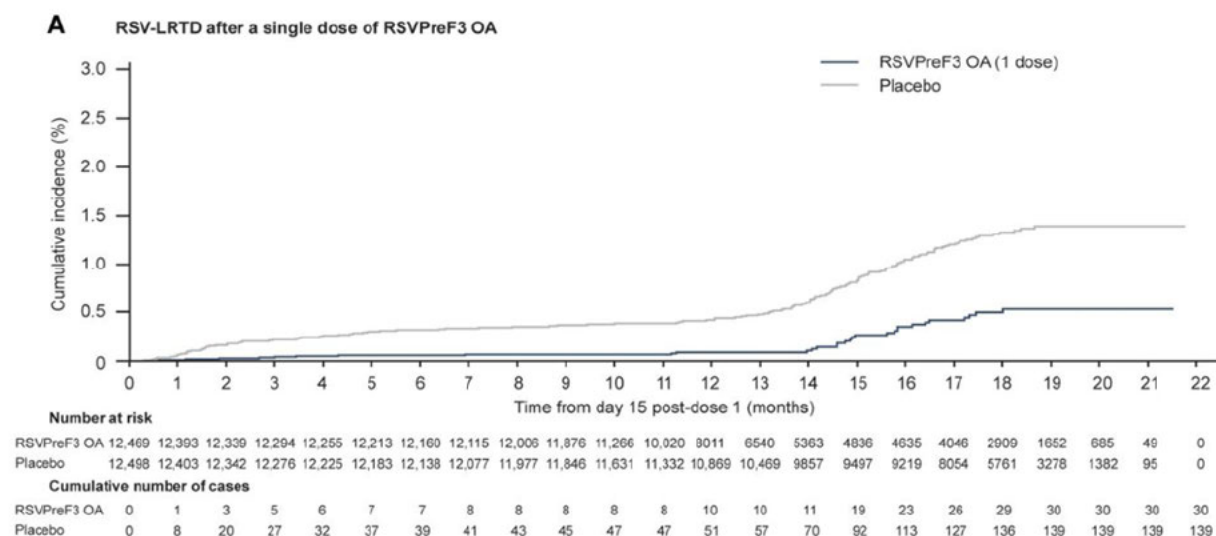


Tabela 14.

Skuteczność RSVPreF3 OA w zapobieganiu 1. epizodowi ciężkiej LRTD o etiologii RSV w porównaniu do PLC raportowana w badaniu AReSVi-006 [11, 12]

Podgrupa	FU [sezon RSV]	RSVPreF3 OA		PLC		RSVPreF3 OA vs PLC		
		n/N (%)	IR ^a	n/N (%)	IR ^a	VE [95%CI], %	NNV ^b	p
Ogółem	1	1/12 466 (<0,1)	0,1	17/12 494 (0,1)	2,5	94,1 [62,4; 99,9]	417	bd
	2	bd	bd	bd	bd	64,2 [6,2; 89,2]	bd	bd
	1+2	7/12 469 (0,1)	0,5	48/12 498 (0,4)	2,8	82,7 [61,6; 93,4]	435	bd
	1+2+3	15/12 468 (0,1)	0,8	75/12 498 (0,5)	2,7	67,4 [42,4; 82,7]	527	bd

Pogrubiono wartości istotne statystycznie. Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F.

Wyniki analizy śródkresowej (*interim analysis*). Punkt odcięcia dla sezonu 1.: 11.04.2022, dla sezonu 2.: 31.03.2023, dla sezonu 3.: 30.04.2024. Mediana okresu obserwacji: sezon 1 6,7 mies.; sezon 2: 6,3 mies.; sezon 1+2 17,8 mies.; dane dla 2 sezonów RSV obejmują wyniki raportowane w 1. sezonie RSV po podaniu 1 dawki RSVPreF3 OA lub PLC oraz w 2. sezonie RSV po podaniu 1 dawki RSVPreF3 OA lub 1 bądź 2 dawek PLC. Ciężką chorobę określono na podstawie jednej z dwóch definicji: na podstawie objawów klinicznych lub oceny badacza (1) lub na podstawie konieczności terapii wspomagającej (2). Wszystkie 18 przypadków ciężkiego LRTD spełniało pierwszą definicję zdarzenia. Dwa z nich zostały potwierdzone przez komisję orzekającą jako spełniające również drugą definicję zdarzenia. Oprócz tego, 2 innych uczestników otrzymało dodatkowe wspomaganie tlenem, ale nie zostali potwierdzeni przez komisję jako spełniający drugą definicję zdarzenia w punkcie odcięcia danych.

a) Wskaźnik zapadalności wyrażony jako liczba zdarzeń na 1000 osobo-lat.

b) Obliczenia własne.

5.1.2. Skuteczność w zapobieganiu ARI o etiologii RSV

W badaniu AReSVi-006 wykazano, że RSVPreF3 OA w porównaniu do PLC jest skuteczna w zapobieganiu ARI związanym z RSV u pacjentów ≥ 60 . r.ż. (VE [95%CI] = 71,7 [56,2; 82,3]; Tabela 15, Rysunek 6). W czasie 1. sezonu RSV, częstość tych zdarzeń była mniejsza w grupie pacjentów zaszczepionych (IR = 3,9 / 1000 osobo-lat) niż w grupie PLC (IR = 13,9 / 1000 osobo-lat), a dodatkowo, średni czas trwania epizodów ARI związanych z RSV był krótszy w grupie otrzymującej RSVPreF3 niż w grupie kontrolnej (12,8 dnia vs 19,8 dnia; MD = 6,2 dnia; Tabela 16), przy czym nie podano informacji o istotności statystycznej różnicy pomiędzy grupami.

Skuteczność RSVPreF3 OA była niezależna od podtypu RSV (RSV A: VE[95%CI] = 71,9 [39,7; 88,2]; RSV B: 70,6 [49,6; 83,7]), a efekt ochronny utrzymał się do końca 2. sezonu RSV (VE [95%CI] = 62,1 [52,1; 70,3]). W podgrupie pacjentów, u których stwierdzono obecność dodatkowych chorób współistniejących skuteczność szczepionki w zapobieganiu ARI była numerycznie wyższa niż w populacji bez czynników ryzyka (81,0% vs 64,4%).

Wyniki analizy 3-letniego okresu obserwacji wskazują, że skuteczność RSVPreF3 OA w zapobieganiu epizodów ARI o etiologii RSV utrzymuje się do końca 3. sezonu RSV i w porównaniu do PLC wynosi 51,1%.

Tabela 15.

Skuteczność RSVPreF3 OA w zapobieganiu 1. epizodowi ARI o etiologii RSV w porównaniu do PLC raportowana w badaniu AReSVi-006 [11–13, 18]

Podgrupa	FU [sezon RSV]	RSVPreF3 OA		PLC		RSVPreF3 OA vs PLC		
		n/N (%)	IR ^f	n/N (%)	IR ^f	VE [95%CI], %	NNV ^g	p
Ogółem	1	27/12 466 (0,2)	3,9	95/12 494 (0,8)	13,9	71,7 [56,2; 82,3]	100	bd

Podgrupa	FU [sezon RSV]	RSVPreF3 OA		PLC		RSVPreF3 OA vs PLC		
		n/N (%)	IR ^f	n/N (%)	IR ^f	VE [95%CI], %	NNV ^g	p
	2	bd	bd	bd	bd	40,6 [19,0; 57,0] ^c	bd	bd
	1+2	94/12 469 (0,8)	6,4	292/12 498 (2,3)	17,0	62,1 [52,1; 70,3]	95	bd
	1+2+3	131/12 468 (1,1)	6,7	428/12 498 (3,4)	15,8	51,1 [40,3; 60,2]	110	bd
Według podtypu RSV								
RSV A	1	9/12 466 (0,1)	1,3	32/12 494 ^a (0,3)	4,7	71,9 [39,7; 88,2]	295	bd
RSV B	1	18/12 466 (0,1)	2,6	61/12 494 ^a (0,5)	8,9	70,6 [49,6; 83,7]	159	bd
Według czynników ryzyka szczególnego zainteresowania^b								
Brak czynników ryzyka	1	19/7529 (0,3)	4,6	54/7633 (0,7)	13,1	64,4 [39,0; 80,1]	118	bd
≥1 czynnik ryzyka szczególnego zainteresowania	1	8/4937 (0,2)	2,9	41/4861 (0,8)	15,2	81,0 [58,9; 92,3]	82	bd
≥1 choroba krążeniowo-oddechowa ^d	1	3/2496 (0,1)	2,1	24/2421 (1,0)	17,8	88,1 [60,9; 97,7]	64	bd
≥1 choroba endokrynologiczna lub metaboliczna ^e	1	6/3200 (0,2)	3,3	29/3234 (0,9)	16,1	79,4 [49,4; 93,0]	79	bd
≥2 czynniki ryzyka	1	3/2504 (0,1)	2,1	24/2431 (1,0)	17,7	88,0 [60,5; 97,7]	65	bd

Pogrubiono wartości istotne statystycznie. Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F.

Wyniki analizy śródkresowej (*interim analysis*). Punkt odcięcia dla sezonu 1.: 11.04.2022, dla sezonu 2.: 31.03.2023, dla sezonu 3.: 30.04.2024. Mediana okresu obserwacji: sezon 1 6,7 mies.; sezon 2: 6,3 mies.; sezon 1+2 17,8 mies.; dane dla 2 sezonów RSV obejmują wyniki raportowane w 1. sezonie RSV po podaniu 1 dawki RSVPreF3 OA lub PLC oraz w 2. sezonie RSV po podaniu 1 dawki RSVPreF3 OA lub 1 bądź 2 dawek PLC. Przeprowadzono analizę istotności różnic pomiędzy analizowanymi podgrupami dla każdego raportowanego okresu obserwacji. Interakcja nie osiągnęła poziomu istotności statystycznej ($\alpha=0,05$) dla żadnego z analizowanych porównań.

a) Dla dwóch zdarzeń ARI w grupie PLC podtyp RSV był nieznan; b) Uwzględnione w badaniu czynniki ryzyka szczególnego zainteresowania to obejmowały choroby układu sercowo-oddechowego (POChP, astma, przewlekłe choroby układu oddechowego lub płuc, przewlekła niewydolność serca) oraz choroby endokrynologiczne lub metaboliczne (cukrzyca typu 1 lub typu 2, zaawansowana choroba wątroby lub nerek; c) VE [97,5%CI]. d) Spośród 27 przypadków ARI o etiologii RSV wśród uczestników z czynnikami ryzyka w obszarze układu sercowo-oddechowego, 24 przypadki dotyczyły uczestników z przewlekłą chorobą układu oddechowego lub płuc, natomiast 5 przypadków dotyczyło pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca; e) Spośród 35 przypadków ARI o etiologii RSV wśród uczestników z czynnikami ryzyka w obszarze chorób endokrynologicznych i metabolicznych, 34 przypadki dotyczyły pacjentów z cukrzycą; f) Wskaźnik zapadalności wyrażony jako liczba zdarzeń na 1000 osobo-lat; g) Obliczenia własne.

Rysunek 6.
Skumulowana zapadalność ARI o etiologii RSV po podaniu 1 dawki RSVPreF3 OA lub PLC [11]

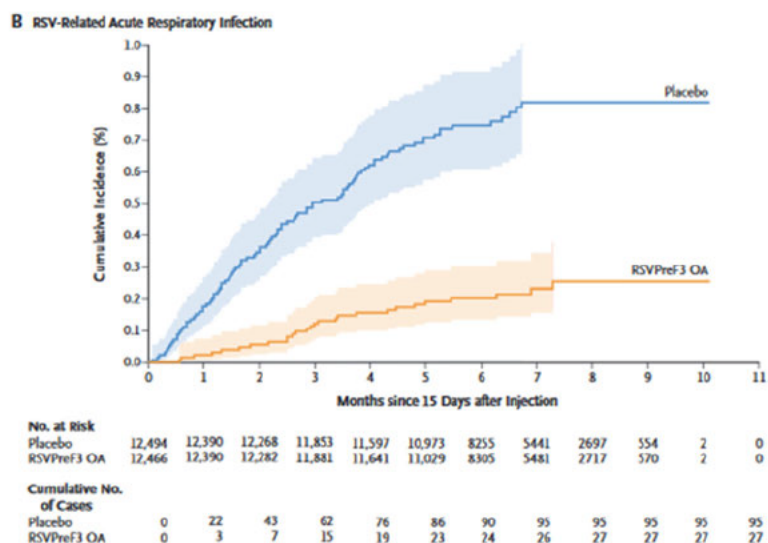


Tabela 16.

Czas trwania epizodu ARI o etiologii RSV u pacjentów zaszczepionych RSVPreF3 OA w porównaniu do PLC raportowany w badaniu AReSVi-006 [14]

Podgrupa	FU	RSVPreF3 OA		PLC		RSVPreF3 OA vs PLC	
		N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95%CI] ^a	p
Ogółem	1 sezon	27	12,8 (bd)	95	19,0 (bd)	6,2 [bd]	bd

Pogrubiono wartości istotne statystycznie; Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F.

a) Obliczenia własne.

5.1.3. Skuteczność w zapobieganiu zakażeń RSV wymagających postępowania medycznego

Wśród 122 epizodów ARI o etiologii RSV raportowanych w 1. sezonie RSV w badaniu AReSVi-006, 46 wymagało interwencji medycznej, tj. wizyty u lekarza podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) lub specjalisty, bądź hospitalizacji. W grupie RSVPreF3 OA zdarzeń tego typu było istotnie mniej ($n = 8$, $IR = 1,2 / 1000$ osobo-lat) niż w grupie PLC ($n = 38$, $IR = 3,5 / 1000$ osobo-lat), co przełożyło się na skuteczność szczepionki na poziomie 79,0% (95%CI[54,3; 91,5; Tabela 17).

Skuteczność RSVPreF3 OA w zapobieganiu LRTD o etiologii RSV wymagających interwencji medycznej w 1. sezonie RSV wyniosła 87,5% (95%CI[58,9; 97,6]). W grupie badanej tylko 3 epizody LRTD wymagały wizyty u lekarza POZ lub specjalisty, bądź hospitalizacji ($IR = 0,4 / 1000$ osobo-lat) w porównaniu do 24 w grupie kontrolnej ($IR = 24 / 1000$ osobo-lat).

Efekt prewencyjny szczepionki w zakresie zdarzeń wymagających interwencji medycznej utrzymał się do końca 2. sezonu RSV. Skuteczność w okresie obejmującym oba sezony wyniosła 73,1% (95%CI[49,4; 86,9]) dla LRTD oraz 52,0% (95%CI[27,3; 69,1]) dla ARI.

Wyniki analizy 3-letniego okresu obserwacji wskazują, że skuteczność RSVPreF3 OA w zapobieganiu epizodów LRTD o etiologii RSV wymagających postępowania medycznego, zarówno w populacji ogólnej, jak i u pacjentów, u których występują czynniki ryzyka RSV, utrzymuje się do końca 3. sezonu RSV i w porównaniu do PLC wynosi odpowiednio 70,2% i 77,0%. W ciągu 3-letniego okresu obserwacji nie zanotowano znaczącej ilości hospitalizacji spowodowanych chorobami układu oddechowego lub komplikacjami z powodu ARI o etiologii RSV zarówno w grupie przyjmującej interwencję (2/12 468 zdarzeń), jak i PLC (4/12 498).

Tabela 17.

Skuteczność RSVPreF3 OA w zapobieganiu zakażeniom RSV wymagającym interwencji medycznej w porównaniu do PLC raportowana w badaniu AReSVi-006 [10, 12–14, 18]

Podgrupa	FU [sezon RSV]	RSVPreF3 OA		PLC		RSVPreF3 OA vs PLC		
		n/N (%)	IR ^a	n/N (%)	IR ^a	VE [95%CI], %	NNV ^b	p
LRTD o etiologii RSV wymagający postępowania medycznego								
Ogółem	1	3/12 466 (<0,1)	0,4	24/12 494 (0,2)	3,5	87,5 [58,9; 97,6]	323	bd
	1+2	12/12 469 (<0,1)	0,8	63/12 498 (0,5)	3,6	73,1 [49,4; 86,9]	358	bd
	1+2+3	18/12 468 (0,1)	0,9	95/12 498 (0,8)	3,5	70,2 [50,1; 83,1]	385	bd
≥1 czynnik ryzyka szczególnego zainteresowania	1	1/4937 (<0,1)	bd	11/4861 (0,2)	bd	91,2 [39,3; 99,8]	bd	bd
	1+2	7/4983 (0,1)	bd	37/4919 (0,8)	bd	73,5 [39,3; 90,1]	bd	bd
	1+2+3	9/5014 (0,2)	1,1	61/4951 (1,2)	5,7	77,0 [53,1; 90,0]	218	bd
ARI o etiologii RSV wymagający postępowania medycznego								
Ogółem	1	8/12 466 (<0,1)	1,2	38/12 494 (0,3)	5,5	79,0 [54,3; 91,5]	233	bd
	1+2	32/12 469 (0,3)	2,2	94/12 498 (0,8)	5,4	52,0 [27,3; 69,1]	313	bd
	1+2+3	38/12 468 (0,3)	bd	142/12 498 (1,1)	bd	58,6 [40,2; 72,0]	bd	bd
≥1 czynnik ryzyka szczególnego zainteresowania	1	2/4937 (<0,1)	bd	18/4861 (0,4)	bd	89,2 [54,9; 98,8]	bd	bd
	1+2	15/4983 (0,3)	bd	53/4919 (1,1)	bd	60,4 [28,2; 79,4]	bd	bd
	1+2+3	17/5014 (0,3)	bd	83/4951 (1,7)	bd	68,5 [46,2; 82,6]	bd	bd

Pogrubiono wartości istotne statystycznie. Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F.

Wyniki analizy śródkresowej (*interim analysis*). Punkt odcięcia dla sezonu 1.: 11.04.2022, dla sezonu 2.: 31.03.2023, dla sezonu 3.: 30.04.2024. Powyższa analiza post-hoc obejmuje dane z sezonu 1 zakażeń RSV pochodzące od uczestników, którzy otrzymali jedną dawkę szczepionki lub PLC, oraz dane z sezonu 2 i 3 od uczestników, którzy otrzymali 1 dawkę szczepionki lub 1 bądź 2 dawki PLC.

a) Wskaźnik zapadalności wyrażony jako liczba zdarzeń na 1000 osobo-lat. b) Obliczenia własne.

Tabela 18.

Skuteczność RSVPreF3 w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu chorób układu oddechowego lub z powodu ARI o etiologii RSV [10]

Podgrupa	FU [sezon RSV]	RSVPreF3 OA		PLC		RSVPreF3 OA vs PLC		
		n/N (%)	IR ^a	n/N (%)	IR ^a	VE [95%CI], %	NNV ^b	p
Hospitalizacje z powodu choroby układu oddechowego								
Ogółem	1+2+3	2/12 468 (0,02)	0,2	4/12 498 (0,03)	0,2	22,1 [-457,7; 93,1]	nd	bd
Hospitalizacje z powodu choroby układu oddechowego lub z powodu komplikacji ARI								
Ogółem	1+2+3	2/12 468 (0,02)	0,2	4/12 498 (0,03)	0,2	22,1 [-457,7; 93,1]	nd	bd

Pogrubiono wartości istotne statystycznie. Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F.

Punkt odcięcia danych: 30.04.2024.

a) Wskaźnik zapadalności wyrażony jako liczba zdarzeń na 1000 osobo-lat. b) Obliczenia własne.

5.1.4. PROs

W badaniu AReSVi-006 ocenie poddano także wpływ RSVPreF3 OA na punkty końcowe zgłaszane przez pacjentów (PROs), w tym na nasilenie objawów ocenione narzędziem FLU-PRO oraz jakość życia (SF-12, EQ-5D) w trakcie trwania epizodu ARI.

Nie wykazano aby zaszczepienie przeciwko RSV wpływało istotnie na ogólny wynik FLU-PRO oraz ocenę jakości życia w skalach SF-12 i EQ-5D w trakcie trwania epizodu ARI (Tabela 19). Jednocześnie jednak odnotowano, iż maksymalne nasilenie objawów z domeny oceny klatki piersiowej osiągało wartości niższe w grupie pacjentów zaszczepionych (mediana [IQR] = 1,07 [0,29; 2,21]) w porównaniu do pacjentów z grupy PLC (mediana [IQR] = 1,86 [1,43; 2,50]); $p = 0,0258$, Tabela 20).

Tabela 19.

Wyniki zgłaszane przez pacjentów (PROs) w trakcie epizodu ARI o etiologii RSV raportowane w badaniu ARESVi-006 [14]

Punkt czasowy	RSVPreF3 OA		PLC		RSVPreF3 OA vs PLC	
	N	LSM (SE)	N	LSM (SE)	LSMD [95%CI]	p
FLU-PRO wynik ogólny						
Baseline	24	0,23 (bd)	76	0,21 (bd)	-0,05 [-0,30; 0,20]	0,6956
W trakcie epizodu	24	0,76 (0,15)	76	0,81 (0,15)		
SF-12 domena funkcjonowania fizycznego ^a						
Baseline	20	74,15 (bd)	69	76,58 (bd)	7,00 [-9,86; 23,85]	0,4125
W trakcie epizodu	20	72,16 (9,99)	69	65,16 (9,80)		
EQ-5D domena użyteczności						
Baseline	19	0,8616 (bd)	69	0,8586 (bd)	0,0786 [-0,0340; 0,1913]	0,1695
W trakcie epizodu	19	0,8896 (0,0719)	69	0,8109 (0,0736)		

Pogrubiono wartości istotne statystycznie. Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F.

Wyższy wynik formularza FLU-PRO wskazuje na wyższy poziom nasilenia objawów. Wyższy wynik formularza SF-12 oraz EQ-5D wskazuje na wyższy poziom funkcjonowania/jakości życia.

a) Raportowano także wyniki dla pozostałych domen skali SF-12, przy czym nie przeprowadzono analizy statystycznej dla porównania między grupami oraz nie podano wartości rozrzutu wyniku, które umożliwiłyby obliczenia własne.

Tabela 20.

Maksymalny wynik w ocenie FLU-PRO w ciągu pierwszych 7 dni od wystąpienia pierwszego epizodu ARI o etiologii RSV raportowany w badaniu ARESVi-006 [14]

Punkt końcowy		FU	RSVPreF3 OA, N=24	PLC, N=76	RSVPreF3 OA vs PLC	
					Różnica ^a	p
Ocena klatki piersiowej	Mediana [IQR]	1 sezon	1,07 [0,29; 2,21]	1,86 [1,43; 2,50]	-0,79 ^b	0,0258
	Średnia (SD)		1,32 (1,02)	1,90 (0,93)	-0,58 (0,95)	-
Ocena górnych dróg oddechowych	Mediana [IQR]	1 sezon	1,59 [0,80; 2,20]	1,40 [1,10; 1,94]	0,19	0,7199
	Średnia (SD)		1,56 (0,88)	1,49 (0,73)	0,07 (0,77)	-

Pogrubiono wartości istotne statystycznie. Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F.

a) Obliczenia własne.

b) Autorzy zaraportowali, że zaobserwowana różnica w medianie maksymalnego wyniku pomiędzy grupami była około trzy razy większa niż szacowany MCID (minimalnie klinicznie istotna różnica, ang. *minimum clinically important differences*), co potwierdza, że różnica między grupami oznacza zarówno klinicznie, jak i statystycznie istotne zmniejszenie nasilenia objawów ze strony dolnych dróg oddechowych. Szczegóły przedstawiono w Aneks F.

5.1.5. Profil bezpieczeństwa

Analiza reaktogenności prowadzona w okresie 4 dni następujących po zaszczepieniu w ograniczonej kohorcie ok. 1800 pacjentów (*solicited set*) wykazała, że u ponad połowy pacjentów, którym podano RSVPreF3 OA (61%), odnotowano wystąpienia tego typu zdarzeń (Tabela 21). Zgłaszane AE miały jednak w większości charakter łagodny do umiarkowanego. Zdarzenia 3. stopnia raportowane były jedynie u ok. 4% pacjentów, a ryzyko ich wystąpienia było porównywalne jak w grupie kontrolnej. Najczęściej zgłaszanymi w tej analizie AE o charakterze miejscowym były: ból w miejscu iniekcji, obrzęk lub rumień, a wśród zdarzeń ogólnoustrojowych: zmęczenie, ból mięśni i/lub głowy (Tabela 22). W kohorcie *solicited set* zdarzenia inne niż te przewidziane jako związane z reaktogennością (*unsolicited AEs*) występowały ze zbliżoną częstością w obu ramionach badania.

W analizie łącznej obejmującej wszystkich pacjentów narażonych (*exposed set*) w 6-miesięcznym okresie obserwacji co najmniej jedno AE wystąpiło u 33% osób w grupie RSVPreF3 OA oraz u 17% osób w grupie PLC (RR [95%CI] = 1,85 [1,77; 1,94], Tabela 21). W grupie badanej wyższe niż w grupie kontrolnej było również ryzyko wystąpienia AE związanych z interwencją (RR [95%CI] = 4,26 [3,94; 4,60]) oraz AE 3. stopnia (RR [95%CI] = 1,56 [1,28; 1,90]). Jednocześnie jednak, ryzyko wystąpienia SAE oraz SAE związanych z interwencją w obu grupach utrzymało się na niskim poziomie. Zgon z powodu SAE odnotowano u ok. 0,5% pacjentów w każdej z grup (RR [95%CI] = 0,85 [0,58; 1,24]), przy czym 3 zdarzenia oceniono jako potencjalnie związane z otrzymaną substancją (tj. RSVPreF3 OA lub PLC), jednak ze względu na zaślepienie danych w momencie analizy wyników brak jest informacji na temat tego, w którym ramieniu zdarzenia te wystąpiły.

Wśród wszystkich pacjentów starszych, zaszczepionych RSVPreF3 OA (*exposed set*), najczęściej raportowano reakcje i ból w miejscu wstrzyknięcia. Nie zaobserwowano aby ryzyko wystąpienia któregośkolwiek SAE było znamienne wyższe u pacjentów zaszczepionych RSVPreF3 OA w porównaniu do osób otrzymujących PLC (Tabela 23). Wyniki te utrzymywały się do końca 3 sezonu RSV. W ciągu całego okresu obserwacji badania nie zanotowano różnic między ilością wystąpienia SAE prowadzących do zgonu w grupie badanej oraz kontrolnej (RR = 0,84 [0,68; 1,05]). Nie zanotowano również różnic w zakresie SAE związanych z interwencją/PLC.

Jako punkty końcowe szczególnego zainteresowania uznano choroby o możliwym immunologicznym podłożu (pIMD, ang. *potential immune-mediated disease*), których ryzyko w grupie badanej oceniono w porównaniu do PLC. Nie wykazano aby szczepienie z zastosowaniem RSVPreF3 OA wpływało na wzrost ryzyka wystąpienia którejkolwiek z analizowanych chorób, w tym zespołu Guillaina-Barrégo, a częstość ich występowania, zarówno w grupie badanej, jak i kontrolnej, była bardzo niska (<0,5%, Tabela 24).

Tabela 21.

Punkty końcowe dot. bezpieczeństwa raportowane w badaniu AReSVi-006 po przyjęciu pierwszej dawki RSVPreF3 OA lub PLC [11]

Punkt końcowy	FU	RSVPreF3 OA	PLC	RSVPreF3 OA vs PLC		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNH/RD [95% CI] ^a	p
Analiza w kohorcie <i>solicited set</i> ^d						
AE przewidziane (<i>solicited</i>)	4 dni	632/879 (71,9)	245/878 (27,9)	2,58 [2,30; 2,89]	NNH = 2 [2; 2]	bd
AE 3. stopnia przewidziane (<i>solicited</i>)	4 dni	36/879 (4,1)	8/878 (0,9)	4,49 [2,10; 9,61]	NNH = 31 [21; 57]	bd
AE nieprzewidziane (<i>unsolicited</i>) ogółem	4 dni	131/879 (14,9)	128/878 (14,6)	1,02 [0,82; 1,28]	RD = 0,003 [-0,030; 0,036]	bd
AE 3. stopnia nieprzewidziane (<i>unsolicited</i>), związane z interwencją/PLC	4 dni	12/879 (1,4)	12/878 (1,4)	0,999 [0,451; 2,211]	RD = -0,00002 [-0,01087; 0,01084]	bd
Analiza w populacji ogółem (<i>Exposed set</i>)						
AE ^c ogółem	30 dni	4117/12 467 (33,0)	2229/12 499 (17,8)	1,85 [1,77; 1,94]	NNH = 6 [6; 7]	bd
AE ^c 3. stopnia	30 dni	246/12 467 (2,0)	158/12 499 (1,3)	1,56 [1,28; 1,90]	NNH = 141 [97; 252]	bd
AE ^c związane z interwencją/PLC	1 sezon	3105/12 467 (24,9)	731/12 499 (5,8)	4,26 [3,94; 4,60]	NNH = 5 [5; 5]	bd
AE ^c 3. stopnia związane z interwencją/PLC	1 sezon	112/12 467 (0,9)	25/12 499 (0,2)	4,49 [2,91; 6,92]	NNH = 143 [113; 194]	bd
SAE	6 mies.	522/12 467 (4,2)	506/12 499 (4,0)	1,03 [0,92; 1,17]	RD = 0,001 [-0,004; 0,006]	bd
SAE związane z interwencją/PLC	1 sezon	10/12 467 (0,1)	7/12 499 (0,1)	1,43 [0,55; 3,76]	RD = 0,0002 [-0,0004; 0,0009]	bd
SAE związane z interwencją/PLC	3 sezony	8/6226 (0,1)	12/12 503 (0,1)	1,34 [0,55; 3,27]	RD = 0,0003 [-0,001; 0,001]	bd
SAE prowadzące do zgonu	6 mies.	49/12 467 (0,4)	58/12 499 (0,5)	0,85 [0,58; 1,24]	RD = -0,001 [-0,002; 0,001]	bd
SAE prowadzące do zgonu	3 sezony	111/6226 (1,8)	265/12 503 (2,1)	0,84 [0,68; 1,05]	RD = -0,003 [-0,008; 0,001]	bd
SAE prowadzące do zgonu związane z interwencją/PLC	1 sezon	3 ^b /12 467	3 ^b /12 467	ND	ND	bd

bd – brak danych, ND – niedostępne; **Pogrubiono** wartości istotne statystycznie. Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F.

a) Obliczenia własne.

b) W punkcie odcięcia danych informacje o zgonach były nadal zaślepię. Liczba zdarzeń odpowiada całkowitej liczbie zgonów w badaniu. Trzy śmiertelne SAE (niewydolność sercowo-płucna, zatorowość płucna i nieznana przyczyna zgonu, każda u jednego uczestnika) zostały uznane przez badaczy za związane z podaniem szczepionki lub PLC.

c) AE inne niż przewidziane jako związane z reaktożnością (*unsolicited*), w tym związane z reaktożnością ale zgłaszane przez pacjentów spoza kohorty *solicited set*.

d) Zdarzenia raportowane w ciągu 4 dni od zaszczepienia w kohorcie *solicited set*. Przewidziane (*solicited*) AE obejmowały zdarzenia potencjalnie związane z reaktożnością. Zdarzenia związane z reaktożnością raportowane poza kohortą *solicited set* zaraportowane zostały w analizie dla populacji *exposed set*.

Tabela 22.

Szczegółowe AE raportowane w badaniu AReSVi-006 po przyjęciu 1 dawki RSVPreF3 OA lub PLC w ramach analizy immunogenności-reaktogenności populacji *solicited set* [11]

Punkt końcowy		RSVPreF3 OA	PLC	RSVPreF3 OA vs PLC		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNH/RD [95% CI] ^a	p
AE związane z miejscem iniekcji	Ból	535/879 (60,9)	81/874 (9,2)	6,57 [5,30; 8,14]	NNH = 1 [1; 2]	bd
	Rumień	66/879 (7,5)	7/874 (0,8)	9,37 [4,33; 20,32]	NNH = 14 [11; 20]	bd
	Obrzęk	48/879 (5,5)	5/874 (0,6)	9,55 [3,82; 23,86]	NNH = 20 [15; 30]	bd
AE ogólnoustrojowe	Zmęczenie	295/879 (33,6)	141/878 (16,1)	2,09 [1,75; 2,50]	NNH = 5 [4; 7]	bd
	Ból mięśni	254/879 (28,9)	72/878 (8,2)	3,52 [2,76; 4,50]	NNH = 4 [4; 5]	bd
	Ból głowy	239/879 (27,2)	111/878 (12,6)	2,15 [1,75; 2,64]	NNH = 6 [5; 9]	bd
	Ból stawów	159/879 (18,1)	56/878 (6,4)	2,84 [2,12; 3,79]	NNH = 8 [6; 11]	bd
	Gorączka ^b	18/879 (2,0)	3/878 (0,3)	5,99 [1,77; 20,27]	NNH = 58 [36; 144]	bd

Pogrubiono wartości istotne statystycznie. Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F.

a) Obliczenia własne.

Tabela 23.

Szczegółowe AE raportowane w badaniu AReSVi-006 po przyjęciu pierwszej 1 dawki RSVPreF3 OA lub PLC w 1. sezonie RSV [15]

Punkt końcowy		RSVPreF3 OA	PLC	RSVPreF3 OA vs PLC		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNH/RD [95% CI] ^a	p
SAE raportowane u ≥0,5% uczestników, FU = 1 sezon RSV						
Zakażenia i infestacje ogółem		107/12 467 (0,9)	115/12 499 (0,9)	0,93 [0,72; 1,21]	RD = -0,001 [-0,003; 0,002]	bd
Zaburzenia serca ogółem		91/12 467 (0,7)	86/12 499 (0,7)	1,06 [0,79; 1,42]	RD = 0,0004 [-0,0017; 0,0025]	bd
Nowotwory ogółem: łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)		65/12 467 (0,5)	58/12 499 (0,5)	1,12 [0,79; 1,60]	RD = 0,001 [-0,001; 0,002]	bd
Zaburzenia układu nerwowego ogółem		60/12 467 (0,5)	65/12 499 (0,5)	0,93 [0,65; 1,31]	RD = -0,0004 [-0,0021; 0,0014]	bd
Urazy, zatrucia i powikłania proceduralne ogółem		60/12 467 (0,5)	61/12 499 (0,5)	0,99 [0,70; 1,41]	RD = -0,0001 [-0,002; 0,002]	bd
SAE raportowane u ≥0,5% uczestników, FU = 3 sezony RSV						
Zaburzenia i stany w miejscu podania ogółem		23/6226 (0,4)	75/12 503 (0,6)	0,62 [0,39; 0,98]	NNT = 434 [231; 3587]	bd
Zaburzenia serca ogółem		25/6226 (0,4)	70/12 503 (0,6)	0,72 [0,45; 1,13]	RD = -0,002 [-0,004; 0,0005]	bd
AE uznane za związane z interwencją (<i>unsolicited</i> ^b) raportowane u ≥0,5% uczestników, FU = 30 dni						
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania		2786/12 467 (22,3)	409/12 499 (3,3)	6,83 [6,17; 7,55]	NNH = 5 [5; 5]	bd
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia		2362/12 467 (18,9)	267/12 499 (2,1)	8,87 [7,83; 10,04]	NNH = 5 [5; 6]	bd

Punkt końcowy	RSVPreF3 OA	PLC	RSVPreF3 OA vs PLC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNH/RD [95% CI] ^a	p
Ból w miejscu wstrzyknięcia	1936/12 467 (15,5)	172/12 499 (1,4)	11,28 [9,67; 13,16]	NNH = 7 [6; 7]	bd
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	449/12 467 (3,6)	27/12 499 (0,2)	16,67 [11,32; 24,57]	NNH = 29 [26; 32]	bd
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	316/12 467 (2,5)	19/12 499 (0,2)	16,67 [10,50; 26,47]	NNH = 41 [37; 47]	bd
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	80/12 467 (0,6)	16/12 499 (0,1)	5,01 [2,93; 8,57]	NNH = 194 [149; 277]	bd
Ciepło w miejscu wstrzyknięcia	78/12 467 (0,6)	5/12 499 (0,0)	15,64 [6,33; 38,62]	NNH = 170 [137; 225]	bd
Ból stawu w miejscu wstrzyknięcia	62/12 467 (0,5)	4/12 499 (0,0)	15,54 [5,66; 42,70]	NNH = 214 [168; 295]	bd
Stany asteniczne	330/12 467 (2,6)	98/12 499 (0,8)	3,38 [2,70; 4,22]	NNH = 53 [45; 64]	bd
Zmęczenie	256/12 467 (2,1)	77/12 499 (0,6)	3,33 [2,59; 4,30]	NNH = 69 [58; 86]	bd
Zaburzenia gorączkowe	189/12 467 (1,5)	21/12 499 (0,2)	9,02 [5,75; 14,15]	NNH = 74 [63; 89]	bd
Gorączka	189/12 467 (1,5)	21/12 499 (0,2)	9,02 [5,75; 14,15]	NNH = 74 [63; 89]	bd
Reakcje w miejscu szczepienia	137/12 467 (1,1)	9/12 499 (0,1)	15,26 [7,78; 29,94]	NNH = 97 [82; 119]	bd
Ból w miejscu szczepienia	106/12 467 (0,9)	4/12 499 (0,0)	26,57 [9,79; 72,07]	NNH = 122 [101; 152]	bd
Ból i dyskomfort NEC	121/12 467 (1,0)	20/12 499 (0,2)	6,07 [3,78; 9,73]	NNH = 123 [100; 160]	bd
Ból	93/12 467 (0,7)	15/12 499 (0,1)	6,22 [3,61; 10,72]	NNH = 159 [126; 215]	bd
Uczucia i wrażenia NEC	114/12 467 (0,9)	25/12 499 (0,2)	4,57 [2,97; 7,04]	NNH = 139 [111; 188]	bd
Dreszcze	73/12 467 (0,6)	19/12 499 (0,2)	3,85 [2,33; 6,38]	NNH = 230 [171; 353]	bd
Reakcje w miejscu podania NEC	60/12 467 (0,5)	6/12 499 (0,0)	10,03 [4,33; 23,20]	NNH = 230 [178; 326]	bd
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	519/12 467 (4,2)	222/12 499 (1,8)	2,34 [2,01; 2,74]	NNH = 41 [35; 50]	bd
Bóle głowy NEC	464/12 467 (3,7)	188/12 499 (1,5)	2,47 [2,09; 2,93]	NNH = 45 [38; 54]	bd
Ból głowy	464/12 467 (3,7)	183/12 499 (1,5)	2,54 [2,15; 3,01]	NNH = 44 [37; 53]	bd
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej ogółem	269/12 467 (2,2)	72/12 499 (0,6)	3,75 [2,89; 4,85]	NNH = 63 [53; 77]	bd
Bóle mięśni	126/12 467 (1,0)	26/12 499 (0,2)	4,86 [3,19; 7,41]	NNH = 124 [100; 163]	bd
Bóle i dyskomfort układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej	71/12 467 (0,6)	28/12 499 (0,2)	2,54 [1,64; 3,93]	NNH = 289 [199; 527]	bd
Objawy i symptomy związane ze stawami	62/12 467 (0,5)	21/12 499 (0,2)	2,96 [1,81; 4,85]	NNH = 303 [211; 536]	bd
Ból stawów	62/12 467 (0,5)	21/12 499 (0,2)	2,96 [1,81; 4,85]	NNH = 303 [211; 536]	bd

Punkt końcowy	RSVPreF3 OA	PLC	RSVPreF3 OA vs PLC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNH/RD [95% CI] ^a	p
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	127/12 467 (1,0)	98/12 499 (0,8)	1,299 [0,999; 1,689]	RD = 0,002346 [0,000002; 0,004691]	bd
Objawy i symptomy górnych dróg oddechowych	84/12 467 (0,7)	69/12 499 (0,6)	1,22 [0,89; 1,68]	RD = 0,001 [-0,001; 0,003]	bd
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem	115/12 467 (0,9)	55/12 499 (0,4)	2,10 [1,52; 2,89]	NNH = 207 [145; 359]	bd
Nudności i wymioty	61/12 467 (0,5)	16/12 499 (0,1)	3,82 [2,21; 6,62]	NNH = 276 [200; 447]	bd
Nudności	55/12 467 (0,4)	15/12 499 (0,1)	3,68 [2,08; 6,50]	NNH = 311 [221; 526]	bd

Pogrubiono wartości istotne statystycznie. NEC – niezakwalifikowane gdzie indziej (ang. *not elsewhere coded*).

a) Obliczenia własne.

b) AE inne niż przewidziane jako związane z reaktywnością (unsolicited)

Tabela 24.

Choroby o możliwym immunologicznym podłożu (pIMD), raportowane w badaniu AReSVi-006 po podaniu RSVPreF3 OA lub PLC [10, 11, 15]

Punkt końcowy	RSVPreF3 OA	PLC	RSVPreF3 OA vs PLC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	p
FU = 6 mies.					
pIMD ogółem	40/12 467 (0,3)	34/12 499 (0,3)	1,18 [0,75; 1,86]	RD = 0,0005 [-0,0009; 0,0018]	bd
pIMD związane z interwencją/PLC	7/12 467 (0,1)	5/12 499 (<0,1)	1,40 [0,45; 4,42]	RD = 0,0002 [-0,0004; 0,0007]	bd
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania ogółem	11/12 467 (0,1)	10/12 499 (0,1)	1,10 [0,47; 2,60]	RD = 0,0001 [-0,0006; 0,0008]	bd
Zaburzenia metabolizmu puryn	11/12 467 (0,1)	10/12 499 (0,1)	1,10 [0,47; 2,60]	RD = 0,00008 [-0,0006; 0,0008]	bd
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej ogółem	10/12 467 (0,1)	5/12 499 (<0,1)	2,01 [0,69; 5,86]	RD = 0,0004 [-0,0002; 0,0010]	bd
Zaburzenia tkanki łącznej NEC	3/12 467 (<0,1)	1/12 499 (<0,1)	3,01 [0,31; 28,91]	RD = 0,0002 [-0,0002; 0,0005]	bd
Artropatie reumatoidalne	2/12 467 (<0,1)	2/12 499 (<0,1)	1,003 [0,141; 7,116]	RD = 0,0000004 [-0,0003136; 0,0003144]	bd
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	5/12 467 (<0,1)	3/12 499 (<0,1)	1,67 [0,40; 6,99]	RD = 0,0002 [-0,0003; 0,0005]	bd
Zaburzenia nerwu czaszkowego twarzowego	4 ^a /12 467	4 ^a /12 499	ND	ND	bd
Zespół Guillaina-Barrégo	0/12 467 ^b (0)	0/12 499 ^b (0)	1,003 [0,020; 50,522]	RD = 0,0000 [-0,0002; 0,0002]	bd
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej ogółem	2/12 467 (<0,1)	4/12 499 (<0,1)	0,50 [0,09; 2,74]	RD = -0,0002 [-0,0005; 0,0002]	bd
Schorzenia łuszczykowe	2/12 467 (<0,1)	3/12 499 (<0,1)	0,67 [0,11; 4,00]	RD = -0,0001 [-0,0004; 0,0003]	bd
Zaburzenia serca ogółem	4 ^a /12 467	4 ^a /12 499	ND	ND	bd

Punkt końcowy	RSVPreF3 OA	PLC	RSVPreF3 OA vs PLC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	p
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem	4 ^a /12 467	4 ^a /12 499	ND	ND	bd
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	3/12 467 (<0,1)	1/12 499 (<0,1)	3,011 [0,31; 28,91]	RD = 0,0002 [-0,0002; 0,0005]	bd
FU = 3 sezony					
pIMD związane z interwencją/PLC	7/6226 (0,1)	9/12 503 (0,1)	1,56 [0,58; 4,19]	RD = 0,0004 [-0,0006; 0,0014]	bd

pIMD – choroby o możliwym immunologicznym podłożu (ang. *potential immune-mediated disease*); NEC – niezakwalifikowane gdzie indziej (ang. *not elsewhere coded*); **Pogrubiono** wartości istotne statystycznie. W tabeli zaprezentowano wszystkie pIMD, które wystąpiły w populacji *exposed set*.

a) W punkcie odcięcia dane zaślepienie. Liczba zdarzeń odpowiada całkowitej liczbie zdarzeń w badaniu.

b) W oparciu o dane przedstawione w raporcie EMA [15]. Wśród wszystkich badań klinicznych dla RSVPreF3 zespół Guillaina-Barrégo rozwinął się u 1 pacjenta badania ADJ-009 (badanie przeprowadzone w celu uzasadnienia wyboru adjuwantu; nie uwzględniono w analizie).

[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]	[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]

Lp.	Imię i nazwisko	Wiek		Data	
		Wiek	Wiek	Data	Data
1	...	...	...	...	...
2	...	...	...	...	...
3	...	...	...	...	...
4	...	...	...	...	...
5	...	...	...	...	...
6	...	...	...	...	...
7	...	...	...	...	...
8	...	...	...	...	...
9	...	...	...	...	...
10	...	...	...	...	...
11	...	...	...	...	...
12	...	...	...	...	...
13	...	...	...	...	...
14	...	...	...	...	...
15	...	...	...	...	...
16	...	...	...	...	...
17	...	...	...	...	...
18	...	...	...	...	...
19	...	...	...	...	...
20	...	...	...	...	...
21	...	...	...	...	...
22	...	...	...	...	...
23	...	...	...	...	...
24	...	...	...	...	...
25	...	...	...	...	...
26	...	...	...	...	...
27	...	...	...	...	...
28	...	...	...	...	...
29	...	...	...	...	...
30	...	...	...	...	...
31	...	...	...	...	...
32	...	...	...	...	...
33	...	...	...	...	...
34	...	...	...	...	...
35	...	...	...	...	...
36	...	...	...	...	...
37	...	...	...	...	...
38	...	...	...	...	...
39	...	...	...	...	...
40	...	...	...	...	...
41	...	...	...	...	...
42	...	...	...	...	...
43	...	...	...	...	...
44	...	...	...	...	...
45	...	...	...	...	...
46	...	...	...	...	...
47	...	...	...	...	...
48	...	...	...	...	...
49	...	...	...	...	...
50	...	...	...	...	...
51	...	...	...	...	...
52	...	...	...	...	...
53	...	...	...	...	...
54	...	...	...	...	...
55	...	...	...	...	...
56	...	...	...	...	...
57	...	...	...	...	...
58	...	...	...	...	...
59	...	...	...	...	...
60	...	...	...	...	...
61	...	...	...	...	...
62	...	...	...	...	...
63	...	...	...	...	...
64	...	...	...	...	...
65	...	...	...	...	...
66	...	...	...	...	...
67	...	...	...	...	...
68	...	...	...	...	...
69	...	...	...	...	...
70	...	...	...	...	...
71	...	...	...	...	...
72	...	...	...	...	...
73	...	...	...	...	...
74	...	...	...	...	...
75	...	...	...	...	...
76	...	...	...	...	...
77	...	...	...	...	...
78	...	...	...	...	...
79	...	...	...	...	...
80	...	...	...	...	...
81	...	...	...	...	...
82	...	...	...	...	...
83	...	...	...	...	...
84	...	...	...	...	...
85	...	...	...	...	...
86	...	...	...	...	...
87	...	...	...	...	...
88	...	...	...	...	...
89	...	...	...	...	...
90	...	...	...	...	...
91	...	...	...	...	...
92	...	...	...	...	...
93	...	...	...	...	...
94	...	...	...	...	...
95	...	...	...	...	...
96	...	...	...	...	...
97	...	...	...	...	...
98	...	...	...	...	...
99	...	...	...	...	...
100	...	...	...	...	...

...

...

...

...

...

[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]	[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]	[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]

5.3. Analiza dowodów z rzeczywistej praktyki klinicznej

5.3.1. Skuteczność rzeczywista

W analizach danych z rzeczywistej praktyki klinicznej pochodzących z amerykańskich baz medycznych (patrz charakterystyka w Rozdz. 4.1.3) wykazano, że szczepionki przeciwko RSV stosowane u pacjentów starszych wykazują skuteczność rzeczywistą w zapobieganiu zakażeniom RSV (na poziomie 77%), w tym epizodom wymagającym hospitalizacji (79-82%) lub wizyt na oddziale ratunkowym (77%, Tabela 33). W ramach zidentyfikowanych badań zaobserwowano także, że szczepionki te wykazują zbliżoną skuteczność rzeczywistą niezależnie od grupy wiekowej – utrzymuje się ona na zbliżonym poziomie także u pacjentów w wieku ≥ 75 lub ≥ 80 lat. Efekt ochronny szczepień przeciwko RSV obserwowano także w szczególnie narażonych podgrupach pacjentów immunoniekompetentnych oraz ze schyłkową niewydolnością nerek (wyniki szczegółowe, dostępne wyłącznie bez rozróżnienia na rodzaj przyjętego preparatu zaprezentowano w Aneks A.3).

Dostępne w ograniczonym stopniu wyniki z rozróżnieniem na zastosowany produkt leczniczy, wskazują, że skuteczność rzeczywista w zapobieganiu infekcjom RSV obu dostępnych na rynku szczepionek jest zbliżona (77%). Analizując wpływ zaszczepienia na częstość hospitalizacji związanych z RSV, zaobserwowano liczbowo wyższą skuteczność rzeczywistą RSVPreF3 OA (83%) w porównaniu do RSVPreF (73%). Skuteczność rzeczywista tych preparatów w zapobieganiu zakażeniom wymagającym wizyty na oddziale ratunkowym wyniosła natomiast odpowiednio 77% i 79%.

Tabela 33.
Skuteczność rzeczywista szczepień przeciwko RSV w populacji starszych dorosłych, raportowana w badaniach RWD

Punkt końcowy	Akronim, N pacjentów	RSVPreF3 OA (Arexvy®, GSK)	RSVPreF (Abrysvo®, Pfizer)	RSVPreF3 OA lub RSVPreF
Udokumentowana infekcja RSV	VHA [28], N = 293 704	77 [64; 85] ^c	77 [70; 82] ^c	77 [71; 81] ^c
	IVY [28], N = 2978	-	-	79 [56; 90] ^{a,b}
Hospitalizacja związana z RSV	VISION [27, 28], N = 36 706	83 [73; 89] ^a	73 [52; 85] ^a	80 [71; 85] ^a
	VHA [28], N = 293 704	-	-	82 [69; 89] ^c
	Medicare [28], N = 69 279	-	-	78 [45; 91] ^d
Wizyty na oddziale ratunkowym związane z RSV	VISION [27, 28], N = 36 706	77 [70; 83] ^a	79 [59; 89] ^a	77 [70; 83] ^a
	VHA [28], N = 293 704	-	-	77 [71; 82] ^c
Hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym z powodu LRTD związanej z RSV	KPSC [21], N = 1336	-	89 [52; 97] ^e	-
Krytyczna choroba związana z RSV (przyjęcie na oddział intensywnej terapii i/lub zgon)	VISION [27, 28], N = 36 706	-	-	81 [52; 92] ^a

N – wszyscy pacjenci uwzględnieni w badaniu; szczegółowe dane przedstawiono w Aneks A.3. Wynik przedstawiono w postaci VE(%) [95%CI], zgodnie z definicją w badaniu, chyba, że zaznaczono inaczej. Szczegółowe wyniki badań RWD, w tym wyniki w zależności od grupy wiekowej

i współwystępowania dodatkowych czynników ryzyka (dostępne dla obu szczepionek łącznie) przedstawiono w Aneks A.3. Definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F. a) zdefiniowane jako: $(1 - aOR) * 100\%$; b) uwzględniono zmienne: wiek, płeć, rasę i przynależność etniczną, ośrodku medycznego, miesiąca kalendarzowego, indeksu chorób współistniejących Charlsona, schorzeń współistniejących, zamieszkania w ośrodku opieki długoterminowej, liczby wizyt ambulatoryjnych lub hospitalizacji w poprzednim roku oraz wskaźnika wrażliwości społecznej; wagi obliczono jako odwrotność prawdopodobieństwa zaszczepienia; tylko wskaźnik wrażliwości społecznej nie został zrównoważony po ważeniu między pacjentami zaszczepionymi i niezaszczepionymi i został uwzględniony jako współzmienna w ostatecznym modelu regresji logistycznej; c) zdefiniowane jako: $(1 - HR) * 100\%$; d) zdefiniowane jako: $(1 - aHR) * 100\%$; e) skorygowano o wiek, płeć, miesiące wizyty, rasę/pochodzenie etniczne, wskaźnik Charlsona, poprzednie wizyty ambulatoryjne, poprzednie wizyty szpitalne, poprzednie wizyty na SOR-ze, POChP, cukrzycę, chorobę nerek i chorobę naczyń obwodowych.

5.3.2. Profil bezpieczeństwa

Analiza danych z rzeczywistej praktyki klinicznej pochodzących z systemu aktywnego nadzoru działającego w Stanach Zjednoczonych (V-safe) potwierdza obserwacje poczynione w ramach badań klinicznych. W pierwszych dniach od zaszczepienia u części pacjentów (27-49%) wystąpiły zdarzenia potencjalnie związane z interwencją, jednak miały one w większości nasilenie łagodne do umiarkowanego, a ciężkie AE (miejscowe lub ogólnoustrojowe) raportowano u niewielkiego odsetka pacjentów (<5%). Tylko w pojedynczych przypadkach (0,3%-0,5%) zgłaszane AE wymagały interwencji medycznej (Tabela 34).

Dane zgromadzone w bazie V-safe wskazują, że najczęściej raportowanymi AE, niezależnie od zastosowanego produktu leczniczego (RSVPreF3 OA, czy RSVPreF), były: ból w miejscu zaszczepienia (18-41%), zmęczenie (13-26%), ból mięśni lub ciała (13-22%) oraz ból głowy (11-19%).

Podobnie, analiza zgłoszeń do systemu VAERS wskazuje, że najczęściej raportowanymi zdarzeniami po zaszczepieniu przeciwko RSV są ból, ból głowy i zmęczenie, a większość zgłoszeń dotyczy zdarzeń o nasileniu łagodnym do umiarkowanego (Tabela 35). Ze względu na charakter bazy (rejestr zgłoszeń AE) na podstawie jej wyników niemożliwe jest jednak wnioskowanie o częstości występowania określonych zdarzeń wśród pacjentów zaszczepionych.

W bazie VAERS zidentyfikowano 37 zgłoszeń wystąpienia zespołu Guillaina-Barrégo – 18 wśród pacjentów zaszczepionych RSVPreF3 OA oraz 19 dla RSVPreF, co, jak raportują autorzy, odpowiada zapadalności na poziomie kolejno 1,8 i 4,4 zdarzeń na 1 mln dawek (Tabela 35).

Wpływ zaszczepienia przeciwko RSV na częstość występowania zespołu Guillaina-Barrégo oceniono dodatkowo w badaniu Lloyd 2024, w ramach którego przeprowadzono analizę danych pochodzących z bazy medycznej (Medicare, USA). W badaniu zaobserwowano, że zapadalność na ten zespół u zaszczepionych pacjentów starszych jest wyższa niż wskaźnik raportowany dla historycznej grupy kontrolnej pacjentów nieszczepionych przeciwko RSV, a zdarzenia raportowane są częściej po zaszczepieniu z zastosowaniem RSVPreF niż RSVPreF3 OA (Tabela 36).

Tabela 34.

Objawy zgłaszane przez pacjentów w wieku ≥60 lat jako potencjalnie związane ze szczepieniem w okresie 7 dni po zaszczepieniu w ramach systemu aktywnego nadzoru V-safe (USA, 03.03.2023-14.04.2024) [29]

Punkt końcowy	RSVPreF3 OA, n/N (%)	RSVPreF, n/N (%)	RSVPreF3 OA lub RSVPreF ^a , n/N (%)
AE zgłoszone jako potencjalnie związane ze szczepieniem			
AE ogółem	3113 / 6402 (48,6)	1058 / 3882 (27,3)	2157 / 5938 (36,3)
AE w miejscu iniekcji ogółem	2808 / 6402 (43,9)	787 / 3882 (20,3)	1846 / 5938 (31,1)
AE w miejscu iniekcji o ciężkim nasileniu	87 / 6402 (1,4)	34 / 3882 (0,9)	80 / 5938 (1,3)
Ból	2641 / 6402 (41,3)	688 / 3882 (17,7)	1697 / 5938 (28,6)
Opuchlizna	737 / 6402 (11,5)	217 / 3882 (5,6)	497 / 5938 (8,4)
Zaczerwienienie	671 / 6402 (10,5)	195 / 3882 (5,0)	478 / 5938 (8,1)
Swędzenie	412 / 6402 (6,4)	162 / 3882 (4,2)	330 / 5938 (5,6)
Opuchlizna lub tkiwość pod pachami	165 / 6402 (2,6)	69 / 3882 (1,8)	84 / 5938 (1,4)
Wysypka	101 / 6402 (1,6)	38 / 3882 (1,0)	86 / 5938 (1,4)
AE ogólnoustrojowe ogółem	2344 / 6402 (36,6)	839 / 3882 (21,6)	1656 / 5938 (27,9)
AE ogólnoustrojowe o ciężkim nasileniu	242 / 6402 (3,8)	86 / 3882 (2,2)	209 / 5938 (3,5)
Zmęczenie	1640 / 6402 (25,6)	515 / 3882 (13,3)	1172 / 5938 (19,7)
Ból mięśni lub ciała	1407 / 6402 (22,0)	484 / 3882 (12,5)	952 / 5938 (16,0)
Ból głowy	1227 / 6402 (19,2)	413 / 3882 (10,6)	820 / 5938 (13,8)
Gorączka ^b	836 / 6402 (13,1)	293 / 3882 (7,5)	636 / 5938 (10,7)
Gorączka o ciężkim nasileniu	0 / 6402 (0)	0 / 3882 (0)	0 / 5938 (0)
Dreszcze	772 / 6402 (12,1)	226 / 3882 (5,8)	493 / 5938 (8,3)
Ból stawów	756 / 6402 (11,8)	255 / 3882 (6,6)	477 / 5938 (8,0)
Nudności	317 / 6402 (5,0)	123 / 3882 (3,2)	249 / 5938 (4,2)
Biegunka	201 / 6402 (3,1)	80 / 3882 (2,1)	172 / 5938 (2,9)
Wysypka	32 / 6402 (0,5)	20 / 3882 (0,5)	30 / 5938 (0,5)
Wymioty	25 / 6402 (0,4)	13 / 3882 (0,3)	36 / 5938 (0,6)
Inne ^c	248 / 6402 (3,9)	98 / 3882 (2,5)	168 / 5938 (2,8)
AE o istotnym wpływie na funkcjonowanie lub wymagające interwencji lekarskiej			
AE o istotnym wpływie na funkcjonowanie lub wymagające interwencji lekarskiej	654 / 6402 (10,2)	239 / 3882 (6,2)	524 / 5938 (8,8)
AE uniemożliwiające wykonywanie codziennych czynności	580 / 6402 (9,1)	205 / 3882 (5,3)	479 / 5938 (8,1)
AE uniemożliwiające wykonywanie pracy lub uczestnictwa w zajęciach szkolnych	119 / 6402 (1,9)	51 / 3882 (1,3)	99 / 5938 (1,7)
AE wymagające opieki medycznej^d	29 / 6402 (0,5)	19 / 3882 (0,5)	20 / 5938 (0,3)
Wizyta w gabinecie lub pilna opieka	14 / 6402 (0,2)	12 / 3882 (0,3)	11 / 5938 (0,2)
Porada telemedyczna	10 / 6402 (0,2)	2 / 3882 (0,1)	3 / 5938 (0,1)
Oddział ratunkowy	2 / 6402 (<0,1)	3 / 3882 (0,1)	7 / 5938 (0,1)

Punkt końcowy	RSVPreF3 OA, n/N (%)	RSVPreF, n/N (%)	RSVPreF3 OA lub RSVPreF ^a , n/N (%)
Hospitalizacja	1 / 6402 (<0,1)	1 / 3882 (<0,1)	2 / 5938 (<0,1)
Inne	8 / 6402 (0,1)	2 / 3882 (0,1)	0 / 5938 (0)

a) pacjenci nie wiedzieli lub nie pamiętali typu szczepionki, którą byli zaszczepieni; b) objaw zgłaszany przez pacjenta, może nie odpowiadać klinicznej definicji gorączki; c) najczęściej zgłaszanymi AE były ból gardła (54), zawroty głowy (38), katar (38), kaszel (27), zawroty głowy po wstaniu (17) i przekrwienie (16); c) w tym: wizyty u lekarza lub w przychodni, telemedycyna, wirtualna opieka zdrowotna lub konsultacja medyczna za pośrednictwem poczty e-mail, wizyta na oddziale ratunkowym, hospitalizacja i inne;

Tabela 35.

Zdarzenia niepożądane raportowane u pacjentów w wieku ≥ 60 lat zaszczepionych przeciwko RSV w systemie VAERS (USA, 03.05.2023-14.04.2024) [29]

Punkt końcowy	RSVPreF3 OA, n/N (%)	RSVPreF, n/N (%)	RSVPreF3 OA lub RSVPreF ^a , n/N (%)
AE (nie SAE)			
Ogółem	2 026 / 2193 (92,5)	821 / 919 (89,1)	72 / 88 (81,8)
Ból stawów	183 / 2193 (9,0)	85 / 919 (10,4)	7 / 88 (9,7)
Rumień	186 / 2193 (9,2)	57 / 919 (6,9)	4 / 88 (5,6)
Zmęczenie	235 / 2193 (11,6)	102 / 919 (12,4)	18 / 88 (25,0)
Gorączka	215 / 2193 (10,6)	83 / 919 (10,1)	9 / 88 (12,5)
Ból głowy	261 / 2193 (12,9)	105 / 919 (12,8)	10 / 88 (13,9)
Rumień w miejscu iniekcji	261 / 2193 (12,9)	66 / 919 (8,0)	2 / 88 (2,8)
Ból w miejscu iniekcji	291 / 2193 (14,4)	72 / 919 (8,8)	7 / 88 (9,7)
Opuchlizna w miejscu iniekcji	187 / 2193 (9,2)	51 / 919 (6,2)	2 / 88 (2,8)
Ból	276 / 2193 (13,6)	85 / 919 (10,4)	12 / 88 (16,7)
Ból kończyny	282 / 2193 (13,9)	94 / 919 (11,4)	8 / 88 (11,1)
SAE^b			
Ogółem	167 / 2193 (7,6)	98 / 919 (10,6)	16 / 88 (18,2)
Reakcja alergiczna ^c	3 ^d	4 ^d	0 ^d
Reakcja anafilaktyczna	1 ^d	1 ^d	0 ^d
Arytmia	4 ^d	1 ^d	1 ^d
Migotanie przedsionków	8 ^d	3 ^d	3 ^d
Zastoinowa niewydolność serca	2 ^d	2 ^d	0 ^d
Duszność lub kaszel	3 ^d	2 ^d	0 ^d
Zapalenie mózgu lub aseptyczne zapalenie opon mózgowych	5 ^d	5 ^d	1 ^d
Zespół Guillaina-Barrégo	18 ^{de}	19 ^{df}	0 ^d
Ból lub reakcja w miejscu iniekcji ^g	4 ^d	0 ^d	0 ^d
Małopłytkowość immunologiczna	5 ^d	6 ^d	0 ^d
Zawał mięśnia sercowego	3 ^d	1 ^d	0 ^d
Zapalenie płuc	5 ^d	3 ^d	1 ^d
Wysypka	1 ^d	2 ^d	1 ^d

Punkt końcowy	RSVPreF3 OA, n/N (%)	RSVPreF, n/N (%)	RSVPreF3 OA lub RSVPreF ³ , n/N (%)
Zakażenie wirusem RSV	3 ^d	2 ^d	0 ^d
Sepsa i/lub bakteriemia	6 ^d	5 ^d	0 ^d
Ból ramienia	7 ^d	1 ^d	3 ^d
Udar lub przemijające niedokrwienie	13 ^d	10 ^d	1 ^d
Omdlenie	6 ^d	1 ^d	0 ^d
Zdarzenie zatorowe-zakrzepowe ^h	7 ^d	4 ^d	2 ^d
Poprzeczne zapalenie rdzenia kręgowego	2 ^d	1 ^d	0 ^d
Inne	2 ^d	2 ^d	0 ^d
Zgonⁱ	22 / 2193 (1,0)	11 / 919 (1,2)	2 / 88 (2,3)

AE – zdarzenie niepożądane (ang. *adverse event*); RSV – syncytialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus*); SAE – poważne zdarzenie niepożądane (ang. *serious adverse event*)

a) pacjenci nie wiedzieli lub nie pamiętali typu szczepionki, którą byli zaszczepieni; b) zdarzenia są klasyfikowane jako SAE, jeśli zgłoszono w nich którykolwiek z następujących zdarzeń: hospitalizacja (216), przedłużenie hospitalizacji (t3), choroba zagrażająca życiu (81), trwała niepełnosprawność (66), wrodzona wada rozwojowa lub wada wrodzona (0) lub zgon (34); c) w tym 2 SAE: obrzęk naczynioruchowy; d) liczba zdarzeń; e) liczba zdarzeń odpowiada zapadalności na poziomie 1,8 zdarzeń na 1 mln dawek; f) liczba zdarzeń odpowiada zapadalności na poziomie 4,4 zdarzeń na 1 mln dawek; g) w tym 1 ropne zapalenie skóry; h) w tym: zatorowość płucna (10), zakrzepica żył głębokich (2) i niedrożność tętnicy siatkówki (1); i) podano następujące przyczyny zgonów: zespół ostrej niewydolności oddechowej, zapalenie oskrzeli i płuc, zdarzenie kardiologiczne, zatrzymanie krążenia i oddechu, erlichioza, zespół Guillaina-Barrégo (2), encefalopatia wątrobowa, niewydolność oddechowa spowodowana niedotlenieniem, wieloogniskowa leukoencefalopatia, niewydolność oddechowa, rabdomioliza, zakażenie wirusem RSV, posocznica, posocznica wtórna do zapalenia płuc, wstrząs septyczny (bakteriemia wywołana przez *Pseudomonas*), zapalenie opon mózgowo-rdzeniowych i mózgu wywołane wirusem ospy wietrznej i półpaśca oraz otępienie naczyniopochodne.

Tabela 36.

Zapadalność na zespół Guillaina-Barrégo wśród pacjentów, którzy otrzymali dawkę, raportowana w badaniu Lloyd 2024 [30]

Metoda analizy	RSVPreF3 OA (Arexvy®, GSK)				RSVPreF (Abrysvo®, Pfizer)			
	n	N dawek	IR ^a	IRR ^b [95%CI]	n	N dawek	IR ^a	IRR [95%CI]
O/E	<11	1 379 335	10,0	2,76 [1,32; 5,07] 2,75 [0,46; 5,04] ^c	13	682 267	25,1	6,94 [3,70; 11,87] 6,91 [1,85; 11,97]^c
SCCS	11 ^d	872 068	3,2 ^e	2,30 [0,39; 13,72]	17	456 107	15,7 ^e	4,48 [0,88; 22,90]

Pogrubiono wyniki istotne statystycznie; O/E – ocena ryzyka względem spodziewanych wartości w oparciu o dane dla historycznej grupy kontrolnej (ang. *observed vs expected analysis*); SCCS – analiza z zastosowaniem metodyki serii przypadków z autokontrolą, gdzie uwzględnieni pacjenci sami dla siebie stanowią grupę kontrolną (ang. *Self-Controlled Case Series*).

a) wskaźnik zapadalności wyrażony jako liczba zdarzeń na 1 mln dawek; b) Oszacowano obserwowane IR i porównano je ze współczynnikami historycznymi (oczekiwanymi), aby uzyskać wskaźniki współczynników zapadalności (IRR) z 95%CI; c) dostosowano pod względem pozytywnej wartości predykcyjnej (PPV, ang. *positive-predictive value*); d) przypadki uwzględnione w analizie SCCS; e) raportowane jako AR (ryzyko przypisywane, ang. *Attributable Risk*) na 1 mln dawek; raportowano również jako AR na 100 tys. osobolat: RSVPreF3 OA: 2,81, RSVPreF: 13,69

Pogrubiono wyniki istotne statystycznie; O/E – ocena ryzyka względem spodziewanych wartości w oparciu o dane dla historycznej grupy kontrolnej (ang. *observed vs expected analysis*); SCCS – analiza z zastosowaniem metodyki serii przypadków z autokontrolą, gdzie uwzględnieni pacjenci sami dla siebie stanowią grupę kontrolną (ang. *Self-Controlled Case Series*).

AR – ryzyko przypisywane (ang. *Attributable Risk*); GBS – zespół Guillaina-Barrégo (ang. *Guillain-Barré syndrome*); IRR – iloraz współczynników zapadalności (ang. *Incidence rate ratio*).

6. Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa poszukiwano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania szczepionek przeciwko RSV opublikowanych na stronach internetowych:

- Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Agencji Rejestracji Leków i Produktów Spożywczych Stanów Zjednoczonych Ameryki (FDA),
- Brytyjskiej Agencji Regulacyjnej ds. Leków i Produktów Medycznych (MHRA),

Na stronach internetowych URPL, EMA, FDA oraz MHRA nie zidentyfikowano alertów i komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Arexvy®.

Produkt leczniczy Abrysvo® w EMA oraz MHRA objęto procedurą dodatkowego monitoringu (oznaczenie symbolem czarnego trójkąta) [24, 40]. W ramach Planu Zarządzania Ryzykiem europejska agencja zaproponowała przeprowadzenie badań porejestracyjnych w celu dodatkowej oceny profilu bezpieczeństwa produktu, z uwzględnieniem ryzyka wystąpienia zespołu Guillaina-Barrégo [41]. Podobnie, w dokumentach rejestracyjnych FDA zidentyfikowano zapis, że z powodu zaraportowania pojedynczych przypadków zespołu Guillaina-Barrégo i zespołu Millera-Fishera w badaniu III fazy (zapadalność wyższa niż przewidywana w populacji ogólnej starszych dorosłych) konieczne jest prowadzenie badań porejestracyjnych w celu oceny związku pomiędzy występowaniem tego typu zdarzeń a szczepieniem [25].

Zidentyfikowane raporty z amerykańskich baz monitorowania zdarzeń niepożądanych (V-safe oraz VAERS), w tym także doniesienia dot. częstości występowania zespołu Guillaina-Barrégo, uwzględniono w analizie dowodów z rzeczywistej praktyki klinicznej (Rozdz. 5.3.2).

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa przeprowadzono dodatkowo analizę zgłoszeń AE do bazy FDA – FAERS (*FDA Adverse Event Reporting System*). Dotychczas, do bazy zgłoszono 3 zdarzenia dla produktu leczniczego Arexvy® oraz 6 dla produktu Abrysvo® [42].

W tabeli poniżej natomiast zaprezentowano dane pozyskane z bazy VigiBase (zarządzanej przez WHO Uppsala Monitoring Centre), w której gromadzone są doniesienia dotyczące wystąpienia AE z terytorium ok. 150 państw członkowskich, od czasu wprowadzenia na rynek. Dla szczepionek przeciwko RSV (analizowanych łącznie) zgłoszono 6545 rekordów dotyczących wystąpienia zdarzeń niepożądanych po ich zastosowaniu. Do najczęściej zgłaszanych AE należały: zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania, urazy, zatrucia i powikłania związane z procedurą, zaburzenia układu nerwowego, zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej [43].

Tabela 37.

Liczba zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu RSVPreF3 OA i RSVPreF raportowanych przez WHO (stan na 23.10.2024 r.) [43]

Zdarzenia niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Data pierwszego zgłoszenia [rok]	2023
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	75
Zaburzenia serca	219
Zaburzenia wrodzone, rodzinne i genetyczne	6
Zaburzenia słuchu i błędnika	141
Zaburzenia endokrynologiczne	8
Zaburzenia wzroku/oka	182
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	759
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	3665
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	15
Zaburzenia układu immunologicznego	94
Infekcje i infestacje	394
Urazy, zatrucia i powikłania związane z procedurą	1822
Nieprawidłowości w badaniach laboratoryjnych	762
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	139
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	1456
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	8
Zaburzenia układu nerwowego	1568
Ciąża, poród i warunki okołoporodowe	204
Problemy z produktem	160
Zaburzenia psychiczne	346
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	57
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	23
Zaburzenia układu oddechowego	737
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	1014
Okoliczności społeczne	98
Procedury chirurgiczne i medyczne	182
Zaburzenia naczyniowe	143

7. Wyniki opracowań wtórnych

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznej oraz dodatkowych źródeł informacji zidentyfikowano 9 przeglądów systematycznych dotyczących skuteczności oraz bezpieczeństwa szczepienia ochronnego przeciwko RSV z zastosowaniem RSVPreF3 OA (Arexvy®, GSK) w analizowanej populacji. Charakterystykę oraz najważniejsze wnioski opracowań wtórnych przedstawiono poniżej (Tabela 38).

Analizę skuteczności oraz bezpieczeństwa RSVPreF3 OA oraz komparatora (RSVPreF) w zidentyfikowanych przeglądach systematycznych przeprowadzono w oparciu o uwzględnione w niniejszej analizie badania 3. fazy – badanie AReSVi-006 oraz RENOIR. Autorzy opracowań wtórnych podkreślają, iż obie szczepionki wykazują skuteczność w zapobieganiu chorobom układu oddechowego wywołanym przez RSV w populacji starszych dorosłych, w tym osób z dodatkowymi czynnikami ryzyka, przy dobrym profilu bezpieczeństwa.

Tabela 38.
Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N badań dla RSVPreF3 OA	Punkty końcowe	Najważniejsze wnioski
Pang 2024 [32]	Populacja docelowa: brak ograniczeń Przeszukane bazy: Medline (PubMed), Embase, Cochrane Central Register of Controlled Trials (CENTRAL), ClinicalTrials.gov (do 08.09.2023) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: ilościowa Ocena w skali AMSTAR: niska	Szczepionki przeciwko RSV z przedfuzyjnym białkiem F (RSVpreF RSVPreF3 OA RSVPreF3/ AS01B Ad26.RSV. preF-RSV preF Ad26.RSV. preF mRNA-1777)	22 / 2	• VE (ARI, LRTD) • Immunogenność • Bezpieczeństwo	Szczepionki przeciwko RSV oparte o perfuzyjne białko F charakteryzują się wysoką skutecznością w zapobieganiu ARI z powodu RSV. Meta-analiza 6 badań RCT (31 672 pacjentów) wskazuje na skuteczność w tym względzie na poziomie 68%. Z kolei kumulacja 7 badań RCT wskazuje na skuteczność szczepionek względem PLC w zapobieganiu LRTD wymagającej interwencji medycznej na poziomie 70%. Ryzyko AE po zaszczepieniu jest ok. 3-krotnie wyższe niż w przypadku placebo, jednak w większości zdarzenia te mają charakter miejscowy i nieciężki.
Ricco 2024 [4]	Populacja docelowa: osoby ≥60 r.ż. Przeszukane bazy: PubMed, Embase, Scopus, medRxiv (do 31.03.2024) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: ilościowa Ocena w skali AMSTAR: niska	Szczepionki przeciwko RSV (RSVPreF3, RSVpreF, mRNA-1345, Ad26.RSV.preF, MEDI7510)	9 / 3	• VE (LRTD, ARI)	Do badania włączono 9 publikacji do badań RCT, w tym 3 publikacje do badania AreSVI-006 (Ison et al., Feldman et al., Papi et al.). Metaanaliza 5 badań przeprowadzona dla wszystkich badanych szczepionek przeciwko RSV niezależnie od typu, wykazała, że są one skuteczne w zapobieganiu ARI (VE = 60%) oraz LRTD (VE = 64%) związanym z RSV.
Zeng 2024 [33]	Populacja docelowa: niemowlęta oraz osoby starsze Przeszukane bazy: PubMed, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov, przegląd referencji (do 15.12.2023) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: jakościowa i ilościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	Szczepionki przeciwko RSV (RSVpreF RSVPreF3 OA mRNA-1345 Ad26.RSV.preF Novavax RSV F MEDI7510)	10 / 1	• VE (LRTD, ARI, poważne LRTD, hospitalizacja związana z LRTD) • Bezpieczeństwo	Włączono 10 badań, w tym 1 badanie dla RSVpreF3 OA i 1 badanie RSVPreF w populacji osób starszych. Metaanaliza 3 badań wykazała, że szczepionki przeciwko RSV (dane skumulowane dla RSVpreF3 OA, RSVPreF, mRNA-1345) w porównaniu do PLC wykazują skuteczność w zapobieganiu ARI (VE = 68%), LRTD (VE = 78%) oraz ciężkim LRTD związanym z RSV (VE = 86,5%). Nie obserwowano, aby szczepionki te wpływały na wzrost ryzyka SAE w porównaniu do PLC.
Wroblewski 2024 [34]	Populacja docelowa: osoby ≥60 r.ż. Przeszukane bazy: PubMed, Embase (do 27.02.2024) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: jakościowa	RSVpreF3 OA RSVpreF	10 / 1	• VE (LRTD) • Bezpieczeństwo	Jak wskazują autorzy przeglądu, RSVpreF3 OA zmniejsza ryzyko rozwoju LRTD związanej z RSV o 82,6% u pacjentów w wieku ≥60 lat. Z kolei skuteczność RSVpreF3 OA w zapobieganiu ciężkiej LRTD związanej z RSV wyniosła 94,1%. Wyniki badania 3. fazy potwierdzają, że pojedyncza

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N badań dla RSVPreF3 OA	Punkty końcowe	Najważniejsze wnioski
	Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska				dawka RSVpreF3 OA jest skuteczna w zapobieganiu LRTD związanej z RSV, ARI związanej z RSV i ciężkiej LRTD związanej z RSV u dorosłych w wieku ≥ 60 lat w trakcie jednego sezonu RSV, niezależnie od podtypu RSV powodującego zakażenie, a także niezależnie od chorób współistniejących i stanu kruchości pacjenta. Skuteczność RSVpreF w zapobieganiu LRTD (≥ 2 objawy) związanym z RSV wynosi natomiast 67% oraz 85,7% dla LRTD zdefiniowanym jako wystąpienie ≥ 3 objawów zakażenia. W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że szczepionki RSVpreF3 OA i RSVpreF skutecznie zapobiegają LRTD związanej z zakażeniem RSV u osób w wieku ≥ 60 lat i charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa. Dodatkowo, autorzy przeglądu zwrócili uwagę, iż konieczna będzie edukacja pacjentów w zakresie rozpowszechnienia i konsekwencji zakażeń RSV, a także dostępnych opcji prewencji oraz ich skuteczności i profilu bezpieczeństwa, w co powinni być zaangażowani farmaceuci.
Boylan 2024 [35]	Populacja docelowa: pacjenci z POChP Przeszukane bazy: MEDLINE, EMBASE, International Pharmaceutical Abstracts, ClinicalTrials.gov, strona FDA (do 08.09.2023) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: jakościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	Szczepionki przeciwko RSV (RSVpreF RSVpreF OA Ad26.RSV.preF Novavax RSV F)	7 / 1	• VE • Bezpieczeństwo	Autorzy przeglądu wskazują, że, mimo iż pacjenci z POChP są włączani do badań klinicznych nad szczepionkami przeciwko RSV, wyniki dla tej podgrupy są raportowane w bardzo ograniczonym zakresie. Konieczne jest przeprowadzenie dodatkowych badań i analiz w podgrupach w celu określenia skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek u pacjentów z POChP. W przeglądzie uwzględniono 1 badanie oceniające RSVpreF3 OA (AResVI-006) oraz 1 badanie oceniające RSVpreF (RENOIR). Zgodnie z wynikami badań, RSVpreF3 OA cechuje się ogólną skutecznością na poziomie 82,6%. Z kolei w przypadku RSVpreF VE skuteczność wynosi 67% dla LRTD z ≥ 2 objawami oraz 86% dla LRTD z ≥ 3 objawami. W żadnym z powyższych badań nie wykonano analizy skuteczności i bezpieczeństwa RSVpreF i RSVpreF3 OA w podgrupie pacjentów z POChP.
Du 2024 [36]	Populacja docelowa: osoby dorosłe Przeszukane bazy: PubMed, ClinicalTrials.gov Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT	Szczepionki przeciwko RSV z przedfuzyjnym białkiem F (RSVpreF RSVpreF3 OA Ad26. RSV.preF)	22 / 1	• VE • Bezpieczeństwo	Autorzy przeglądu wskazują, że w przypadku dwóch szczepionek z przedfuzyjnym białkiem F – Arexvy oraz Abrysvo, istnieją silne dowody naukowe potwierdzające ich skuteczność i bezpieczeństwo.

Akronim badania	Metodyka	Oceniane interwencje	N badań / N badań dla RSVPreF3 OA	Punkty końcowe	Najważniejsze wnioski
	Analiza danych: jakościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska				Zgodnie z wynikami badań 3. fazy, skuteczność szczepionki RSVPreF3 OA u osób starszych w zapobieganiu LRTD związanej z RSV wynosi 83%. Z kolei w przypadku RSVPreF VE skuteczność w zapobieganiu LRTD z występowaniem ≥ 3 objawów zakażenia wynosi 87% zarówno u osób starszych, a także u osób młodych i w średnim wieku.
Sheshadri 2024 [37]	Populacja docelowa: osoby dorosłe Przeszukane bazy: PubMed Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: jakościowa Ocena w skali AMSTAR: krytycznie niska	Szczepionki przeciwko RSV (RSVpreF, RSVpreF3 OA, Ad26, RSV.preF, mRNA-1345)	bd / 2	• VE	Autorzy przeglądu wskazują, że szczepionki przeciwko RSV ukierunkowane na przedfuzyjne białko F (RSVpreF i RSVpreF3 OA) można zalecić osobom dorosłym >60 r.ż. z chorobami płuc. Autorzy zaznaczają jednak konieczność wykonania dodatkowych badań w celu uzyskania informacji, jak te szczepienia wpływają na kluczowe wyniki kliniczne we wspomnianej populacji.
Wu 2024 [38]	Populacja docelowa: brak ograniczeń Przeszukane bazy: PubMed, Embase, the Cochrane Library, Web of Science, and ClinicalTrials.gov (do 12.01.2024 r.) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: ilościowa Ocena w skali AMSTAR: niska	Szczepionki podjednostkowe przeciwko RSV (RSVpreF3 OA, BARS13, RSV sF, RSVpreF, DPX-RSV, RSV F)	17 / 2	• VE (ARI, LRTI) • Immunogenność • Bezpieczeństwo	W przeprowadzonej meta-analizie wykazano skuteczność szczepionek przeciwko RSV (analizowano łącznie) w zapobieganiu ARI, LRTI oraz ciężkie LRTI, a skumulowane wartości RR [95%CI] dla tych punktów końcowych oszacowano na: 0,31 [0,23; 0,43], 0,32 [0,22; 0,44], 0,13 [0,06; 0,29], odpowiednio. Meta-analiza wykazała, że ryzyko wystąpienia AE jest istotnie wyższe w grupie szczepionek w porównaniu do placebo. Autorzy wskazują jednak, że ryzyko wystąpienia SAE nie osiągnęło istotności statystycznej, więc szczepionki są ogólnie bezpieczne a ich profil bezpieczeństwa akceptowalny.
Moreira 2024 [39]	Populacja docelowa: osoby ≥ 60 r.ż. Przeszukane bazy: MEDLINE, CENTRAL, Scopus, medRxiv, bioRxiv, ClinicalTrials.gov (do 04.2024 r.) Metodyka badań włączonych do przeglądu: RCT Analiza danych: ilościowa Ocena w skali AMSTAR: Niska	Szczepionki przeciwko RSV (RSVpreF, RSVpreF3 OA, Ad26, RSV.preF, mRNA-1345, MED7510, RSV F)	7 / 1	• VE (ARI, LRTI)	Meta-analiza wyników badań RCT potwierdziła skuteczność szczepionek przeciwko RSV (analizowano łącznie) w zapobieganiu ARI (VE = 55%) i LRTI (VE = 61%). Wyższą skutecznością charakteryzują się szczepionki przedfuzyjne (LRTD: VE = 73%) w porównaniu do pozostałych typów. Szczepionki aktualnie dopuszczone do obrotu (Arexvy/Abrysvo) wykazują skuteczność w zapobieganiu LRTD na poziomie 75%.

a) VE zdefiniowane jako: $(1-RR) \times 100$.

8. Wnioski końcowe

Szczepienie ochronne z zastosowaniem 1 dawki RSVPreF3 OA w populacji starszych dorosłych (≥ 60 lat) wykazuje wysoką skuteczność w porównaniu do PLC w zapobieganiu LRTD oraz ARI spowodowanych RSV (kolejno 83% i 72%), w tym LRTD o ciężkim nasileniu (94%), a także infekcji wymagających interwencji medycznych, tj. wizyty u lekarza lub hospitalizacji (LRTD: 87,5%; ARI: 79%). Ochrona przeciwko chorobom wywołanych przez RSV u zaszczepionych pacjentów utrzymuje się przynajmniej do końca 3. sezonu RSV.

Wysoka skuteczność szczepionki w zapobieganiu LRTD z powodu RSV w porównaniu do PLC została wykazana również w wyodrębnionych grupach wiekowych, w tym w populacji ≥ 70 lat, a także w podgrupach szczególnie narażonych na ciężki przebieg zakażenia choroby tj. osób ze współwystępowaniem dodatkowych czynników ryzyka w postaci chorób przewlekłych, w tym astmy, przewlekłych chorób płuc, niewydolności serca, cukrzycy, i/lub zaawansowanej choroby wątroby lub nerek (95% w 1. sezonie RSV, 74,5% w pierwszych 2 sezonach RSV, 64,7% w pierwszych 3 sezonach RSV).

Szczepienie z zastosowaniem RSVPreF3 OA nie wpływa na jakość życia pacjentów oraz średnie nasilenie objawów (wg FLU-PRO) w czasie trwania epizodu ARI wywołanej RSV, natomiast u zaszczepionych pacjentów obserwuje się niższe maksymalne nasilenie objawów w obrębie klatki piersiowej (domena oceny klatki piersiowej wg narzędzia FLU-PRO) w ciągu pierwszych 7 dni choroby w porównaniu do pacjentów z grupy kontrolnej, a różnica pomiędzy grupami jest istotna zarówno statystycznie, jak i klinicznie.

W badaniu 3. fazy po podaniu RSVPreF3 OA znamienne częściej niż po podaniu PLC występowały zdarzenia niepożądane, przy czym w większości miały one nasilenie łagodne do umiarkowanego i obejmowały przede wszystkim reakcje miejscowe (19%), w tym ból (16%), obrzęk (3%), rumień w miejscu podania (4%), lub niegroźne zdarzenia systemowe w postaci zmęczenia (2%), bólu mięśni (1%) i/lub głowy (4%). Nie obserwowano wzrostu ryzyka SAE, SAE związanych z interwencją oraz SAE prowadzących do zgonu u pacjentów, którzy przyjęli dawkę RSVPreF3 OA w porównaniu do pacjentów otrzymujących PLC.

Nie odnaleziono badań bezpośrednio porównujących RSVPreF3 OA względem innej szczepionki o podobnym mechanizmie działania tj. RSVPreF, natomiast istnieją dowody potwierdzające, że oba preparaty cechują się udowodnioną skutecznością względem PLC w zapobieganiu LRTD oraz ARI wywołanym RSV.

[REDACTED]

[REDACTED]

Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają doniesienia z badań eksperymentalnych. Zarówno RSVPreF3 OA, jak i RSVPreF, wykazują skuteczność rzeczywistą w zapobieganiu zakażeniom RSV, w tym chorobom wymagającym konsultacji z lekarzem, hospitalizacji lub przyjęcia na oddział intensywnej terapii. Szczepionki skuteczne są także w populacji pacjentów w zaawansowanym wieku, w tym u osób ≥ 80 lat, a także u osób ze współwystępowaniem dodatkowych czynników ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia. Zdarzenia niepożądane raportowane w warunkach rzeczywistej praktyki, podobnie jak w badaniach klinicznych, obejmują przede wszystkim reakcje miejscowe, zmęczenie, ból głowy i/lub mięśni. W zdecydowanej większości przypadków, obserwowane dolegliwości mijały samoczynnie, bez konieczności interwencji medycznej.

W warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej odnotowano pojedyncze przypadki wystąpienia zespołu Guillaina-Barrégo (zapalenie nerwów obwodowych), który stanowi poważne powikłanie szczepień ochronnych w populacji osób starszych. Zdarzenia te częściej obserwowano u pacjentów zaszczepionych z zastosowaniem RSVPreF (IR = 25,0) niż RSVPreF3 OA (IR = 10,0), przy czym w obu przypadkach ryzyko wystąpienia tego zdarzenia u pacjentów zaszczepionych przeciwko RSV było wyższe niż w przypadku historycznej grupy kontrolnej obejmującej pacjentów niezaszczepionych. Analizy prowadzone były w ramach porejestracyjnej oceny zleconej przez FDA. W oparciu o uzyskane wyniki Agencja uznała, że korzyści płynące z zapobiegania hospitalizacjom z powodu RSV u pacjentów starszych przewyższają ryzyko związane z podaniem szczepionek RSVPreF3 OA oraz RSVPreF w tej populacji, konieczne jest jednak dalsze monitorowanie profilu bezpieczeństwa preparatów [30].

Tabela 39.

Podsumowanie wyników skuteczności w oparciu o wyniki badań RCT (porównanie bezpośrednie lub pośrednie metodą Büchera)

Podgrupa	Sezon RSV	Wyniki porównania bezpośredniego z PLC, VE [95%CI] %	
Punkt końcowy: LRTD o etiologii RSV			
Ogółem	1	82,6 [57,9; 94,1] ^a	
	1+2	74,5 [60,0; 84,5]	
	1+2+3	62,9 [46,7; 74,8]	
Według grupy wiekowej			
60-69 lat	1	81,0 [43,6; 95,3] ^a	
	1+2	72,9 [53,7; 85,0]	
	1+2+3	60,3 [39,5; 74,8]	
70-79 lat	1	93,8 [60,2; 99,9] ^a	
	1+2	80,7 [60,6; 91,6]	
	1+2+3	70,6 [48,4; 84,3]	
≥80 lat	1	33,8 [-47,7; 94,5] ^a	
	1+2	52,6 [-64,2; 89,2]	
Według czynników ryzyka szczególnego zainteresowania			
≥1 czynnik ryzyka	1	94,6 [65,9; 99,9] ^a	
	1+2	74,5 [55,7; 86,1]	
	1+2+3	64,7 [45,1; 78,1]	
≥1 choroba krążeniowo-oddechowa	1	92,1 [46,7; 99,8] ^a	
	1+2	92,1 [46,7; 99,8] ^f	
	1+2+3	68,1 [45,7; 82,3]	
≥1 choroba endokrynologiczna lub metaboliczna	1	100 [74,0; 100] ^a	
	1+2	100 [74,0; 100] ^f	
	1+2+3	63,9 [31,4; 82,5]	
Punkt końcowy: LRTD o etiologii RSV wymagająca postępowania medycznego			
Ogółem	1	87,5 [58,9; 97,6]	
	1+2	73,1 [49,4; 86,9]	
	1+2+3	70,2 [50,1; 83,1]	
Punkt końcowy: ARI o etiologii RSV			
Ogółem	1	71,7 [56,2; 82,3]	
	1+2	62,1 [52,1; 70,3]	
	1+2+3	51,1 [40,3; 60,2]	
Według czynników ryzyka szczególnego zainteresowania			
≥1 czynnik ryzyka	1	81,0 [58,9; 92,3]	
≥1 choroba krążeniowo-oddechowa	1	88,1 [60,9; 97,7]	

Podgrupa	Sezon RSV	Wyniki porównania bezpośredniego z PLC, VE [95%CI] %	
≥1 choroba endokrynologiczna lub metaboliczna	1	79,4 [49,4; 93,0]	
Punkt końcowy: ARI o etiologii RSV wymagająca postępowania medycznego			
Ogółem	1	79,0 [54,3; 91,5]	
	1+2	52,0 [27,3; 69,1]	

Pogrubiono wyniki istotne statystycznie; Wynik przedstawiono jako VE [95%CI] chyba, że zaznaczono inaczej; nd – niedostępny; a) VE [96,95%]; b) obliczenia własne

Tabela 40.

Podsumowanie wyników skuteczności w oparciu o wyniki badań RCT (porównanie bezpośrednie lub pośrednie metodą Büchera)

Punkt końcowy	FU	Wyniki porównania bezpośredniego z PLC	
AE ogółem	30 dni	1,85 [1,77; 1,94]	
AE związane z interwencją	30 dni	4,26 [3,94; 4,60]	
SAE	6 mies. / 1 sezon	1,03 [0,92; 1,17]	
AE prowadzące do zgonu	6 mies. / 1 sezon	0,85 [0,58; 1,24]	
Zespół Guillaina-Barrégo	6 mies. / 1 sezon	1,003 [0,020; 50,522]	

Pogrubiono wyniki istotne statystycznie. Wyniki przedstawiono jako RR [95%CI], chyba, że zaznaczono inaczej.

9. Ograniczenia

- Skuteczność wnioskowanej interwencji nie została wykazana u pacjentów w wieku ≥ 80 lat.

W podgrupie pacjentów ≥ 80 lat skuteczność RSVPreF3 OA nie została potwierdzona w ramach badania 3. fazy z uwagi na zbyt niską liczbę epizodów LRTD o etiologii RSV (w 1. sezonie RSV: RSVPreF3 OA: $n = 2$, PLC: $n = 3$), co może wynikać ze zbyt małej liczebności tej podgrupy. Tym niemniej w badaniu RCT wysoką skuteczność szczepionki potwierdzono w szerszej populacji pacjentów w wieku ≥ 70 lat. Dodatkowo, przeprowadzono analizę interakcji w celu oceny istotności różnic między podgrupami wiekowymi, która nie wykazała statystycznie istotnej interakcji w analizach obejmujących drugi i trzeci sezon RSV, wskazując na brak dowodów na istotne różnice w skuteczności szczepionki w zależności od wieku w analizowanych okresach obserwacji. Wnioski te znajdują potwierdzenie w danych z rzeczywistej praktyki klinicznej, w których skuteczność szczepionki w zapobieganiu potwierdzonej infekcji RSV w populacji ≥ 80 lat była porównywalna do tej obserwowanej w populacji ogólnej (odpowiednio 72% vs 77%). Wobec powyższego wydaje się, że RSVPreF3 OA wykazuje działanie ochronne także u najstarszych osób, a brak potwierdzenia w badaniu klinicznym wynika jedynie z ograniczeń analizy statystycznej.

- Brak wyników potwierdzających długotrwałą skuteczność oraz bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji.

Zgodnie z wynikami analizy klinicznej, RSVPreF3 OA wykazuje skuteczność w zapobieganiu LRTD wywołanym przez RSV w populacji starszych dorosłych, a efekt ochronny utrzymuje się przynajmniej do końca 3. sezonu RSV. Zarówno w przypadku interwencji wnioskowanej, jak i komparatora (RSVPreF), brak jest na ten moment danych na temat utrzymywania się skuteczności produktu w dalszym horyzoncie czasowym i ewentualnej konieczności podania dawki przypominającej w kolejnych latach od zaszczepienia. Podobnie w przypadku analizy bezpieczeństwa – w oparciu o 6-miesięczny okres obserwacji wykazano akceptowalny profil bezpieczeństwa RSVPreF3 OA, brak jest jednak wyników dla dłuższego horyzontu. Jednocześnie należy zaznaczyć, że dostępne na rynku szczepionki przeciwko RSV podlegają porejestracyjnemu monitoringowi bezpieczeństwa, a jak dotąd na podstawie dotychczasowych analiz nie wydano alertów, które wskazywałyby na niepokojące doniesienia.

10. Dyskusja

Zakażenie wirusem syncytialnym układu oddechowego (RSV) w populacji pacjentów młodych i zdrowych zazwyczaj nie stanowi zagrożenia – przebieg infekcji jest często bezobjawowy lub prowadzi do łagodnych objawów ze strony górnych, rzadziej dolnych dróg oddechowych, które zwykle ustępują samoistnie bez potrzeby interwencji medycznej. Inaczej jest jednak w przypadku populacji pacjentów starszych, u których ryzyko ciężkiego przebiegu choroby wywołanej RSV jest znacznie wyższe niż w populacji młodszych dorosłych [44, 45].

Szacuje się, że ponad 90% hospitalizacji związanych z RSV wśród osób dorosłych w krajach Unii Europejskiej dotyczy pacjentów starszych. Jak wykazano w estymacjach w ramach projektu RESCEU (REspiratory Syncytial virus Consortium in EUrope), ryzyko hospitalizacji z powodu RSV jest wielokrotnie wyższe w grupie ≥ 65 lat, niż u osób w wieku 18-64 lat, a wskaźniki zapadalności rosną wraz z wiekiem, osiągając w podgrupach 75-84 i ≥ 85 lat wartości kolejno 50 i 75-krotnie wyższe niż raportowane dla młodszych dorosłych [46]. Co więcej, w populacji pacjentów starszych w porównaniu do młodszych dorosłych, częściej konieczne jest przyjęcie pacjenta na oddział intensywnej terapii czy wdrożenie wentylacji mechanicznej, wyższe są również wskaźniki śmiertelności [44, 47]. Zakażenia RSV stanowią więc duże zagrożenie dla osób starszych, a jednocześnie, biorąc pod uwagę wysokie rozpowszechnienie wirusa w miesiącach jesienno-zimowych, także istotne obciążenie dla systemu ochrony zdrowia [48–50].

Rozważając obciążenie pacjentów starszych w związku z RSV należy mieć na uwadze powszechne w tej grupie choroby przewlekłe, takie jak cukrzyca, niewydolność serca, choroby płuc, nerek czy wątroby. Obecność tych chorób stanowi w populacji pacjentów starszych dodatkowy czynnik ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia RSV i rozwoju komplikacji [45, 46, 51–53]. Co więcej, zakażenie RSV i wywołana przez niego choroba układu oddechowego może skutkować zaostrzeniem choroby podstawowej, powodując konieczność konsultacji z lekarzem lub nieplanowaną hospitalizację, a w konsekwencji wpływając na dalsze dodatkowe zużycie zasobów systemu ochrony zdrowia [52, 54].

Ponieważ aktualnie brak jest skutecznej opcji leczenia zakażenia RSV, w celu ograniczenia niekorzystnych skutków wirusa konieczne jest wdrażanie odpowiednich działań profilaktycznych. W populacji pediatrycznej (noworodków i dzieci do 2. r.ż.) już od kilku lat dostępne są przeciwciała monoklonalne, wykorzystywane w profilaktyce RSV [55, 56], jednak u pacjentów starszych do niedawna (tj. do momentu rejestracji pierwszych szczepionek u udowodnionej skuteczności) ta potrzeba medyczna pozostawała niezaspokojona. Aktualnie na rynku dostępne są 2 produkty lecznicze wykorzystywane w szczepieniach ochronnych osób starszych – RSVPreF3 OA (Arexvy®, GSK) oraz RSVPreF (Abrysvo®, Pfizer) [57, 58]. *Na dzień złożenia analiz żadna ze szczepionek przeciwko RSV do stosowania w populacji dorosłych nie była objęta refundacją [59]. Z dniem 01.04.2025 r. finansowaniem ze środków publicznych objęto szczepionkę Abrysvo® w populacji kobiet w ciąży (w celu*

zapewnienia biernej ochrony u niemowląt od urodzenia do 6. miesiąca życia) oraz osób w wieku 60 lat i starszych [60].

W Polsce finansowaniu ze środków publicznych podlegają już szczepienia ochronne osób dorosłych przeciwko innym wirusom układu oddechowego – SARS-CoV-2 oraz wirusowi grypy, w przypadku którego refundację ograniczono do pacjentów o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu choroby, tj. osób starszych, obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka [59]. Jak wskazano w opublikowanej w 2023 r. analizie CDC [61], pomimo mniejszej świadomości w społeczeństwie i wśród decydentów na temat zagrożeń związanych z RSV u pacjentów starszych w porównaniu z pozostałymi, wymienionymi wyżej wirusami, to właśnie pacjenci hospitalizowani z powodu RSV częściej niż w przypadku COVID-19 i grypy, wymagają terapii tlenem, wentylacji mechanicznej czy przyjęcia na oddział intensywnej terapii, co świadczy o wysokim stopniu ciężkości choroby. Analiza danych ze Stanów Zjednoczonych wskazuje także, że wśród hospitalizowanych pacjentów starszych ryzyko zgonu z powodu powikłań RSV jest 2-krotnie wyższe niż w przypadku grypy. Zasadnym wydaje się więc wdrożenie rozwiązania analogicznego jak w przypadku szczepień ochronnych przeciwko grypie także w profilaktyce RSV, tj. objęcie refundacją wnioskowanej interwencji w populacji wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, zwłaszcza biorąc pod uwagę wysoką skuteczność szczepionki w tej populacji.

W niniejszej analizie wykazano, że zarówno w populacji ogólnej pacjentów starszych, jak i w podgrupach z dodatkowymi czynnikami ryzyka, RSVPreF3 OA wykazuje wysoką skuteczność w zapobieganiu LRTD z powodu RSV, w tym ciężkim epizodom i epizodom wymagającym konsultacji z lekarzem lub hospitalizacji, a działanie ochronne utrzymuje się bez konieczności podawania dawki przypominającej przynajmniej do końca 3. sezonu RSV. Dane z badań 3. fazy wskazują, że numerycznie wskaźniki skuteczności RSVPreF3 OA osiągają wyższe wartości niż wskaźniki skuteczności dla innego dostępnego preparatu (RSVPreF) zarówno w 1., jak i 2. sezonie RSV. [REDACTED]

Część pacjentów po zaszczepieniu odczuwa wprawdzie zdarzenia niepożądane, głównie w postaci łagodnych i krótko utrzymujących się reakcji miejscowych, uczucia zmęczenia, bólu głowy czy mięśni, jednak co ważne, nie odnotowano, aby ryzyko zdarzeń o poważnym charakterze (SAE), w tym także zdarzeń prowadzących do zgonu, było wyższe u pacjentów zaszczepionych w porównaniu do PLC. W badaniu 3 fazy dla RSVPreF3 OA nie stwierdzono żadnego przypadku zespołu Guilliana-Barrégo, czyli niepokojącego powikłania szczepień ochronnych o charakterze polineuropatii. Z kolei w badaniu

RENOIR raportowano pojedyncze przypadki tego schorzenia po podaniu RSVPreF, co skłoniło agencje regulatorowe do zalecenia pogłębionych analiz porejestacyjnych dotyczących zależności pomiędzy zastosowaniem szczepionek przeciwko RSV a wystąpieniem zespołu Guilliana-Barrégo. Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej [29, 30] wskazują, że zapadalność na to schorzenia po zaszczepieniu osiąga wprawdzie wartości wyższe niż spodziewane u pacjentów niezaszczepionych, jednakże bezwzględne ryzyko było stosunkowo niskie tj. szacowano go na 3-25 zdarzeń na 1 mln dawek. Jednocześnie, potwierdziły się obserwacje poczynione w ramach badań 3. fazy wskazujące, że zespół Guilliana-Barrégo rzadziej występował u pacjentów zaszczepionych RSVPreF3 OA niż RSVPreF.

W analizie przeprowadzonej w warunkach amerykańskich w oparciu o wyniki skuteczności RSVPreF3 OA pochodzące z badania AReSVi-006 (Molnar 2024 [62]), wykazano, że osiągnięcie w USA wyszczepialności przeciwko RSV na poziomie zbliżonym do obserwowanego dla szczepionek przeciwko grypie (ok. 56,7 mln zaszczepionych) pozwoli w okresie 3 lat zredukować liczbę ARI spowodowanych przez RSV o niemal 3 mln oraz zapobiec ponad 16 tys. zgonom związanym z RSV w porównaniu z brakiem szczepienia. Autorzy wskazują dodatkowo na korzyści z perspektywy systemu zdrowia w związku z możliwością uniknięcia ponad 200 tys. hospitalizacji oraz 164 tys. wizyt na oddziale ratunkowym wśród pacjentów w wieku ≥ 60 lat. Jak dotąd nie opublikowano podobnych analiz w warunkach polskich, ale nawet biorąc pod uwagę prawdopodobnie znacznie niższy stopień wyszczepienia niż zakładany w Stanach Zjednoczonych, spodziewać się można, że także w warunkach polskiego systemu ochrony zdrowia szczepienia przeciwko RSV wśród starszych dorosłych obciążonych czynnikami ryzyka przyniosłyby liczne, wymierne korzyści.

Dodatkowe korzyści przynieść mogłoby także rutynowe szczepienie przeciwko RSV oraz grypie podczas jednej wizyty. Bezpieczeństwo takiego schematu zostało potwierdzone w badaniu randomizowanym, w którym wykazano, że jednoczesne podanie RSVPreF3 OA oraz 4-walentnej szczepionki przeciwko grypie nie wpływa na istotną zmianę profilu bezpieczeństwa preparatów – zostały one uznane za dobrze tolerowane, a raportowane zdarzenia miały głównie łagodny lub umiarkowany charakter [63]. Co więcej, istnieją dowody, które potwierdzają, że równoczesne szczepienie przeciwko RSV i grypie jest bezpieczne także w specyficznej grupie pacjentów z niewydolnością serca wysokiego ryzyka [64]. Rozwiązanie to mogłoby zwiększyć wskaźnik szczepień i przynieść korzyści systemowi opieki zdrowotnej, chroniąc starsze osoby przed obiema infekcjami oraz ograniczając liczbę koniecznych wizyt w placówkach medycznych.

Biorąc pod uwagę wysoką skuteczność RSVPreF3 OA oraz dobry profil bezpieczeństwa w populacji starszych dorosłych, a także dużą potrzebę medyczną, zwłaszcza u pacjentów obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, objęcie szczepień ochronnych refundacją w tej grupie wydaje się zasadne. Pozwoliłoby to nie tylko zapobiec znaczącej liczbie chorób z powodu RSV, w tym tych o ciężkim przebiegu, ale wpłynęłoby także na istotną redukcję liczby hospitalizacji oraz wizyt lekarskich z powodu RSV lub zaostrzeń chorób podstawowych, które zwłaszcza w okresach podwyższonego rozpowszechnienia wirusa stanowią bardzo duże obciążenie dla systemu ochrony zdrowia.

Niedawne wprowadzenie jednej ze szczepionek przeciwko RSV do refundacji istotnie poprawiło sytuację w zakresie profilaktyki zakażeń w populacji osób starszych, które zyskały dostęp do rekomendowanego i finansowanego ze środków publicznych rozwiązania. Mimo to możliwości terapeutycznego wyboru pozostają bardzo ograniczone – refundacją objęta jest obecnie tylko jedna szczepionka – co może być niewystarczające w kontekście zróżnicowanych potrzeb klinicznych tej grupy pacjentów. W obliczu wciąż niezaspokojonych potrzeb zdrowotnych i wysokiego ryzyka ciężkich powikłań związanych z zakażeniem RSV u osób starszych, kluczowe jest nie tylko utrzymanie dostępu do profilaktyki, ale również zapewnienie realnego wyboru. Dywersyfikacja dostępnych w refundacji preparatów pozwoliłaby na lepsze dopasowanie terapii do indywidualnych potrzeb pacjentów, a jednocześnie ograniczyła ryzyko problemów z dostępnością jedynej obecnie refundowanej szczepionki – co, jak wynika z doniesień medialnych, już stanowi realne wyzwanie [65, 66]. W tym kontekście zasadne jest włączenie do refundacji także drugiej szczepionki zarejestrowanej w profilaktyce zakażeń RSV u osób starszych – Arexvy®, co mogłoby w przyszłości zapobiec podobnym sytuacjom i zapewnić stabilność oraz ciągłość dostępu do skutecznej profilaktyki w tej populacji.

11. Bibliografia

1. Wytyczne oceny technologii medycznych. AOTMiT 2016 Dostęp: http://www.aotm.gov.pl/www/wp-content/uploads/wytyczne_hta/2016/20160913_Wytyczne_AOTMiT.pdf.
2. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Dostęp: <https://sip.lex.pl/akty-prawne/dzu-dziennik-ustaw/minimalne-wymagania-jakie-musza-splniac-analizy-uwzględnione-we-21888154> (27.11.2023).
3. Reczek M, Bielicka A, Małowicka M. (2024) Analiza Problemu Decyzyjnego. RSVPreF3 OA (AREXVY®) w prewencji RSV u pacjentów dorosłych w wieku 65 lat lub starszych obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka.
4. Riccò M, Cascio A, Corrado S, Bottazzoli M, Marchesi F, Gili R, Giuri PG, Gori D, Manzoni P. (2024) 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. *Vaccines* 12(5):500.
5. Higgins J, Savovic J, Page MJ, Elbers RG, Sterne JAC. (2019) Chapter 8: Assessing risk of bias in a randomized trial. In: Higgins JPT, Thomas J, Chandler J, Cumpston M, Li T, Page MJ, Welch VA (editors). *Cochrane Handbook for Systematic Reviews of Interventions* version 6.0 (updated July 2019). Cochrane Dostęp: <https://training.cochrane.org/handbook/current>.
6. OHRI. Newcastle-Ottawa Quality Assessment Scale. Dostęp: https://www.ohri.ca/programs/clinical_epidemiology/nosgen.pdf (20.7.2023).
7. Quality assessment for Case series. NICE guidelines (CG3); June 2003: za wytycznymi oceny technologii medycznej (wer. 3.0). AOTMiT 2016. Dostęp: <http://www.nice.org.uk/guidance/cg3/resources/appendix--4--quality--of--case--series--form2> (1.9.2016).
8. Shea BJ, Reeves BC, Wells G, Thuku M, Hamel C, Moran J, Moher D, Tugwell P, Welch V, Kristjansson E, Henry DA. (2017) AMSTAR 2: a critical appraisal tool for systematic reviews that include randomised or non-randomised studies of healthcare interventions, or both. *BMJ* 358:j4008.
9. Bucher HC, Guyatt GH, Griffith LE, Walter SD. (1997) The results of direct and indirect treatment comparisons in meta-analysis of randomized controlled trials. *J. Clin. Epidemiol.* 50(6):683–691.
10. G. Ison M, Papi A, Athan E, G. Feldman R, Langley JM, Lee D-G, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, F. Schwarz T, N. van Zyl-Smit R, Cuadripani S, Deraedt Q, Dezutter N, Gerard C, Fissette L, i in. (2024) Efficacy, Safety, and Immunogenicity of the AS01E-Adjuvanted Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine (RSVPreF3 OA) in Older Adults Over Three RSV Seasons: A Randomized Trial. SSRN Scholarly Paper, Rochester, NY: Social Science Research Network Dostęp: <https://papers.ssrn.com/abstract=5011569> (27.11.2024).
11. Papi A, Ison MG, Langley JM, Lee D-G, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, Schwarz TF, Zyl-Smit RN van, Campora L, Dezutter N, Schrevel N de, Fissette L, David M-P, Van der Wielen M, Kostanyan L, i in. (2023) Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 388(7):595–608.
12. Ison MG, Papi A, Athan E, Feldman RG, Langley JM, Lee D-G, Leroux-Roels I, Martinon-Torres F, Schwarz TF, Zyl-Smit RN van, Verheust C, Dezutter N, Gruselle O, Fissette L, David M-P, i in. (2024) Efficacy and Safety of Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein Vaccine (RSVPreF3 OA) in Older Adults Over 2 RSV Seasons. *Clin Infect Dis* 78(6):1732–1744.
13. Feldman RG, Antonelli-Incalzi R, Steenackers K, Lee D-G, Papi A, Ison MG, Fissette L, David M-P, Maréchal C, Van der Wielen M, Kostanyan L, Hulstrøm V. (2023) Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine Is Efficacious in Older Adults With Underlying Medical Conditions. *Clin Infect Dis* 78(1):202–209.
14. Curran D, Matthews S, Cabrera ES, Pérez SN, Brevia LP, Rămet M, Helman L, Park DW, Schwarz TF, Melendez IMG, Schaefer A, Roy N, Stephan B, Molnar D, Kostanyan L, i in. (2024) The respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccine attenuates the severity of respiratory syncytial virus-associated disease in breakthrough infections in adults ≥60 years of age. *Influenza and Other Respiratory Viruses* 18(2):e13236.
15. EMA. (2023) CHMP assessment report. Arexvy. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/arexvy-epar-public-assessment-report_.pdf (2.8.2024).
16. FDA. (2023) BLA Clinical Review Memorandum - Arexvy. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/media/169088/download> (22.8.2024).

17. Study Details | Efficacy Study of GSK's Investigational Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine in Adults Aged 60 Years and Above | ClinicalTrials.gov. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04886596> (22.7.2024).
18. Ison MG, Papi A, Athan E, Feldman RG. The Efficacy of a Single Dose of the Respiratory Syncytial Virus Prefusion F Protein Vaccine in Adults $\geq$ 60 Years of Age Over 3 RSV Seasons. *CHEST*; październik 2024; Boston, USA. .
19. Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, Polack FP, Llapur C, Doreski PA, Ilangovan K, Rămet M, Fukushima Y, Hussen N, Bont LJ, Cardona J, i in. (2023) Efficacy and Safety of a Bivalent RSV Prefusion F Vaccine in Older Adults. *N Engl J Med* 388(16):1465–1477.
20. Walsh EE, Ilangovan K, Zareba A, Jiang Q, Marc GP, Verbeek T, Breedts J, Stacey H, Uchiyama A, Ojanperä J, DeHaan EN, Patton M, Kan Y, Eiras DP, Mikati T, i in. (2023) 1634. Respiratory Syncytial Virus-Associated Health Care Utilization in the Pivotal Phase 3 Trial RSV Vaccine Efficacy Study In Older Adults Immunized Against RSV Disease (RENOIR). *Open Forum Infect Dis* 10(Suppl 2):ofad500.1468.
21. Munjal I. (2024) RSVpreF Adult Clinical Development Update. Advisory Committee on Immunization Practices., Atlanta Dostęp: <https://stacks.cdc.gov/view/cdc/157866> (7.8.2024).
22. (2024) Pfizer Announces Positive Top-Line Data for Full Season Two Efficacy of ABRYVO® for RSV in Older Adults. Dostęp: https://www.pfizer.com/news/press-release/press-release-detail/pfizer-announces-positive-top-line-data-full-season-two?utm_source=miragenews&utm_medium=miragenews&utm_campaign=news (1.8.2024).
23. Walsh EE, Marc GP, Falsey AR, Jiang Q, Eiras D, Patton M, Polack FP, Llapur C, Doreski PA, Zareba AM, Ilangovan K, Rămet M, Fukushima Y, Hussen N, Bont LJ, i in. (2024) RENOIR Trial — RSVpreF Vaccine Efficacy over Two Seasons. *New England Journal of Medicine* 391(15):1459–1460.
24. EMA. (2023) CHMP assessment report. Abrysvo. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/assessment-report/abrysvo-epar-public-assessment-report_en.pdf (2.8.2024).
25. FDA. (2023) BLA Clinical Review Memorandum - Abrysvo. FDA Dostęp: <https://www.fda.gov/media/169940/download> (22.8.2024).
26. ClinicalTrials.gov. (2024) Study to Evaluate the Efficacy, Immunogenicity, and Safety of RSVpreF in Adults. NCT05035212. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT05035212?term=NCT05035212&rank=1#participation-criteria> (22.7.2024).
27. Payne AB, Watts JA, Mitchell PK, Dascomb K, Irving SA, Klein NP, Grannis SJ, Ong TC, Ball SW, DeSilva MB, Natarajan K, Sheffield T, Bride D, Arndorfer J, Naleway AL, i in. (2024) 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. *The Lancet* 404(10462):1547–1559.
28. Surie D. (2024) Effectiveness of adult respiratory syncytial virus (RSV) vaccines, 2023–2024. Advisory Committee on Immunization Practices., Atlanta Dostęp: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-06-26-28/07-RSV-Adult-Surie-508.pdf> (18.7.2024).
29. Hause AM. (2024) Early Safety Findings Among Persons Aged $\geq$ 60 Years Who Received a Respiratory Syncytial Virus Vaccine — United States, May 3, 2023–April 14, 2024. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 73(21):489–494.
30. Lloyd P. (2024) Evaluation of Guillain-Barré Syndrome (GBS) following Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccination Among Adults 65 Years and Older. Advisory Committee on Immunization Practices., Atlanta Dostęp: <https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-06-26-28/06-RSV-Adult-Lloyd-508.pdf> (7.8.2024).
31. Domnich A, Orsi A, Lai PL, Massaro E, Trombetta C-S, Pastorino J, Roihl C, Pianta M, Icardi G, Panatto D. (2025) Characteristics of the First Italian Older Adults Vaccinated with an Adjuvanted Respiratory Syncytial Virus (RSV) Vaccine. *Medicina (Kaunas)* 61(1):67.
32. Pang Y, Lu H, Cao D, Zhu X, Long Q, Tian F, Long X, Li Y. (2024) Efficacy, immunogenicity and safety of respiratory syncytial virus prefusion F vaccine: systematic review and meta-analysis. *BMC Public Health* 24(1):1244.
33. Zeng B, Liu X, Yang Q, Wang J, Ren Q, Sun F. (2024) Efficacy and safety of vaccines to prevent respiratory syncytial virus infection in infants and older adults: A systematic review and meta-analysis. *International Journal of Infectious Diseases* 146(107118):.
34. Wroblewski D, Brust-Sisti LA, Bridgeman M, Bridgeman MB. (2024) Vaccines for Respiratory Syncytial Virus Prevention in Older Adults. *Ann Pharmacother* 0(0):1–11.
35. Boylan PM, Fleischman ME, Pinner N, Woods JA, Welch A. (2024) Respiratory Syncytial Virus Vaccines for the Prevention of Lower Respiratory Tract Infections in Patients Living with Chronic Obstructive Pulmonary Disease: A Rapid Review. *Biologics* 4(1):17–29.
36. Du Z, Wang S, Chen R, Shan S, Bai Y, Wang L, Lau EHY, Wu P, Cowling BJ. (2024) Efficacy and safety of respiratory syncytial virus prefusion F protein vaccines in adults. *Journal of Infection* 89(2):106211.

37. Sheshadri A, Evans SE. (2024) Respiratory Syncytial Virus Vaccination in the Adult Pulmonary Patient. *CHEST* 0(0):
38. Wu Y, Lu Y, Bai Y, Zhu B, Chang F, Lu Y. (2024) Efficacy, Safety, and Immunogenicity of Subunit Respiratory Syncytial Virus Vaccines: Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Vaccines (Basel)* 12(8):879.
39. Moreira AC, Ribeiro AB, Oliveira I, Sá M, Lameirão C, Marques P. (2024) Efficacy of anti-RSV vaccination in preventing respiratory syncytial virus disease and severe illness in older adults: a systematic review of randomized controlled trials. *Eur Geriatr Med*.
40. MHRA. (2024) RSV vaccination of older adults: information for healthcare practioners. Dostęp: <https://www.gov.uk/government/publications/respiratory-syncytial-virus-rsv-programme-information-for-healthcare-professionals/rsv-vaccination-of-older-adults-information-for-healthcare-practioners#reporting-adverse-reactions> (12.8.2024).
41. EMA. (2023) Abrysvo: EPAR - Risk Management Plan. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/rmp-summary/abrysvo-epar-risk-management-plan_en.pdf (22.8.2024).
42. FDA Adverse Events Reporting System (FAERS) Public Dashboard. Dostęp: <https://www.fda.gov/drugs/questions-and-answers-fdas-adverse-event-reporting-system-faers/fda-adverse-event-reporting-system-faers-public-dashboard> (20.8.2024).
43. WHO. WHO Uppsala Monitoring Centre (VigiBase). Dostęp: <https://www.vigiaccess.org/> (12.8.2024).
44. Cong B, Digheo I, Zhang T, Chung A, Nair H, Li Y. (2023) Understanding the age spectrum of respiratory syncytial virus associated hospitalisation and mortality burden based on statistical modelling methods: a systematic analysis. *BMC Medicine* 21(1):224.
45. Healthcare Providers: RSV Vaccination for Adults 60 Years of Age and Over. Dostęp: <https://www.cdc.gov/vaccines/vpd/rsv/hcp/older-adults.html#risk-factors> (26.8.2024).
46. Osei-Yeboah R, Spreeuwenberg P, Del Riccio M, Fischer TK, Egeskov-Cavling AM, Bøås H, Boven M van, Wang X, Lehtonen T, Bangert M, Campbell H, Paget J, for the Respiratory Syncytial Virus Consortium in Europe (RESCEU) Investigators, Nair H, Campbell H, i in. (2023) Estimation of the Number of Respiratory Syncytial Virus–Associated Hospitalizations in Adults in the European Union. *The Journal of Infectious Diseases* 189.
47. Havers FP, Whitaker M, Melgar M, Chatwani B, Chai SJ, Alden NB, Meek J, Openo KP, Ryan PA, Kim S, Lynfield R, Shaw YP, Barney G, Tesini BL, Sutton M, i in. (2023) Characteristics and Outcomes Among Adults Aged ≥60 Years Hospitalized with Laboratory-Confirmed Respiratory Syncytial Virus - RSV-NET, 12 States, July 2022–June 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 72(40):1075–1082.
48. Carrico J, Hicks KA, Wilson E, Panozzo CA, Ghaswalla P. (2024) The Annual Economic Burden of Respiratory Syncytial Virus in Adults in the United States. *The Journal of Infectious Diseases* 230(2):e342–e352.
49. Lutchmansingh D. (2024) Adult Respiratory Syncytial Virus (RSV) Infection: 5 Things to Know. Dostęp: <https://www.medscape.com/viewarticle/1000446?src=&form=fpf> (26.8.2024).
50. Kenmoe S, Nair H. (2024) The disease burden of respiratory syncytial virus in older adults. *Curr Opin Infect Dis* 37(2):129–136.
51. Celante H, Oubaya N, Fourati S, Beaune S, Khellaf M, Casalino E, Ricard J-D, Vieillard-Baron A, Heming N, Mekontso Dessap A, Montmollin E de, Benghanem S, Epailard N, Layese R, Prost N de, i in. (2023) Prognosis of hospitalised adult patients with respiratory syncytial virus infection: a multicentre retrospective cohort study. *Clin Microbiol Infect* 29(7):943.e1-943.e8.
52. Ivey KS, Edwards KM, Talbot HK. (2018) Respiratory Syncytial Virus and Associations With Cardiovascular Disease in Adults. *Journal of the American College of Cardiology* 71(14):1574–1583.
53. Sivgin H, Cetin S, Ulgen A, Li W. (2023) Diabetes and bacterial co-infection are two independent risk factors for respiratory syncytial virus disease severity. *Front Med (Lausanne)* 10:1231641.
54. Kurai D, Saraya T, Ishii H, Takizawa H. (2013) Virus-induced exacerbations in asthma and COPD. *Front Microbiol* 4:293.
55. EMA. Synagis. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/synagis-epar-product-information_en.pdf (26.8.2024).
56. EMA. Beyfortus. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/beyfortus-epar-product-information_en.pdf (26.8.2024).
57. EMA. Arexvy. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://www.ema.europa.eu/en/documents/product-information/arexvy-epar-product-information_pl.pdf.
58. EMA. (2023) Abrysvo. Charakterystyka Produktu Leczniczego. Dostęp: https://ec.europa.eu/health/documents/community-register/2023/20230823160227/anx_160227_pl.pdf (8.7.2024).

59. Ministerstwo Zdrowia RP. (2024) Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 17 czerwca 2024 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 lipca 2024 r. Ministerstwo Zdrowia Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-17-czerwca-2024-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-lipca-2024-r> (16.8.2024).
60. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 19 marca 2025 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 kwietnia 2025 r. Dostęp: <https://www.gov.pl/web/zdrowie/obwieszczenie-ministra-zdrowia-z-dnia-19-marca-2025-r-w-sprawie-wykazu-refundowanych-lekow-srodkow-spozywczych-specjalnego-przeznaczenia-zywnieniowego-oraz-wyrobow-medycznych-na-1-kwietnia-2025-r> (24.3.2025).
61. Surie D. (2023) Disease Severity of Respiratory Syncytial Virus Compared with COVID-19 and Influenza Among Hospitalized Adults Aged ≥ 60 Years — IVY Network, 20 U.S. States, February 2022–May 2023. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 72(40):1083–1088.
62. Molnar D, La EM, Verelst F, Poston S, Graham J, Van Bellinghen L-A, Curran D. (2024) Public Health Impact of the Adjuvanted RSVPreF3 Vaccine for Respiratory Syncytial Virus Prevention Among Older Adults in the United States. *Infect Dis Ther* 13(4):827–844.
63. Chandler R, Montenegro N, Llorach C, Aguirre LN, Germain S, Kuriyakose SO, Lambert A, Descamps D, Olivier A, Hulstrøm V. (2024) Immunogenicity, Reactogenicity, and Safety of AS01E-adjuvanted Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prefusion F Protein-based Candidate Vaccine (RSVPreF3 OA) When Co-administered With a Seasonal Quadrivalent Influenza Vaccine in Older Adults: Results of a Phase 3, Open-Label, Randomized Controlled Trial. *Clinical Infectious Diseases* ciad786.
64. Biegus J, Szenborn L, Zymlński R, Zakliczyński M, Reczuch K, Guzik M, Urban S, Rosiek-Biegus M, Jankowiak B, Iwanek G, Fudim M, Ponikowski P. (2024) The early safety profile of simultaneous vaccination against influenza and Respiratory Syncytial Virus (RSV) in patients with high-risk heart failure. *Vaccine* 42(12):2937–2940.
65. (2025) Liczba infekcji RSV w Polsce rośnie. Tymczasem w aptekach brakuje szczepionek. Dostęp: <https://parenting.pl/liczba-infekcji-rsv-w-polsce-rosnie-tymczasem-w-aptekach-brakuje-szczepionek/7144590832323520a#title-561787560688384218> (14.4.2025).
66. Dobrołowicz M. (2025) Brakuje szczepionek na RSV. „Trudno znaleźć preparat”. Dostęp: <https://www.rmfm24.pl/fakty/polska/news-brakuje-szczepionek-na-rsv-trudno-znalezc-preparat,nId,7944419> (14.4.2025).
67. Hagen CCE van, Huiberts AJ, Mutubuki EN, Melker HE de, Vos ERA, Wiggert JHHM van de, Hof S van den, Knol MJ, Hoek AJ van. (2024) Health-related quality of life during the COVID-19 pandemic: The impact of restrictive measures using data from two Dutch population-based cohort studies. *PLOS ONE* 19(3):e0300324.
68. McClure NS, Sayah FA, Xie F, Luo N, Johnson JA. (2017) Instrument-Defined Estimates of the Minimally Important Difference for EQ-5D-5L Index Scores. *Value Health* 20(4):644–650.
69. ClinicalTrials.gov. (2024) SPECIAL INVESTIGATION FOR ABRYVO IN INDIVIDUALS AGED 60 YEARS OR OLDER. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06546800?intr=Abryvo&term=older&rank=1> (23.8.2024).
70. ClinicalTrials.gov. (2024) An Extension and Crossover Vaccination Study on the Immune Response and Safety of a Vaccine Against Respiratory Syncytial Virus Given to Adults 60 Years of Age and Above Who Participated in RSV OA=ADJ-006 Study. Dostęp: <https://clinicaltrials.gov/study/NCT06534892?term=222090&rank=1> (23.8.2024).

12. Spis elementów

Rysunek 1.	Schemat PRISMA dla przeszukania w kierunku przeglądów systematycznych (etap I)	26
Rysunek 2.	Schemat PRISMA dla przeszukania w kierunku badań pierwotnych (doszukiwanie aktualizacyjne do przeglądu Ricco 2024; etap II).....	27
Rysunek 3.	Schemat PRISMA dla przeszukania w kierunku badań z rzeczywistej praktyki klinicznej (etap III)	28
Rysunek 4.	Uproszczony schemat badania AReSVi-006 [11]	32
Rysunek 5.	Skumulowana zapadalność LRTD o etiologii RSV po podaniu 1 dawki RSVPreF3 OA lub PLC [12]	44
Rysunek 6.	Skumulowana zapadalność ARI o etiologii RSV po podaniu 1 dawki RSVPreF3 OA lub PLC [11]	46
Rysunek 7.	Postawy wobec wirusa RSV i szczepienia przeciw RSV wśród pacjentów zaszczepionych RSVPreF3 OA, uczestniczących w badaniu Domnich 2025 [31]	102
Tabela 1.	Schemat przeprowadzenia analizy klinicznej zgodnie z PICOS	11
Tabela 2.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – etap I (wyszukiwanie przeglądów systematycznych)	14
Tabela 3.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – etap II (przegląd referencji zidentyfikowanych w etapie i opracowań wtórnych oraz przeszukiwanie aktualizacyjne do przeglądu Ricco 2024 [4])	15
Tabela 4.	Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – etap III (doszukiwanie badań RWD)	15
Tabela 5.	Badania eksperymentalne spełniające kryteria włączenia do analizy	29
Tabela 6.	Badania RWD spełniające kryteria włączenia do analizy	30
Tabela 7.	Przeglądy systematyczne spełniające kryteria włączenia do analizy	30
Tabela 8.	Skrócona charakterystyka badań RCT	34
Tabela 9.	Skrócona ocena ryzyka błędu systematycznego w skali Cochrane (RoB2) badań RCT dotyczących szczepień przeciwko RSV włączonych do analizy klinicznej	35
Tabela 10.	Analiza homogeniczności badań uwzględnionych w porównaniu pośrednim	36
Tabela 11.	Wyniki uzyskiwane w grupach referencyjnych (PLC) dla punktów końcowych uwzględnionych w porównaniu pośrednim metodą Büchera	38
Tabela 12.	Skrócona charakterystyka badań RWD	41
Tabela 13.	Skuteczność RSVPreF3 OA w zapobieganiu 1. epizodowi LRTD o etiologii RSV w porównaniu do PLC raportowana w badaniu AReSVi-006 [11–13, 18]	43
Tabela 14.	Skuteczność RSVPreF3 OA w zapobieganiu 1. epizodowi ciężkiej LRTD o etiologii RSV w porównaniu do PLC raportowana w badaniu AReSVi-006 [11, 12]	45
Tabela 15.	Skuteczność RSVPreF3 OA w zapobieganiu 1. epizodowi ARI o etiologii RSV w porównaniu do PLC raportowana w badaniu AReSVi-006 [11–13, 18]	45
Tabela 16.	Czas trwania epizodu ARI o etiologii RSV u pacjentów zaszczepionych RSVPreF3 OA w porównaniu do PLC raportowany w badaniu AReSVi-006 [14]	47
Tabela 17.	Skuteczność RSVPreF3 OA w zapobieganiu zakażeniom RSV wymagającym interwencji medycznej w porównaniu do PLC raportowana w badaniu AReSVi-006 [10, 12–14, 18]	48
Tabela 18.	Skuteczność RSVPreF3 w zapobieganiu hospitalizacjom z powodu chorób układu oddechowego lub z powodu ARI o etiologii RSV [10]	48
Tabela 19.	Wyniki zgłaszane przez pacjentów (PROs) w trakcie epizodu ARI o etiologii RSV raportowane w badaniu AReSVi-006 [14]	49
Tabela 20.	Maksymalny wynik w ocenie FLU-PRO w ciągu pierwszych 7 dni od wystąpienia pierwszego epizodu ARI o etiologii RSV raportowany w badaniu AReSVi-006 [14]	49
Tabela 21.	Punkty końcowe dot. bezpieczeństwa raportowane w badaniu AReSVi-006 po przyjęciu pierwszej dawki RSVPreF3 OA lub PLC [11]	51
Tabela 22.	Szczegółowe AE raportowane w badaniu AReSVi-006 po przyjęciu 1 dawki RSVPreF3 OA lub PLC w ramach analizy immunogenności-reaktogenności populacji <i>solicited set</i> [11]	52
Tabela 23.	Szczegółowe AE raportowane w badaniu AReSVi-006 po przyjęciu pierwszej 1 dawki RSVPreF3 OA lub PLC w 1. sezonie RSV [15]	52
Tabela 24.	Choroby o możliwym immunologicznym podłożu (pIMD), raportowane w badaniu AReSVi-006 po podaniu RSVPreF3 OA lub PLC [10, 11, 15]	54

		56
		56
		58
		58
		59
		60
		61
		61
Tabela 33.	Skuteczność rzeczywista szczepień przeciwko RSV w populacji starszych dorosłych, raportowana w badaniach RWD	62
Tabela 34.	Objawy zgłaszane przez pacjentów w wieku ≥60 lat jako potencjalnie związane ze szczepieniem w okresie 7 dni po zaszczepieniu w ramach systemu aktywnego nadzoru V-safe (USA, 03.03.2023-14.04.2024) [29]	64
Tabela 35.	Zdarzenia niepożądane raportowane u pacjentów w wieku ≥60 lat zaszczepionych przeciwko RSV w systemie VAERS (USA, 03.05.2023-14.04.2024) [29]	65
Tabela 36.	Zapadalność na zespół Guillaina-Barrégo wśród pacjentów, którzy otrzymali dawkę, raportowana w badaniu Lloyd 2024 [30]	66
Tabela 37.	Liczba zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu RSVPreF3 OA i RSVPreF raportowanych przez WHO (stan na 23.10.2024 r.) [43]	68
Tabela 38.	Charakterystyka i najważniejsze wnioski z włączonych przeglądów systematycznych	70
Tabela 39.	Podsumowanie wyników skuteczności w oparciu o wyniki badań RCT (porównanie bezpośrednie lub pośrednie metodą Büchera)	75
Tabela 40.	Podsumowanie wyników skuteczności w oparciu o wyniki badań RCT (porównanie bezpośrednie lub pośrednie metodą Büchera)	76
		89
Tabela 42.	Skuteczność RSVPreF w zapobieganiu 1. epizodowi LRTD (≥2 objawy) o etiologii RSV w porównaniu do PLC raportowana w badaniu RENOIR [19, 22, 23, 25]	89
Tabela 43.	Skuteczność RSVPreF w zapobieganiu 1. epizodowi LRTD (≥3 objawy) o etiologii RSV w porównaniu do PLC raportowana w badaniu RENOIR [19, 21, 25]	91
Tabela 44.	Skuteczność RSVPreF w zapobieganiu 1. epizodowi ARI o etiologii RSV w porównaniu do PLC raportowana w badaniu RENOIR [19, 25]	92
Tabela 45.	Czas trwania epizodu LRTD/ARI występującego po zaszczepieniu RSVPreF w porównaniu do PLC raportowana w badaniu RENOIR [24]	94
Tabela 46.	Skuteczność RSVPreF w zapobieganiu zakażeniom RSV wymagającym postępowania medycznego raportowana w badaniu RENOIR [20, 25]	94
Tabela 47.	Punkty końcowe dot. bezpieczeństwa raportowane po przyjęciu 1 dawki RSVPreF lub PLC [19, 25]	95
Tabela 48.	Szczegółowe AE po przyjęciu 1 dawki RSVPreF lub PLC w 1. sezonie RSV [19, 24]	95
Tabela 49.	Choroby o możliwym immunologicznym podłożu (pIMD), raportowane w badaniu RENOIR w ciągu 6 miesięcy po podaniu RSVPreF lub PLC [25]	97
Tabela 50.	Skuteczność szczepień przeciwko RSV raportowana w badaniach RWD – wyniki uzupełniające	97
Tabela 51.	Charakterystyka pacjentów zaszczepionych RSVPreF3 OA, uczestniczących w badaniu Domnich 2025 [31]	100
Tabela 52.	Główne powody zaszczepienia przeciwko wirusowi RSV wśród pacjentów zaszczepionych RSVPreF3 OA, uczestniczących w badaniu Domnich 2025 [31]	102
Tabela 53.	Wyniki modeli regresji liniowej (analiza post-hoc) do przewidywania postaw (wpływ na wynik średnich) wobec wirusa RSV wśród pacjentów zaszczepionych RSVPreF3 OA, uczestniczących w badaniu Domnich 2025 [31]	102
Tabela 54.	Wyniki przeszukania w bazie PubMed	104
Tabela 55.	Wyniki przeszukania w bazie Embase	104
Tabela 56.	Wyniki przeszukania w bazie Cochrane Reviews	105
Tabela 57.	Wyniki przeszukania w bazie PubMed	105
Tabela 58.	Wyniki przeszukania w bazie Embase	106
Tabela 59.	Wyniki przeszukania w bazie Cochrane trials	107

Tabela 60.	Wyniki przeszukania w bazie PubMed.....	107
Tabela 61.	Wyniki przeszukania w bazie Embase.....	108
Tabela 62.	Wyniki przeszukiwania w dodatkowych źródłach danych	109
Tabela 63.	Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów – etap I: przeszukanie w kierunku przeglądów systematycznych	110
Tabela 64.	Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów – etap II: przeszukanie w kierunku badań pierwotnych.....	112
Tabela 65.	Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów – etap III: przeszukanie w kierunku badań RWD	115
Tabela 66.	Szczegółowa charakterystyka badania AReSVi-006 [11, 17].....	117
Tabela 67.	Szczegółowa charakterystyka badania RENOIR [19, 26].....	120
Tabela 68.	Metodyka badań RWD włączonych do analizy	124
Tabela 69.	Charakterystyka populacji w badaniach RWD włączonych do analizy.....	125
Tabela 70.	Szczegółowa ocena RoB2 badania ARESVI-006 [11, 17].....	128
Tabela 71.	Szczegółowa ocena RoB2 badania RENOIR [19, 26]	131
Tabela 72.	Ocena wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowana przez NICE.....	133
Tabela 73.	Ocena wiarygodności badań RWD w skali NOS.....	134
Tabela 74.	Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych	135
Tabela 75.	Definicje PK	136
Tabela 76.	Typy doniesień naukowych wg AOTMiT [1].....	141
Tabela 77.	Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration.....	143
Tabela 78.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE.....	146
Tabela 79.	Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE	148
Tabela 80.	Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne	148
Tabela 81.	Formularz dla szczegółowej charakterystyki badań RCT	152
Tabela 82.	Formularz dla szczegółowej charakterystyki badań RWD – metodyka.....	153
Tabela 83.	Formularz dla szczegółowej charakterystyki badań RWD – charakterystyka populacji	154
Tabela 84.	Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych dot. skuteczności w oparciu z badań RCT	154
Tabela 85.	Formularz ekstrakcji danych ciągłych dot. skuteczności w badaniach RCT	154
Tabela 86.	Formularz ekstrakcji danych dot. bezpieczeństwa z badań RCT.....	154
Tabela 87.	Formularz ekstrakcji danych dot. skuteczności z badań RWD.....	155
Tabela 88.	Formularz ekstrakcji danych dot. skuteczności z badań RWD – dane szczegółowe	155
Tabela 89.	Formularz ekstrakcji danych dot. bezpieczeństwa z badań RWD.....	155

Aneks A. Wyniki uzupełniające



A.2. Wyniki porównania bezpośredniego RSVPreF vs PLC

A.2.1. Skuteczność

Tabela 42.
Skuteczność RSVPreF w zapobieganiu 1. epizodowi LRTD (≥2 objawy) o etiologii RSV w porównaniu do PLC
raportowana w badaniu RENOIR [19, 22, 23, 25]

Podgrupa	FU [sezon RSV]	RSVPreF		PLC		RSVPreF vs PLC		
		n/N (%)	IR ^c	n/N (%)	IR ^c	VE [96,66% CI], %	NNV ^e	p
Ogółem	1	11/16 306 (0,1)	1,19	33/16 308 (0,2)	3,58	66,7 [28,8; 85,8]	419	bd
	EOS1	15/18 058 ^c (<0,1)	bd	43/18 076 ^c (0,2)	bd	65,1 [35,9; 82,0]	bd	bd
	EOS2	39/16 164 (0,2)	bd	88/16 059 (0,5)	bd	55,7 [34,7; 70,4]	bd	bd
	1+2	54/18 050 (0,3)	bd	131/18 074 (0,7)	bd	58,8 [43,0; 70,6]	bd	bd

Podgrupa	FU [sezon RSV]	RSVPreF		PLC		RSVPreF vs PLC			
		n/N (%)	IR ^c	n/N (%)	IR ^c	VE [96,66% CI], %	NNV ^e	p	
Według podtypu RSV									
RSV A	1	1/16 306 (0,01)	0,11	9/16 308 (<0,1)	0,98	88,9 [10,6; 99,8]	1150	bd	
	EOS1	3/18 058 (<0,1)	bd	16/18 076 (0,1)	bd	81,3 [34,5; 96,5]	bd	bd	
	EOS2	24/16 164 (0,1)	bd	64/16 059 (0,4)	bd	62,5 [39,2; 77,6]	bd	bd	
	1+2	27/18 050 (0,1)	bd	80/18 074 (0,4)	bd	66,3 [47,2; 79,0]	bd	bd	
RSV B	1	10/16 306 (<0,1)	1,08	23//16 308 (0,1)	2,50	56,5 [-0,7; 82,8]	705	bd	
	EOS1	12/18 058 (0,1)	bd	26/18 076 (0,1)	bd	53,8 [5,2; 78,8]	bd	bd	
	EOS2	14/16 164 (0,1)	bd	26/16 059 (0,2)	bd	46,2 [-7,0; 74,0]	bd	bd	
	1+2	26/18 050 (0,1)	bd	52/18 074 (0,3)	bd	50,0 [18,5; 70,0]	bd	bd	
Według grupy wiekowej									
60-69 lat	1	8/10 176 (0,1)	bd	19/10 191 (0,2)	bd	57,9 [-7,4; 85,3]	bd	bd	
	EOS1	10/bd	bd	25/bd	bd	60,0 [13,8; 82,9]	bd	bd	
	EOS2	24/bd	bd	55/bd	bd	56,4 [28,3; 74,2]	bd	bd	
	1+2	34/bd	bd	80/bd	bd	57,5 [35,8; 72,4]	bd	bd	
70-79 lat	1	2/5207 (<0,1)	bd	9/5196 (0,2)	bd	77,8 [-18,7; 98,1]	bd	bd	
	EOS1	4/bd	bd	12/bd	bd	66,7 [-10,0; 92,2]	bd	bd	
	EOS2	11/bd	bd	28/bd	bd	60,7 [18,6; 82,4]	bd	bd	
	1+2	15/bd	bd	40/bd	bd	62,5 [30,6; 80,8]	bd	bd	
≥80 lat	1	1/923 (0,1)	bd	5/921 (0,5)	bd	80,0 [-104,3; 99,7]	bd	bd	
	EOS1	1/bd	bd	6/bd	bd	83,3 [-37,4; 99,6]	bd	bd	
	EOS2	4/bd	bd	5/bd	bd	20,0 [-271,7; 84,1]	bd	bd	
	1+2	5/bd	bd	11/bd	bd	54,5 [-41,9; 87,6]	bd	bd	
Według czynników ryzyka szczególnego zainteresowania									
Brak czynników ryzyka	1	5/7992 (0,1)	bd	17/7912 (0,2)	bd	70,6 [10,7; 92,4]	bd	bd	
	EOS1	7/bd	bd	21/bd	bd	66,7 [18,6; 88,0]	bd	bd	
	EOS2	11/bd	bd	39/bd	bd	71,8 [43,8; 87,0]	bd	bd	
	1+2	18/bd	bd	60/bd	bd	70,0 [48,5; 83,3]	bd	bd	
≥1 czynnik ryzyka ^a	1	6/8314 (0,1)	bd	16/8396 (0,2)	bd	62,5 [-8,4; 89,1]	bd	bd	
	EOS1	8/bd	bd	22/bd	bd	63,6 [15,2; 86,0]	bd	bd	
	EOS2	28/bd	bd	49/bd	bd	42,9 [7,3; 65,4]	bd	bd	
	1+2	36/bd	bd	71/bd	bd	49,3 [23,2; 67,0]	bd	bd	
≥1 choroba krążeniowo- oddechowa ^b	1	4/2420 (0,2)	bd	6/2498 (0,2)	bd	33,3 [-213,7; 87,9]	bd	bd	
	EOS1	5/bd	bd	9/bd	bd	44,4 [-84,6; 85,4]	bd	bd	
	EOS2	17/bd	bd	22/bd	bd	22,7 [-52,4; 61,5]	bd	bd	
	1+2	22/bd	bd	31/bd	bd	29,0 [-26,6; 60,8]	bd	bd	

Pogrubiono wartości istotne statystycznie. EOS1 – data odcięcia: koniec sezonu 1. (ang. *end of season 1*).

Wyniki analizy śródkresowej (*interim analysis*). Średni okresu obserwacji: sezon 1: 7 mies.; sezon 1+2: 16,4 mies. Punkt odcięcia dla sezonu 1.: 14.07.2022

a) Czynniki ryzyka szczególnego zainteresowania obejmowały: obecne używanie tytoniu, cukrzycę, choroby płuc (POChP, astma, inne), choroby serca (w tym: przewlekła niewydolność serca i inne), choroby wątroby, choroby nerek.

b) Astma, POChP lub przewlekła niewydolność serca.

b) wskaźnik zapadalności wyrażony jako liczba zdarzeń na 1000 osobo-lat.

c) Wynik analizy dla pełnego sezonu 1. na półkuli północnej i południowej (N=36 134).

d) Obliczenia własne.

Tabela 43.

Skuteczność RSVPreF w zapobieganiu 1. epizodowi LRTD (≥3 objawy) o etiologii RSV w porównaniu do PLC raportowana w badaniu RENOIR [19, 21, 25]

Podgrupa	FU [sezon RSV]	RSVPreF		PLC		RSVPreF vs PLC		
		n/N (%)	IR ^c	n/N (%)	IR ^c	VE [96,66% CI], %	NNV ^c	p
Ogółem	1	2/16 306 (<0,1)	0,22	14/16 308 (0,1)	1,52	85,7 [32,0; 98,7]	770	bd
	EOS1	2/18 058 ^d (<0,1)	bd	18/18 076 ^d (0,1)	bd	88,9 [53,6; 98,7]	bd	bd
	EOS2	8/16 164 (<0,1)	bd	36/16 059 (0,2)	bd	77,8 [51,4; 91,1]	bd	bd
	1+2	10/18 050 (0,1)	bd	54/18 074 (0,3)	bd	81,5 [63,3; 91,6]	bd	bd
Według podtypu RSV								
RSV A	1	1/16 306 (<0,1)	0,11	3/16 308 (<0,1)	0,33	66,7 [-393,7; 99,6]	4546	bd
	EOS1	1/18 058 ^d (<0,1)	bd	5/18 076 ^d (0,1)	bd	80,0 [-78,7; 99,6]	bd	bd
	EOS2	5/16 164 (<0,1)	bd	26/16 059 (0,2)	bd	80,8 [49,1; 94,2]	bd	bd
	1+2	6/18 050 (<0,1)	bd	31/18 074 (0,2)	bd	80,6 [52,9; 93,4]	bd	bd
RSV B	1	1/16 306 (<0,1)	0,11	10/16 308 (<0,1)	1,09	90,0 [21,8; 99,8]	1021	bd
	EOS1	1/18 058 ^d (<0,1)	bd	12/18 076 ^d (0,1)	bd	91,7 [43,7; 99,8]	bd	bd
	EOS2	2/16 164 (<0,1)	bd	10/16 059 (0,1)	bd	80,0 [6,1; 97,9]	bd	bd
	1+2	3/18 050 (<0,1)	bd	22/18 074 (0,1)	bd	86,4 [54,6; 97,4]	bd	bd
Według grupy wiekowej								
60-69 lat	1	2/10 176 (<0,1)	bd	9/10 191 (<0,1)	bd	77,8 [-18,7; 98,1]	bd	bd
	EOS1	2/bd	bd	11/bd	bd	81,8 [16,7; 98,0]	bd	bd
	EOS2	5/bd	bd	27/bd	bd	81,5 [51,2; 94,4]	bd	bd
	1+2	7/bd	bd	38/bd	bd	81,6 [58,2; 93,1]	bd	bd
70-79 lat	1	0/5207 (0,0)	bd	2/5196 (<0,1)	bd	100,0 [-573,8; 100]	bd	bd
	EOS1	0/bd	bd	4/bd	bd	100 [-51,5; 100]	bd	bd
	EOS2	3/bd	bd	7/bd	bd	57,1 [-87,7; 92,8]	bd	bd
	1+2	3/bd	bd	11/bd	bd	72,7 [-3,2; 95,1]	bd	bd
≥80 lat	1	0/923 (0,0)	bd	3/921 (0,3)	bd	100,0 [-191,2; 100,0]	bd	bd
	EOS1	0/bd	bd	3/bd	bd	100 [-142,0; 100]	bd	bd
	EOS2	0/bd	bd	2/bd	bd	100 [-432,5; 100]	bd	bd
	1+2	0/bd	bd	5/bd	bd	100 [-9,1; 100]	bd	bd
Według czynników ryzyka szczególnego zainteresowania								
	1	0/7992 (0,0)	bd	6/7912 (0,1)	bd	100,0 [2,2; 100,0]	bd	bd

Podgrupa	FU [sezon RSV]	RSVPreF		PLC		RSVPreF vs PLC		
		n/N (%)	IR ^e	n/N (%)	IR ^e	VE [96,66% CI], %	NNV ^e	p
Brak czynników ryzyka	EOS1	0/bd	bd	7/bd	bd	100 [30,6; 100]	bd	bd
	EOS2	1/bd	bd	13/bd	bd	92,3 [48,8; 99,8]	bd	bd
	1+2	1/bd	bd	20/bd	bd	95,0 [68,7; 99,9]	bd	bd
≥1 czynnik ryzyka ^a	1	2/8314 (<0,1)	bd	8/8396 (0,1)	bd	75,0 [-39,1; 97,9]	bd	bd
	EOS1	2/bd	bd	11/bd	bd	81,8 [16,7; 98,0]	bd	bd
	EOS2	7/bd	bd	23/bd	bd	69,6 [26,7; 89,0]	bd	bd
	1+2	9/bd	bd	34/bd	bd	73,5 [43,6; 88,8]	bd	bd
≥1 choroba krążeniowo-oddechowa ^b	1	2/2420 (0,1)	bd	4/2498 (0,2)	bd	50,0 [-302,1; 96,4]	bd	bd
	EOS1	2/bd	bd	6/bd	bd	66,7 [-86,4; 96,7]	bd	bd
	EOS2	5/bd	bd	13/bd	bd	61,5 [-15,0; 89,3]	bd	bd
	1+2	7/bd	bd	19/bd	bd	63,2 [8,5; 86,9]	bd	bd

Pogrubiono wartości istotne statystycznie. EOS1/2 – data odcięcia: koniec sezonu 1./2. (ang. *end of season 1/2*).

Wyniki analizy śródkresowej (*interim analysis*). Średni okresu obserwacji: sezon 1: 7 mies.; sezon 1+2: 16,4 mies. Punkt odcięcia dla sezonu 1.: 14.07.2022.

a) Czynniki ryzyka szczególnego zainteresowania obejmowały: obecne używanie tytoniu, cukrzycę, choroby płuc (POChP, astma, inne), choroby serca (w tym: przewlekła niewydolność serca i inne), choroby wątroby, choroby nerek.

b) Astma, POChP lub przewlekła niewydolność serca

c) Wskaźnik zapadalności wyrażony jako liczba zdarzeń na 1000 osobo-lat.

d) Wynik analizy dla pełnego sezonu 1. na półkuli północnej i południowej (N=36 134).

e) Obliczenia własne.

Tabela 44.

Skuteczność RSVPreF w zapobieganiu 1. epizodowi ARI o etiologii RSV w porównaniu do PLC raportowana w badaniu RENOIR [19, 25]

Podgrupa	FU [sezon RSV]	RSVPreF		PLC		RSVPreF vs PLC		
		n/N (%)	IR ^b	n/N (%)	IR ^b	VE [96,66% CI]	NNV ^d	p
Ogółem	1	22/16 306 (0,1)	2,38	58/16 308 (0,4)	6,30	62,1 [37,1; 77,9]	256	bd
	EOS1	37/18 058 ^c (0,2)	bd	98/18 076 ^c (0,5)	bd	62,2 [44,4; 74,9]	bd	bd
	EOS2	149/16 164 (0,9)	bd	236/16 059 (1,5)	bd	36,9 [22,2; 48,9]	bd	bd
	1+2	186/18 050 (1,0)	bd	334/18 074 (1,8)	bd	44,3 [33,2; 53,7]	bd	bd
Według podtypu RSV								
RSV A	1	4/16 306 (<0,1)	0,43	12/16 308 (<0,1)	1,30	66,7 [-10,0; 92,2]	1150	bd
	EOS1	11/18 058 (0,1)	bd	35/18 076 (0,2)	bd	68,6 [36,7; 85,6]	bd	bd
	EOS2	106/16 164 (0,7)	bd	175/16 059 (1,1)	bd	39,4 [22,5; 52,9]	bd	bd
	1+2	117/18 050 (0,6)	bd	210/18 074 (1,2)	bd	44,3 [29,8; 55,9]	bd	bd
RSV B	1	18/16 306 (0,1)	1,95	45/16 308 (0,3)	4,89	60,0 [29,5; 78,2]	341	bd
	EOS1	26/18 058 (0,1)	bd	63/18 076 (0,3)	bd	58,7 [33,9; 74,9]	bd	bd
	EOS2	43/16 164 (0,3)	bd	64/16 059 (0,4)	bd	32,8 [-0,4; 55,4]	bd	bd
	1+2	69/18 050 (0,4)	bd	127/18 074 (0,7)	bd	45,7 [26,6; 60,1]	bd	bd

Podgrupa	FU [sezon RSV]	RSVPreF		PLC		RSVPreF vs PLC		
		n/N (%)	IR ^b	n/N (%)	IR ^b	VE [96,66% CI]	NNV _d	p
Według grupy wiekowej								
60-69 lat	1	14/10 176 (0,1)	bd	37/10 191 (0,4)	bd	62,2 [28,3; 81,1]	bd	bd
	EOS1	25/bd	bd	68/bd	bd	63,2 [41,1; 77,7]	bd	bd
	EOS2	101/bd	bd	161/bd	bd	37,3 [19,0; 51,6]	bd	bd
	1+2	126/bd	bd	229/bd	bd	45,0 [31,3; 56,1]	bd	bd
70-79 lat	1	5/5207 (0,1)	bd	14/5196 (0,3)	bd	64,3 [-4,9; 89,9]	bd	bd
	EOS1	9/bd	bd	22/bd	bd	59,1 [7,6; 83,4]	bd	bd
	EOS2	41/bd	bd	67/bd	bd	38,8 [8,4; 59,6]	bd	bd
	1+2	50/bd	bd	89/bd	bd	43,8 [19,7; 61,1]	bd	bd
≥80 lat	1	3/923 (0,3)	bd	7/921 (0,8)	bd	57,1 [-87,7; 92,8]	bd	bd
	EOS1	3/bd	bd	8/bd	bd	62,5 [-56,2; 93,6]	bd	bd
	EOS2	7/bd	bd	8/bd	bd	12,5 [-176,1; 73,0]	bd	bd
	1+2	10/bd	bd	16/bd	bd	37,5 [-46,5; 74,6]	bd	bd
Według czynników ryzyka szczególnego zainteresowania								
Brak czynników ryzyka	1	12/7992 (0,2)	bd	31/7912 (0,4)	bd	61,3 [22,5; 81,9]	bd	bd
	EOS1	21/bd	bd	51/bd	bd	58,8 [30,3; 76,5]	bd	bd
	EOS2	75/bd	bd	114/bd	bd	34,2 [11,2; 51,5]	bd	bd
	1+2	96/bd	bd	165/bd	bd	41,8 [24,7; 55,2]	bd	bd
≥1 czynnik ryzyka ^a	1	10/8314 (0,1)	bd	27/8396 (0,3)	bd	63,0 [21,0; 84,0]	bd	bd
	EOS1	16/bd	bd	47/bd	bd	66,0 [38,9; 82,0]	bd	bd
	EOS2	74/bd	bd	122/bd	bd	39,3 [18,4; 55,2]	bd	bd
	1+2	90/bd	bd	169/bd	bd	46,7 [30,8; 59,2]	bd	bd
≥1 choroba krążeniowo-oddechowa ^b	1	4/2420 (0,2)	bd	8/2498 (0,3)	bd	50,0 [-86,6; 89,0]	bd	bd
	EOS1	6/bd	bd	19/bd	bd	68,4 [17,8; 89,7]	bd	bd
	EOS2	33/bd	bd	45/bd	bd	26,7 [-17,5; 54,7]	bd	bd
	1+2	39/bd	bd	64/bd	bd	39,1 [7,9; 60,2]	bd	bd

Pogrubiono wartości istotne statystycznie. EOS1/2 – data odcięcia: koniec sezonu 1./2. (ang. *end of season 1/2*).

Wyniki analizy śródkresowej (*interim analysis*). Punkt odcięcia dla sezonu 1.: 14.07.2022

a) Czynniki ryzyka szczególnego zainteresowania obejmowały: obecne używanie tytoniu, cukrzycę, choroby płuc (POCHP, astma, inne), choroby serca (w tym: przewlekła niewydolność serca i inne), choroby wątroby, choroby nerek.

b) wskaźnik zapadalności wyrażony jako liczba zdarzeń na 1000 osobo-lat.

c) Wynik analizy dla pełnego sezonu 1. na półkuli północnej i południowej (N=36 134).

d) Obliczenia własne.

Tabela 45.

Czas trwania epizodu LRTD/ARI występującego po zaszczepieniu RSVPreF w porównaniu do PLC raportowana w badaniu RENOIR [24]

Punkt końcowy	RSVPreF		PLC		RSVPreF vs PLC	
	N	Średnia (SD)	N	Średnia (SD)	MD [95% CI] ^a	p
Czas trwania epizodu LRTD (≥2 objawów)	11	22,7 (27,99)	34	14,9 (11,18)	7,8 [-9,16; 24,76]	bd
Czas trwania epizodu LRTD (≥3 objawów)	2	10,5 (7,78)	14	19,3 (14,39)	-8,8 [-21,96; 4,36]	bd
Czas trwania epizodu ARI	22	15,1 (20,90)	59	14,9 (10,66)	0,2 [-8,95; 9,35]	bd

Pogrubiono wartości istotne statystycznie.

a) obliczenia własne

Tabela 46.

Skuteczność RSVPreF w zapobieganiu zakażeniom RSV wymagającym postępowania medycznego raportowana w badaniu RENOIR [20, 25]

Punkt końcowy	FU	RSVPreF		PLC		RSVPreF vs PLC			
		n/N (%)	IR	n/N (%)	IR	VE [95% CI]	NNV	p	
LRTD (≥2 objawów) o etiologii RSV wymagająca...									
...postępowania medycznego ogółem	1	7/16 306 (<0,1)	0,8	20/16 308 (0,1)	2,2	65,1 [14,0; 87,5] ^c	715	bd	
	EOS1	8/18 058 ^b (0,04)	bd	27/18 076 ^b (0,15)	bd	70,4 [33,0; 88,4] ^a	bd	bd	
	EOS2	20/16 164 (0,1)	bd	43/16 059 (0,3)	bd	53,5 [19,2; 74,1]	bd	bd	
	1+2	28/18 050 (0,2)	bd	70/18 074 (0,4)	bd	60,0 [37,2; 75,2]	bd	bd	
...hospitalizacji	EOS1	0/18 058 (0,0) ^b	bd	2/18 076 (<0,1) ^b	bd	0,80 [0,99; -3,17]	bd	bd	
...wizyty na ICU	EOS1	0/18 058 (0,0) ^b	bd	0/18 076 (0,0) ^b	bd	0,00 [0,98; -49,44]	bd	bd	
LRTD (≥3 objawów) o etiologii RSV wymagająca...									
...postępowania medycznego ogółem	1	2/16 306 (<0,1)	0,2	10/16 308 (0,1)	1,1	80,0 [6,3; 97,9] ^c	1112	bd	
	EOS1	2/18 058 ^b (0,01)	bd	13/18 076 ^b (0,07)	bd	84,6 [32,0; 98,3] ^a	bd	bd	
	EOS2	7/16 164 (<0,1)	bd	25/16 059 (0,2)	bd	72,0 [33,4; 89,8]	bd	bd	
	1+2	9/18 050 (<0,1)	bd	38/18 074 (0,2)	bd	76,3 [50,2; 89,9]	bd	bd	
...hospitalizacji	EOS1	0/18 058 (0,0) ^b	bd	2/18 076 (<0,1) ^b	bd	0,80 [0,99; -3,17]	bd	bd	
...wizyty na ICU	EOS1	0/18 058 (0,0) ^b	bd	0/18 076 (0,0) ^b	bd	0,00 [0,98; -49,44]	bd	bd	
ARI o etiologii RSV wymagająca...									
...postępowania medycznego ogółem	EOS1	15/18 058 ^b (0,08)	bd	43/18 076 ^b (0,2)	bd	65,1 [35,9; 82,0] ^a	bd	bd	
	EOS2	44/16 164 (0,3)	bd	83/16 059 (0,5)	bd	47,0 [22,7; 64,1]	bd	bd	
	1+2	59/18 050 (0,3)	bd	126/18 074 (0,7)	bd	53,2 [35,7; 66,2]	bd	bd	
...hospitalizacji	EOS1	0/18 058 (0,0) ^b	bd	3/18 076 (<0,1) ^b	bd	0,86 [0,99; -1,77]	bd	bd	
...wizyty na ICU	EOS1	0/18 058 (0,0) ^b	bd	0/18 076 (0,0) ^b	bd	0,00 [0,98; -49,44]	bd	bd	

Pogrubiono wartości istotne statystycznie. EOS1/2 – data odcięcia: koniec sezonu 1./2. (ang. *end of season 1/2*). Postępowanie medyczne rozumiano jako wizytę u lekarza POZ, lekarza specjalisty, wizytę domową, kontakt telefoniczny z lekarzem lub hospitalizację, definicje punktów końcowych przedstawiono w Aneks F.

a) VE obliczono jako 1-RR (ang. *risk ratio*)

b) Wynik analizy dla pełnego sezonu 1. na półkuli północnej i południowej (N=36 134).

c) Skuteczność skorygowana o czas obserwacji, obliczana jako $1-(hP/[1-P])$, gdzie P jest liczbą przypadków RSVpreF podzieloną przez całkowitą liczbę przypadków, a h jest stosunkiem całkowitego czasu obserwacji w grupie placebo do całkowitego czasu obserwacji w grupie RSVpreF.

A.2.2. Profil bezpieczeństwa

Tabela 47.

Punkty końcowe dot. bezpieczeństwa raportowane po przyjęciu 1 dawki RSVPreF lub PLC [19, 25]

Punkt końcowy	FU	RSVPreF	PLC	RSVPreF vs PLC		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNH/RD [95% CI] ^a	p
Analiza w kohorcie <i>solicited set</i> (raportowano wyłącznie w raporcie FDA)						
AE miejscowe przewidziane (<i>solicited</i>)	7 dni	438/3621 (12,1)	235/3539 (6,6)	1,82 [1,57; 2,21]	NNH = 18 [14; 24]	bd
AE miejscowe 3. stopnia przewidziane (<i>solicited</i>)	7 dni	8/3621 (0,2)	2/3539 (<0,1)	3,91 [0,83; 18,40]	RD = 0,0016 [-0,0001; 0,0034]	bd
AE ogólnoustrojowe przewidziane(<i>solicited</i>)	7 dni	993/3621 (27,4)	909/3539 (25,7)	1,07 [0,99; 1,15]	RD = 0,017 [-0,003; 0,038]	bd
AE ogólnoustrojowe 3. stopnia przewidziane (<i>solicited</i>)	7 dni	27/3621 (0,7)	20/3539 (0,6)	1,32 [0,74; 2,35]	RD = 0,002 [-0,002; 0,006]	bd
Analiza w populacji ogółem (<i>Exposed set</i>)						
AE ^b ogółem	1 miesiąc	1544/17 215 (9,0)	1453/17 069 (8,5)	1,05 [0,98; 1,13]	RD = 0,005 [-0,001; 0,011]	bd
AE ^b związane z interwencją	1 miesiąc	239/17 215 (1,4)	163/17 069 (1,0)	1,45 [1,19; 1,77]	NNH = 230 [151; 486]	bd
SAE	1 sezon	396/17 215 (2,3)	387/17 069 (2,3)	1,01 [0,88; 1,17]	RD = 0,0003 [-0,00280; 0,0035]	bd
AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu	1 sezon	10/17 215 (<0,1)	6/17 069 (<0,1)	1,65 [0,60; 4,55]	RD = 0,0002 [-0,0002; 0,0007]	bd
AE prowadzące do przerwania udziału w badaniu związane z interwencją	1 sezon	0/17 215 (0,0)	0/17 069 (0,0)	0,99 [0,02; 49,97]	RD = 0,000 [-0,001; 0,001]	bd
AE prowadzące do zgonu	1 sezon	52/17 215 (0,3)	49/17 069 (0,3)	1,05 [0,71; 1,55]	RD = 0,0001 [-0,0010; 0,0013]	bd
AE prowadzące do zgonu związane z interwencją	1 sezon	0/17 215 (0,0)	0/17 069 (0,0)	0,99 [0,02; 49,97]	RD = 0,000 [-0,001; 0,001]	bd

Pogrubiono wartości istotne statystycznie.

a) obliczenia własne.

b) zgodnie z informacją zawartą w raporcie FDA, raportowane jako AE inne niż przewidziane jako związane z reaktożnością (*unsolicited*).

Tabela 48.

Szczegółowe AE po przyjęciu 1 dawki RSVPreF lub PLC w 1. sezonie RSV [19, 24]

Punkt końcowy	RSVPreF3 OA	PLC	RSVPreF3 OA vs PLC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNH/RD [95% CI] ^a	p
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania ogółem	176/17 215 (1,0)	95/17 069 (0,6)	1,84 [1,43; 2,36]	NNH = 214 [153; 358]	bd
Reakcje w miejscu wstrzyknięcia	3/17 215 (<0,1)	0/17 069 (0,0)	6,94 [0,36; 134,36]	RD = 0,0002 [-0,0001; 0,0004]	bd

Punkt końcowy	RSVPreF3 OA	PLC	RSVPreF3 OA vs PLC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI] ^a	NNH/RD [95% CI] ^a	p
Ból w miejscu wstrzyknięcia	77/17 215 (0,4)	39/17 069 (0,2)	1,96 [1,33; 2,88]	NNH = 457 [292; 1041]	bd
Rumień w miejscu wstrzyknięcia	31/17 215 (0,2)	5/17 069 (<0,1)	6,15 [2,39; 15,81]	NNH = 663 [456; 1212]	bd
Obrzęk w miejscu wstrzyknięcia	22/17 215 (0,1)	4/17 069 (<0,1)	5,45 [1,88; 15,82]	NNH = 958 [615; 2161]	bd
Świąd w miejscu wstrzyknięcia	9/17 215 (0,1)	3/17 069 (<0,1)	2,97 [0,81; 10,99]	RD = -0,00005 [0,00074; 0,0002]	bd
Ciepło w miejscu wstrzyknięcia	4/17 215 (<0,1)	1/17 069 (<0,1)	3,97 [0,44; 35,48]	RD = 0,0002 [0,0001; 0,0004]	bd
Ból stawu w miejscu wstrzyknięcia	4/17 215 (<0,1)	2/17 069 (<0,1)	1,98 [0,36; 10,83]	RD = 0,0001 [-0,0002; 0,0004]	bd
Stany asteniczne	2/17 215 (<0,1)	0/17 069 (0,0)	4,96 [0,24; 103,26]	RD = 0,0001 [-0,0001; 0,0003]	bd
Zmęczenie	15/17 215 (<0,1)	23/17 069 (0,1)	0,65 [0,34; 1,24]	RD = -0,0005 [-0,0012; 0,0002]	bd
Gorączka	15/17 215 (<0,1)	9/17 069 (<0,1)	1,65 [0,72; 3,78]	RD = 0,0003 [-0,0002; 0,0009]	bd
Reakcje w miejscu szczepienia	3/17 215 (<0,1)	0/17 069 (0,0)	6,94 [0,36; 134,36]	RD = 0,0002 [-0,00005; 0,0004]	bd
Ból	1/17 215 (<0,1)	1/17 069 (<0,1)	0,99 [0,06; 15,85]	RD = -0,0000005 [-0,0002; 0,0002]	bd
Dreszcze	3/17 215 (<0,1)	2/17 069 (<0,1)	1,49 [0,25; 8,90]	RD = 0,00006 [-0,00020; 0,00031]	bd
Zaburzenia układu nerwowego ogółem	40/17 215 (0,2)	35/17 069 (0,2)	1,13 [0,72; 1,78]	RD = 0,0003 [-0,0007; 0,001]	bd
Ból głowy	32/17 215 (0,2)	29/17 069 (0,2)	1,09 [0,66; 1,81]	NNH = 0,00002 [-0,0007; 0,0013]	bd
Zaburzenia układu mięśniowo-szkieletowego i tkanki łącznej ogółem	24/17 215 (0,1)	15/17 069 (<0,1)	1,59 [0,83; 3,02]	RD = 0,0005 [-0,0002; 0,0012]	bd
Bóle mięśni	14/17 215 (<0,1)	9/17 069 (<0,1)	1,54 [0,67; 3,56]	RD = 0,0003 [-0,0003; 0,0008]	bd
Ból stawów	3/17 215 (<0,1)	2/17 069 (<0,1)	1,49 [0,25; 8,90]	RD = 0,0001 [-0,0002; 0,0003]	bd
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia ogółem	12/17 215 (<0,1)	17/17 069 (<0,1)	0,70 [0,33; 1,46]	RD = -0,0003 [-0,0009; 0,0003]	bd
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem	12/17 215 (<0,1)	19/17 069 (0,1)	0,63 [0,30; 1,29]	NNH = -0,0004 [-0,0011; 0,0002]	bd
Nudności	2/17 215 (<0,1)	10/17 069 (<0,1)	0,20 [0,04; 0,90]	NNH = 2129 [1153; 13779]	bd

Pogrubiono wartości istotne statystycznie. Uwzględniono AE raportowane u ≥0,5% uczestników oraz AE raportowane u ≥0,5% uczestników badania ARESVI-006.

a) Obliczenia własne.

Tabela 49.

Choroby o możliwym immunologicznym podłożu (pIMD), raportowane w badaniu RENOIR w ciągu 6 miesięcy po podaniu RSVPreF lub PLC [25]

Punkt końcowy	RSVPreF3 OA	PLC	RSVPreF3 OA vs PLC		
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI]	p
Polineuropatia aksonalna	1/17 215 (<0,1)	0/17 069 (0,0)	2,97 [0,12; 73,01]	RD = 0,0001 [-0,0001; 0,0002]	bd
Zespół Guillaina-Barrégo ^a	2/17 215 (<0,1)	0/17 069 (0,0)	4,96 [0,24; 103,26]	RD = 0,0001 [-0,0001; 0,0003]	bd

a) raportowane jako SAE; w tym 1 przypadek zespołu Millera-Fichera.

A.3. Analiza dowodów z rzeczywistej praktyki klinicznej – wyniki uzupełniające

Tabela 50.

Skuteczność szczepień przeciwko RSV raportowana w badaniach RWD – wyniki uzupełniające

Akronim	Populacja	Ramię badania	n (%)	N	IR ^a	VE [95%CI], %
Punkt końcowy: hospitalizacja związana z RSV						
IVY [28]	Ogółem	Zaszczepieni wśród RSV+ (cases)	9 (2,5)	367	-	79 [56; 90] ^{b,c}
		Zaszczepieni wśród RSV- (controls)	256 (9,8)	2611	-	
	60-74 lata	Zaszczepieni wśród RSV+ (cases)	4 (1,9)	214	-	75 [31; 91] ^b
		Zaszczepieni wśród RSV- (controls)	118 (7,7)	1542	-	
	≥75 lat	Zaszczepieni wśród RSV+ (cases)	5 (3,3)	153	-	76 [40; 91] ^b
		Zaszczepieni wśród RSV- (controls)	138 (12,9)	1069	-	
VISION [27, 28]	Pacjenci immunokompetentni	RSV+ wśród zaszczepionych	35 (1,4)	2455	-	80 [71; 85] ^b
		RSV+ wśród niezaszczepionych (ref.)	1567 (6,1)	25 816	-	Ref.
	Pacjenci immunokompetentni, wiek: 60-74 lata	RSV+ wśród zaszczepionych	11 (1,3)	836	-	81 [66; 90] ^b
		RSV+ wśród niezaszczepionych	670 (6,1)	11 048	-	Ref.
	Pacjenci immunokompetentni, wiek: ≥75 lat	RSV+ wśród zaszczepionych	24 (1,5)	1619	-	79 [68; 86] ^b
		RSV+ wśród niezaszczepionych	897 (6,1)	14 768	-	Ref.
	Pacjenci immunokompetentni	RSV+ wśród zaszczepionych Arexvy	21 (1,2)	1812	-	83 [73; 89] ^b

Akronim	Populacja	Ramię badania	n (%)	N	IR ^a	VE [95%CI], %
	Pacjenci immunoniekompetentni	RSV+ wśród zaszczepionych Abrysvo	13 (2,0)	642	-	73 [52; 85] ^b
		RSV+ wśród niezaszczepionych	1567 (6,1)	25 816	-	Ref.
		RSV+ wśród zaszczepionych	10 (1,2)	820	-	73 [48; 85] ^b
		RSV+ wśród niezaszczepionych	314 (4,1)	7615	-	Ref.
VHA [28]	Ogółem	Szczepieni (Arexvy lub Abrysvo)	15 ^d	146 747	0,3	82 [69; 89] ^e
		Brak szczepienia przeciwko RSV	80,3 ^d	146 747	1,6	
Medicare [28]	Pacjenci z ESRD, bez dodatkowych stanów obniżających odporność ^f	Szczepieni (Arexvy lub Abrysvo)	<11 ^{d,g}	4604	-	78 [45; 91] ^h
		Brak szczepienia przeciwko RSV	275 ^d	47 176	-	Ref.
	Pacjenci z ESRD, z dodatkowymi stanami obniżającymi odporność ^f	Szczepieni (Arexvy lub Abrysvo)	<11 ^{d,g}	2130	-	80 [31; 94] ^{h,i}
		Brak szczepienia przeciwko RSV	136 ^d	15 369	-	Ref.
Punkt końcowy: wizyty na oddziale ratunkowym związane z RSV						
VISION [27, 28]	Pacjenci immunokompetentni	RSV+ wśród zaszczepionych	57 (1,9)	3030	-	77 [70; 83] ^b
		RSV+ wśród niezaszczepionych	2645 (7,9)	33 491	-	
	Pacjenci immunokompetentni, wiek: 60-74 lat	RSV+ wśród zaszczepionych	23 (2,0)	1139	-	75 [62; 84] ^b
		RSV+ wśród niezaszczepionych	1303 (7,7)	16 985	-	
	Pacjenci immunokompetentni, wiek: ≥75 lat	RSV+ wśród zaszczepionych	34 (1,8)	1891	-	78 [69; 85] ^b
		RSV+ wśród niezaszczepionych	1342 (8,1)	16 506	-	
	Pacjenci immunokompetentni, w zależności od przyjętej szczepionki	RSV+ wśród zaszczepionych Arexvy	47 (1,9)	2522	-	77 [70; 83] ^b
		RSV+ wśród zaszczepionych Abrysvo	9 (1,8)	506	-	79 [59; 89] ^b
		RSV+ wśród niezaszczepionych	2645 (7,9)	33 491	-	Ref.
	VHA [28]	Ogółem	Szczepieni (Arexvy lub Abrysvo)	66 ^d	146 747	1,3
Brak szczepienia przeciwko RSV			289,3 ^d	146 747	5,7	
Punkt końcowy: hospitalizacja lub wizyta na oddziale ratunkowym z powodu LRTD związanej z RSV						
KPSC [21]	Ogółem	Zaszczepieni (Abrysvo) wśród RSV+ (cases)	2 (0,3)	576	-	89 [52;97] ^j
		Zaszczepieni (Abrysvo) wśród RSV- (controls)	26 (3,4)	760	-	

Akronim	Populacja	Ramię badania	n (%)	N	IR ^a	VE [95%CI], %
Punkt końcowy: krytyczna choroba związana z RSV (przyjęcie na oddział intensywnej terapii i/lub zgon)						
VISION [27, 28]	Pacjenci immunokompetentni	RSV+ wśród zaszczepionych	5 (0,2)	2425	-	81 [52; 92] ^b
		RSV+ wśród niezaszczepionych	257 (1,0)	24 506	-	
Punkt końcowy: udokumentowana infekcja RSV						
VHA [28]	Ogółem	Szczepieni (Arexvy lub Abrysvo)	88 ^d	146 747	1,7	77 [71; 81] ^e
		Brak szczepienia przeciwko RSV	372,0 ^d	146 747	7,3	
	Wiek: 60-69 lat	Szczepieni (Arexvy lub Abrysvo)	17 ^d	28 247	2,3	78 [63; 86] ^e
		Brak szczepienia przeciwko RSV	74,9 ^d	28 247	10,0	
	Wiek: 70-79 lat	Szczepieni (Arexvy lub Abrysvo)	47 ^d	82 734	2,1	77 [69; 83] ^e
		Brak szczepienia przeciwko RSV	204,8 ^d	82 734	9,2	
	Wiek: ≥80 lat	Szczepieni (Arexvy lub Abrysvo)	26 ^d	35 691	2,7	72 [59; 81] ^e
		Brak szczepienia przeciwko RSV	93,5 ^d	35 691	9,8	
	Immunokompetentni	Szczepieni (Arexvy lub Abrysvo)	71 ^d	135 936	1,9	78 [72; 83] ^e
		Brak szczepienia przeciwko RSV	325,5 ^d	135 936	9,0	
	Immunoniekompetentni	Szczepieni (Arexvy lub Abrysvo)	16 ^d	10 638	5,8	71 [52; 83] ^e
		Brak szczepienia przeciwko RSV	54,2 ^d	10 638	19,9	
	Ogółem, w zależności od przyjętej szczepionki	Szczepieni (Arexvy)	22 ^d	43 853	1,6	77 [64; 85] ^e
		Brak szczepienia przeciwko RSV	94 ^d	43 853	7,1	
Ogółem, w zależności od przyjętej szczepionki	Szczepieni (Abrysvo)	66 ^d	101 542	2,6	77 [70; 82] ^e	
	Brak szczepienia przeciwko RSV	281,2 ^d	101 542	11,1		
	Zaszczepieni (Abrysvo) wśród RSV-	26 (3,4)	760	-		

ESRD – schyłkowa choroba nerek (ang. *end-stage renal disease*); n – liczba pacjentów, u których wystąpiło zdarzenie, chyba, że zaznaczono inaczej; N – całkowita liczba pacjentów w grupie, chyba, że zaznaczono inaczej; ref. – grupa referencyjna w obliczeniach VE; a) wskaźnik zapadalności wyrażony jako liczba zdarzeń na 1000 osobo-lat; b) zdefiniowane jako: $(1 - aOR) * 100\%$; c) uwzględniono zmienne: wiek, płeć, rasę i przynależność etniczną, ośrodku medycznego, miesiąca kalendarzowego, indeksu chorób współistniejących Charlsona, schorzeń współistniejących, zamieszkania w ośrodku opieki długoterminowej, liczby wizyt ambulatoryjnych lub hospitalizacji w poprzednim roku oraz wskaźnika wrażliwości społecznej; wagi obliczono jako odwrotność prawdopodobieństwa szczepienia; tylko wskaźnik wrażliwości społecznej nie został zrównoważony po ważeniu między pacjentami zaszczepionymi i niezaszczepionymi i został uwzględniony jako współmienna w ostatecznym modelu regresji logistycznej; d) liczba zdarzeń; e) zdefiniowane jako: $(1 - HR) * 100$; f) stan obniżający odporność zdefiniowany jako ≥ 2 przypadki zdiagnozowania przy wypisie ze szpitala choroby powodującej upośledzenie odporności (nowotwór złośliwy układu krwiotwórczego, nowotwór złośliwy łity, przeszczep, choroby reumatologiczne/zapalne, inne wrodzone choroby układu odpornościowego lub niedobór odporności) w ciągu 183 dni przed datą szczepienia; g) dokładna liczba niedostępna ze względu na ograniczenia w raportowaniu; h) zdefiniowane jako: $(1 - aHR) * 100\%$; i) niektóre szacunki są niedokładne, co może wynikać ze stosunkowo małej liczby osób, rzeczywista VE może znacznie różnić się od przedstawionej wartości; j) skorygowano o wiek, płeć, miesiące wizyty, rasę/pochodzenie etniczne, wskaźnik Charlsona, poprzednie wizyty ambulatoryjne, poprzednie wizyty szpitalne, poprzednie wizyty na SOR-ze, POChP, cukrzycę, chorobę nerek i chorobę naczyń obwodowych

A.4. Wyniki badania Domnich 2025

Wyniki przedstawione w ramach analizy uzupełniającej pochodzą z badania przekrojowego przeprowadzonego w 2024 r. we Włoszech (Liguria) wśród osób dorosłych w wieku ≥ 60 lat, zaszczepionych przeciwko RSV z zastosowaniem RSVPre3 OA (Arexvy®).

Badanie ankietowe przeprowadzono wśród 453 zaszczepionych pacjentów (Tabela 51). Średni wiek uczestników wynosił $74,9 \pm 8,0$ lat, a 50,6% stanowili mężczyźni. Aż 89,2% respondentów miało co najmniej jedną chorobę współistniejącą – najczęściej były to schorzenia układu sercowo-naczyniowego (70,4%), choroby układu oddechowego (27,6%) oraz cukrzyca (18,5%).

Wśród uczestników badania wskaźniki przyjęcia szczepień sezonowych były wysokie: 91,2% uczestników otrzymało szczepionkę przeciw grypie sezonowej w sezonie 2023/2024, a 98,7% było zaszczepionych co najmniej dwiema dawkami przeciw COVID-19.

Do najczęściej wskazywanych powodów przyjęcia szczepionki przeciw RSV należały: zalecenie lekarza rodzinnego (43,9%), chęć uzyskania ochrony przed zakażeniem (20,8%) oraz poczucie zwiększonego ryzyka zachorowania (16,6%).

Średni wynik wskaźnika zaufania do szczepień (VTI) wyniósł 91,5%, co wskazuje na wysoki poziom zaufania do immunizacji wśród badanych. Bardziej pozytywne nastawienie do szczepień przeciw RSV zaobserwowano ($p < 0,01$) u osób, które otrzymały więcej dawek szczepionki przeciw COVID-19, a także tych, które jako główny motyw szczepienia wskazywały chęć ochrony zdrowia lub poczucie narażenia na zakażenie RSV (Rysunek 7, Tabela 53).

Tabela 51.
Charakterystyka pacjentów zaszczepionych RSVPreF3 OA, uczestniczących w badaniu Domnich 2025 [31]

Cecha populacji		RSVPreF3 OA (n = 453)
Płeć, n (%)	Kobiety	229 (51)
	Mężczyźni	224 (49)
Wiek	60-74 lata, n (%)	220 (49)
	≥ 75 lat, n (%)	233 (51)
	Średnia (SD)	74,9 (8,0)
Narodowość, n (%)	Włoska	440 (97)
	Pozostałe	13 (3)
Poziom wykształcenia, n (%)	Podstawowe	58 (13)
	Gimnazjalne	84 (19)
	Średnia	175 (39)
	Wyższe	128 (28)
	Nieznane	8 (2)

Cecha populacji		RSVPreF3 OA (n = 453)
Palenie tytoniu, n (%)	Nie, nigdy	199 (44)
	Tak, w przeszłości	205 (45)
	Tak, obecnie	49 (11)
BMI [kg/m ²], n (%)	<18,5	14 (3)
	18,5 – 24,9	221 (49)
	25,0 – 29,9	158 (35)
	≥30	60 (13)
Choroby współistniejące, n (%)	≥1 choroba współistniejąca	404 (89)
	Choroby sercowo-naczyniowe (w tym nadciśnienie)	319 (70)
	Choroby sercowo-naczyniowe (wykluczając nadciśnienie)	160 (35)
	Choroby mózgowo-naczyniowe	46 (10)
	Choroby układu oddechowego	125 (28)
	Cukrzyca	84 (19)
	Choroby układu pokarmowego	41 (9)
	Choroby nerel	23 (5)
	Choroby autoimmunologiczne / reumatologiczne	29 (6)
	Asplenia	3 (1)
	Aktualna choroba nowotworowa	11 (2)
	Choroba nowotworowa przebyta w przeszłości	68 (15)
Szczepienie na grypę w sezonie 2022/2023, n (%)	Tak	386 (85)
	Nie	59 (13)
	Brak informacji	8 (2)
Szczepienie na grypę w sezonie 2023/2024, n (%)	Tak	406 (90)
	Nie	39 (9)
	Brak informacji	8 (2)
Szczepienie na COVID-19, łączna liczba dawek, n (%)	0	6 (1)
	1	0 (0)
	2	10 (2)
	3	108 (24)
	4	118 (26)
	5	158 (35)
	6	45 (10)
	Brak informacji	8 (2)

Tabela 52.

Główne powody zaszczepienia przeciwko wirusowi RSV wśród pacjentów zaszczepionych RSVPreF3 OA, uczestniczących w badaniu Domnich 2025 [31]

Powód szczepienia	n (%)	95% CI
Zalecenie lekarza rodzinnego	199 (43,9)	39,3–48,6
Chęć uzyskania ochrony	94 (20,8)	17,1–24,8
Poczucie bycia w grupie ryzyka	75 (16,6)	13,3–20,3
Obawa przed wirusem	17 (3,8)	2,2–5,9
Dbanie o zdrowie	16 (3,5)	2,0–5,7
Ogólne znaczenie szczepień	9 (2,0)	0,9–3,7
Inne	22 (4,9)	3,1–7,3
Brak danych	21 (4,6)	–

Rysunek 7.

Postawy wobec wirusa RSV i szczepienia przeciw RSV wśród pacjentów zaszczepionych RSVPreF3 OA, uczestniczących w badaniu Domnich 2025 [31]

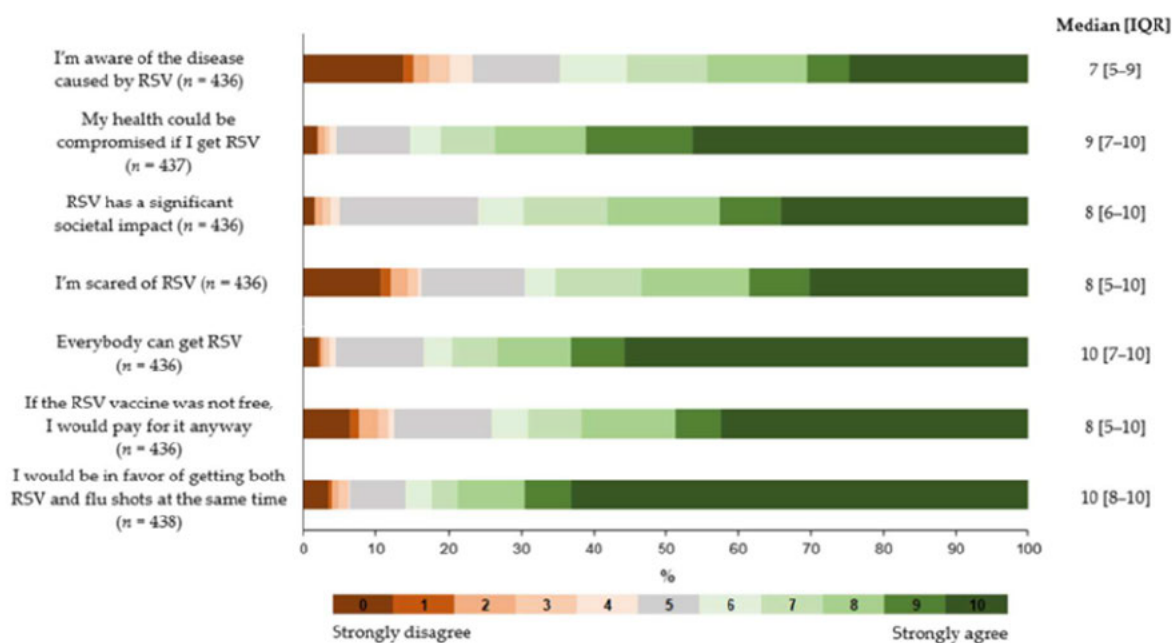


Tabela 53.

Wyniki modeli regresji liniowej (analiza post-hoc) do przewidywania postaw (wpływ na wynik średnich) wobec wirusa RSV wśród pacjentów zaszczepionych RSVPreF3 OA, uczestniczących w badaniu Domnich 2025 [31]

Zmienne	b (SE) ¹	b (SE) ²	b (SE) ³
Płeć	Mężczyzna (Referencja)	–	–
	Kobieta	0,177 (0,164)	0,121 (0,163)
Wiek	(każdy dodatkowy rok)	-0,001 (0,010)	-0,003 (0,012)
Narodowość	Włochy (Referencja)	–	–

Zmienne		b (SE) ¹	b (SE) ²	b (SE) ³
Poziom wykształcenia	Urodzeni za granicą	0,221 (0,484)	0,151 (0,477)	-
	Szkoła podstawowa (Referencja)	-	-	-
	Szkoła średnia I stopnia	-0,087 (0,294)	-0,353 (0,292)	-0,358 (0,301)
	Szkoła średnia II stopnia / zawodowa	0,034 (0,261)	-0,271 (0,263)	-0,274 (0,280)
	Uniwersytet	0,633 (0,273) *	0,203 (0,281) *	0,189 (0,300)
Obecność chorób współistniejących	Nie (Referencja)	-	-	-
	Tak	-0,059 (0,263)	0,039 (0,274)	-
Szczepienie przeciw grypie (2022/2023)	Nie (Referencja)	-	-	-
	Tak	0,097 (0,242)	-0,060 (0,264)	-
Szczepienie przeciw grypie (2023/2024)	Nie (Referencja)	-	-	-
	Tak	0,223 (0,305)	0,226 (0,327)	-
Szczepienie przeciw COVID-19	Każda dodatkowa dawka	0,247 (0,072) ***	0,209 (0,074) **	0,205 (0,082) *
	Zalecenie lekarza rodzinnego (Referencja)	-	-	-
Powody szczepienia przeciw RSV	Chęć uzyskania ochrony	0,938 (0,208) ***	0,789 (0,210) ***	0,772 (0,218) ***
	Poczucie bycia w grupie ryzyka	0,865 (0,225) ***	0,681 (0,232) **	0,686 (0,239) **
	Obawa przed wirusem	0,841 (0,420) *	0,573 (0,421)	0,579 (0,426)
	Dbanie o zdrowie	1,415 (0,432) **	1,387 (0,443) **	1,402 (0,450) **
	Ogólne znaczenie szczepień	-0,431 (0,566)	-0,729 (0,567)	-0,717 (0,575)
	Inne	0,860 (0,373) *	0,828 (0,379) *	0,839 (0,385) *

1) Nieskorygowane współczynniki oszacowane za pomocą modeli jednoczynnikowych; 2) Skorygowane współczynniki oszacowane za pomocą modelu wieloczynnikowego wybranego na podstawie minimalizacji kryterium informacyjnego Akaike (AIC); 3) Skorygowane współczynniki oszacowane za pomocą pełnego modelu wieloczynnikowego. *p<0,05; **p<0,01; ***p<0,001.

Aneks B. Wyniki wyszukiwania

B.1. Strategia wyszukiwania badań

Etap 1. Przeszukanie w kierunku przeglądów systematycznych

Tabela 54.
Wyniki przeszukania w bazie PubMed

Lp.	Kwerenda	Wynik
#1	Respiratory Syncytial Virus, Human [MeSH]	4 454
#2	respiratory syncytial virus[Title/abstract] OR RSV[Title/abstract]	23 144
#3	#1 OR #2	23 262
#4	Vaccine*[Title/abstract] OR vaccination[Title/abstract] OR immunization[Title/abstract]	470 180
#5	#3 AND #4	4 240
#6	Respiratory Syncytial Virus Vaccines [MeSH]	1 040
#7	Respiratory Syncytial Virus Prefusion F vaccine	255
#8	RSVPreF3 OR Arexvy	48
#9	RSVPreF OR Abrysvo	52
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	4 343
#11	meta-analysis OR metaanalysis OR "meta analysis" OR systematic review OR review[Title/abstract] OR overview[title/abstract]	2 596 193
#12	#10 AND #11	598
	Filters applied: from 2014/1/1 – 2024/07/08	446
	Data przeszukania: 08.07.2024 (przeszukanie aktualizacyjne: 22.10.2024)	

Tabela 55.
Wyniki przeszukania w bazie Embase

Lp.	Kwerenda	Wynik
#1	'Human respiratory syncytial virus'/exp	23 542
#2	'Respiratory syncytial virus':ab,kw,ti OR RSV:ab,kw,ti	29 925
#3	#1 OR #2	36 310
#4	Vaccine*:ab,kw,ti OR vaccination:ab,kw,ti OR immunization:ab,kw,ti	566 572
#5	#3 AND #4	6 012
#6	'respiratory syncytial virus vaccine'/exp	2 444

Lp.	Kwerenda	Wynik
#7	Respiratory Syncytial Virus Prefusion F vaccine	302
#8	RSVPreF3 OR Arexvy	80
#9	RSVPreF OR Abrysvo	86
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	6 758
#11	meta-analysis OR metaanalysis OR 'meta analysis' OR systematic review OR review:ab,kw,ti OR overview:ab,kw,ti	3 194 504
#12	#10 AND #11	1 085
#13	#12 AND [embase]/lim	1 018
#14	#13 AND ([conference abstract]/lim OR [conference paper]/lim OR [conference review]/lim OR [data papers]/lim OR [editorial]/lim OR [letter]/lim OR [note]/lim OR [short survey]/lim OR [preprint]/lim)	124
#15	#13 NOT #14	894
#16	#13 NOT #14 AND [01-01-2014]/sd	664
Data przeszukania: 08.07.2024 (przeszukanie aktualizacyjne: 22.10.2024)		

Tabela 56.
Wyniki przeszukania w bazie Cochrane Reviews

Lp.	Kwerenda	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Respiratory Syncytial Virus, Human] explode all trees	149
#2	"respiratory syncytial virus":ti,ab,kw OR RSV:ti,ab,kw	1556
#3	#1 OR #2	1556
#4	Vaccine*:ti,ab,kw OR vaccination:ti,ab,kw OR immunization:ti,ab,kw	34 464
#5	#3 AND #4	501
#6	MeSH descriptor: [Respiratory Syncytial Virus Vaccines] explode all trees	91
#7	Respiratory Syncytial Virus Prefusion F vaccine	101
#8	RSVPreF3 OR Arexvy	65
#9	RSVPreF OR Abrysvo	38
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	507
Cochrane Reviews, Custom date range: 01/01/2014 to 08/07/2024		2
Data przeszukania: 08.07.2024 (przeszukanie aktualizacyjne: 22.10.2024)		

Etap 2. Przeszukanie w kierunku badań pierwotnych

Tabela 57.
Wyniki przeszukania w bazie PubMed

Lp.	Kwerenda	Wynik
#1	Respiratory Syncytial Virus, Human [MeSH]	4 467

Lp.	Kwerenda	Wynik
#2	respiratory syncytial virus[Title/abstract] OR RSV[Title/abstract]	23 189
#3	#1 OR #2	23 307
#4	Vaccine*[Title/abstract] OR vaccination[Title/abstract] OR immunization[Title/abstract]	470 675
#5	#3 AND #4	4 262
#6	Respiratory Syncytial Virus Vaccines [MeSH]	1 051
#7	Respiratory Syncytial Virus Prefusion F vaccine	258
#8	RSVPreF3 OR Arexvy	50
#9	RSVPreF OR Abrysvo	56
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	4 366
#11	"2024/03/31"[Date - Publication] : "3000"[Date - Publication]	541 744
#12	#10 AND #11	226
Data przeszukania: 15.07.2024 (przeszukanie aktualizacyjne: 22.10.2024)		

Tabela 58.
Wyniki przeszukania w bazie Embase

Lp.	Kwerenda	Wynik
#1	'Human respiratory syncytial virus'/exp	23 563
#2	'Respiratory syncytial virus':ab,kw,ti OR RSV:ab,kw,ti	29 962
#3	#1 OR #2	36 356
#4	Vaccine*:ab,kw,ti OR vaccination:ab,kw,ti OR immunization:ab,kw,ti	567 140
#5	#3 AND #4	6 026
#6	'respiratory syncytial virus vaccine'/exp	2 448
#7	Respiratory Syncytial Virus Prefusion F vaccine	304
#8	RSVPreF3 OR Arexvy	81
#9	RSVPreF OR Abrysvo	88
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	6 772
#11	#10 AND [31-03-2024]/sd	398
#12	#11 AND [embase]/lim	350
Data przeszukania: 15.07.2024 (przeszukanie aktualizacyjne: 22.10.2024)		

Tabela 59.
Wyniki przeszukania w bazie Cochrane trials

Lp.	Kwerenda	Wynik
#1	MeSH descriptor: [Respiratory Syncytial Virus, Human] explode all trees	149
#2	"respiratory syncytial virus":ti,ab,kw OR RSV:ti,ab,kw	1556
#3	#1 OR #2	1556
#4	Vaccine*:ti,ab,kw OR vaccination:ti,ab,kw OR immunization:ti,ab,kw	34 464
#5	#3 AND #4	501
#6	MeSH descriptor: [Respiratory Syncytial Virus Vaccines] explode all trees	91
#7	Respiratory Syncytial Virus Prefusion F vaccine	101
#8	RSVPreF3 OR Arexvy	65
#9	RSVPreF OR Abrysvo	38
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	507
	Cochrane Trials, Custom date range: 31/03/2024 to 15/07/2024	41
	Data przeszukania: 15.07.2024 (przeszukanie aktualizacyjne: 22.10.2024)	

Etap 3. Przeszukanie w kierunku badań rzeczywistej praktyki klinicznej

Tabela 60.
Wyniki przeszukania w bazie PubMed

Lp.	Kwerenda	Wynik
#1	Respiratory Syncytial Virus, Human [MeSH]	4 467
#2	respiratory syncytial virus[Title/abstract] OR RSV[Title/abstract]	23 189
#3	#1 OR #2	23 309
#4	Vaccine*[Title/abstract] OR vaccination[Title/abstract] OR immunization[Title/abstract]	470 713
#5	#3 AND #4	4 262
#6	Respiratory Syncytial Virus Vaccines [MeSH]	1 051
#7	Respiratory Syncytial Virus Prefusion F vaccine	258
#8	RSVPreF3 OR Arexvy	50
#9	RSVPreF OR Abrysvo	56
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	4 366
#11	(real world) OR (real life) OR RWD OR RWR OR RWE OR clinical practice[TIAB] OR health care practice[TIAB] OR (observational cohort study) OR routine practice[TIAB] OR (real patient population) OR cohort OR (chart review*) OR database* OR cross-sectional OR registr* OR registe* OR (observation* study) OR (case control) OR longitudinal OR compassionate OR postcommercialization OR postcommercialization OR (post commercialization) OR (post marketing) OR post-marketing OR postmarketing OR ((retrospective* OR prospective*) AND (series OR survey OR studi* OR study OR evaluat* OR analy*)) OR (consecutive patients) OR (records AND (medical OR health OR patients)) OR enroll*	6 847 323

Lp.	Kwerenda	Wynik
#12	#10 AND #11	1 074
#13	("2023/01/01"[Date - Publication] : "2024/03/31"[Date - Publication])	2 116 695
#14	#12 AND #13	216
Data przeszukania: 15.07.2024		

Tabela 61.
Wyniki przeszukania w bazie Embase

Lp.	Kwerenda	Wynik
#1	'Human respiratory syncytial virus'/exp	23 255
#2	'Respiratory syncytial virus':ab,kw,ti OR RSV:ab,kw,ti	29 962
#3	#1 OR #2	36 352
#4	Vaccine*:ab,kw,ti OR vaccination:ab,kw,ti OR immunization:ab,kw,ti	567 140
#5	#3 AND #4	6 025
#6	'respiratory syncytial virus vaccine'/exp	2 448
#7	Respiratory Syncytial Virus Prefusion F vaccine	304
#8	RSVPreF3 OR Arexvy	81
#9	RSVPreF OR Abrysvo	88
#10	#5 OR #6 OR #7 OR #8 OR #9	6 772
#11	real AND world OR (real AND life) OR rwd OR rwr OR rwe OR 'clinical practice':ab,ti OR 'health care practice':ab,ti OR (observational AND cohort AND study) OR 'routine practice':ab,ti OR (real AND patient AND population) OR cohort OR (chart AND review*) OR database* OR 'cross sectional' OR registr* OR registe* OR (observation* AND study) OR (case AND control) OR longitudinal OR compassionate OR 'post commercialization' OR postcommercialization OR (post AND commercialization) OR (post AND marketing) OR 'post marketing' OR postmarketing OR ((retrospective* OR prospective*) AND (series OR survey OR studi* OR study OR evaluat* OR analy*)) OR (consecutive AND patients) OR (records AND (medical OR health OR patients)) OR enroll*	11 040 163
#12	#10 AND #11	1 850
#13	#12 AND [embase]/lim	1 536
#14	#13 AND [01-01-2023]/sd NOT [01-04-2024]/sd	302
Data przeszukania: 15.07.2024		

B.2. Dodatkowe źródła danych

Tabela 62.

Wyniki przeszukiwania w dodatkowych źródłach danych

Źródło	Słowa kluczowe	Liczba pozycji zakwalifikowanych
Google Scholar (50 pierwszych stron wyników)	<i>rsv vaccine</i>	7
Clinical Trials (https://clinicaltrials.gov)	<i>rsv vaccine</i>	2
FDA (https://www.fda.gov)	<i>rsv vaccine</i>	2
EMA (http://www.ema.europa.eu)	<i>rsv vaccine</i>	2
Strony internetowe producentów	<i>rsv vaccine</i>	1
Materiały otrzymane od klienta	<i>rsv vaccine</i>	0
Data przeszukania: 15.07.2024 Przeszukanie aktualizacyjne: 21.09.2024		

Aneks C. Badania wykluczone z analizy

Tabela 63.

Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów – etap I: przeszukanie w kierunku przeglądów systematycznych

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencje
1.	Joean 2022	Populacja	Brak analizy ocenianej populacji	Chest. 2022;161:937-948
2.	Verbrugghe 2023	Populacja	Brak analizy ocenianej populacji	Canadian Journal of Health Technologies; 3(8). doi: 10.51731/cjht.2023.711
3.	Hynicka 2012	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji	Ann Pharmacother. 2012 Apr;46(4):558-66. doi: 10.1345/aph.1Q553.
4.	McLaughlin 2022	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji	Open Forum Infect Dis. 2022 Jun 17;9(7):ofac300. doi: 10.1093/ofid/ofac300.
5.	Nguyen-Van-Tam Jonathan 2022	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji	Eur Respir Rev. 2022 Nov 15;31(166):220105. doi: 10.1183/16000617.0105-2022.
6.	Rios Guzman 2022	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji	Therapeutic Advances in Infectious Disease. 2022;9: doi:10.1177/20499361221128091
7.	Rozenbaum 2023	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji	Infect Dis Ther. 2023 Jun;12(6):1487-1504. doi: 10.1007/s40121-023-00802-4.
8.	Thomas 2022	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji	Journal of Infection and Public Health. 2022;15:412-424. doi: 10.1016/j.jiph.2022.03.002
9.	Villanueva 2022	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji	Ther Adv Infect Dis. 2022 Apr 18;9:20499361221091413. doi: 10.1177/20499361221091413.
10.	Woodruff 2024	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji	JAMA Intern Med. 2024 Jun 1;184(6):602-611. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.0212.
11.	Yang 2014	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji	Curr Opin Virol. 2014 Jun;6:78-84. doi: 10.1016/j.coviro.2014.03.009.
12.	Zhu 2015	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji	Virol Sin. 2015 Oct;30(5):371-8. doi: 10.1007/s12250-015-3630-3.
13.	Anastassopoulou 2024	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Vaccines. 2024;12(6):566. doi: 10.3390/vaccines12060566.
14.	Beugeling 2019	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Expert Rev Vaccines. 2019 Sep;18(9):935-950. doi: 10.1080/14760584.2019.1657013.
15.	Crawford 2024	Punkty końcowe	Ocena efektywności kosztowej. Brak analizy danych klinicznych	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health; 2024 Feb.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencje
				Report No.: HE0047. PMID: 38588351
16.	Mejias 2020	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych dla badanej interwencji	Ann Allergy Asthma Immunol. 2020 Jul;125(1):36-46. doi: 10.1016/j.anai.2020.03.017.
17.	Papazisis 2024	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych (immunogenność)	Vaccines (Basel). 2024 Mar 25;12(4):353. doi: 10.3390/vaccines12040353.
18.	Shan 2021	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych dla badanej interwencji	Influenza Other Respir Viruses. 2021 Jul;15(4):539-551. doi: 10.1111/irv.12850.
19.	Stephens 2021	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Vaccines (Basel). 2021 Jun 9;9(6):624. doi: 10.3390/vaccines9060624.
20.	Frenzen 2020	Język	Język niemiecki	Pneumologie. 2020 Jun;74(6):374-386. doi: 10.1055/a-0853-2881.
21.	Alfano 2024	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Drugs and Aging. 2024;41:487-505
22.	Biagi 2020	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Vaccines (Basel). 2020 Nov 11;8(4):672. doi: 10.3390/vaccines8040672.
23.	Bitterman 2021	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Viruses. 2021 Oct 25;13(11):2146. doi: 10.3390/v13112146.
24.	Clark 2017	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Curr Clin Microbiol Rep. 2017 Dec;4:202-207. doi: 10.1007/s40588-017-0074-6.
25.	Foley 2020	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	J Paediatr Child Health. 2020 Dec;56(12):1865-1867. doi: 10.1111/jpc.15232.
26.	Gatt 2023	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Pathogens. 2023 Jan 17;12(2):154. doi: 10.3390/pathogens12020154.
27.	Jenkins 2023	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Vaccines (Basel). 2023 Feb 7;11(2):382. doi: 10.3390/vaccines11020382.
28.	Jorquera 2016	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Expert Rev Vaccines. 2016;15(2):173-87. doi: 10.1586/14760584.2016.1115353.
29.	Kenmoe 2024	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Curr Opin Infect Dis. 2024 Apr 1;37(2):129-136. doi: 10.1097/QCO.0000000000001000.
30.	Mazur 2023	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Lancet Infect Dis. 2023 Jan;23(1):e2-e21. doi: 10.1016/S1473-3099(22)00291-2.
31.	Noor 2018	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Expert Opin Biol Ther. 2018 Dec;18(12):1247-1256. doi: 10.1080/14712598.2018.1544239.
32.	Rademacher 2024	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Eur J Prev Cardiol. 2024 May 11;31(7):877-888. doi: 10.1093/eurjpc/zwae016.
33.	Ruckwardt 2023	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	NPJ Vaccines. 2023 Sep 25;8(1):138. doi: 10.1038/s41541-023-00734-7.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencje
34.	Tenenbaum 2024	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Dtsch Arztebl Int. 2024 May 3;121(9):303-312. doi: 10.3238/arztebl.m2024.0060.
35.	Thornhill 2020	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Antivir Chem Chemother. 2020 Jan-Dec;28:2040206620947303. doi: 10.1177/2040206620947303.
36.	Topalidou 2023	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Pathogens. 2023 Oct 19;12(10):1259. doi: 10.3390/pathogens12101259.
37.	Treskova 2021	Metodyka	Przegląd analiz opartych na modelowaniu danych	Pharmacoeconomics. 2021 Mar;39(3):287-315. doi: 10.1007/s40273-020-00991-7.
38.	Verwey 2023	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	BioDrugs. 2023 May;37(3):295-309. doi: 10.1007/s40259-023-00596-4.
39.	Villafana 2017	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Expert Rev Vaccines. 2017 Jul;16(7):1-13. doi: 10.1080/14760584.2017.1333425.
40.	Vittucci 2018	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Minerva Pediatr. 2018 Dec;70(6):566-578. doi: 10.23736/S0026-4946.18.05305-7.
41.	Alfano 2024	Duplikat	Duplikat	Drugs Aging. 2024 Jun;41(6):487-505. doi: 10.1007/s40266-024-01118-9.
42.	Ricco 2024	Duplikat	Duplikat	Vaccines (Basel). 2024 May 5;12(5):500. doi: 10.3390/vaccines12050500.
43.	Shan 2021	Duplikat	Duplikat	Influenza Other Respir Viruses. 2021 Jul;15(4):539-551. doi: 10.1111/irv.12850.
44.	Zeng 2024	Duplikat	Duplikat	Int J Infect Dis. 2024 Jun 13;107118. doi: 10.1016/j.ijid.2024.107118.

Tabela 64.

Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów – etap II: przeszukanie w kierunku badań pierwotnych

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencje
1.	Baker 2024	Populacja	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia	Vaccine. 2024 May 10;42(13):3172-3179. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.03.070.
2.	Giannoli 2024	Populacja	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia	Clinica Chimica Acta. 2024;558. doi: 10.1016/j.cca.2024.119244
3.	Warren JL 2024	Populacja	Populacja niezgodna z kryteriami włączenia	Epidemiology (Cambridge, Mass.). 2024;35:130-136. doi: 10.1101/2023.03.27.23287639
4.	Boattini 2024	Interwencja	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia	Viruses. 2024;16(4):531. doi: 10.3390/v16040531.
5.	Eto 2024	Interwencja	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia	Influenza Other Respir Viruses. 2024 Jun;18(6):e13336. doi: 10.1111/irv.13336.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencje
6.	Falsey 2024	Interwencja	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia	Lancet Infect Dis. 2024 May 24;S1473-3099(24)00226-3. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00226-3.
7.	Goswami 2024	Interwencja	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia	J Infect Dis. 2024 Jun 18;jiae316. doi: 10.1093/infdis/jiae316.
8.	NCT06216093 2024	Interwencja	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06216093 . 2024
9.	NCT06237296 2024	Interwencja	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06237296 . 2024
10.	NCT06251024 2024	Interwencja	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06251024 . 2024
11.	NCT06287450 2024	Interwencja	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06287450 . 2024
12.	NCT06344975 2024	Interwencja	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06344975 . 2024
13.	NCT06442241 2024	Interwencja	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06442241 . 2024
14.	Shaw CA 2024	Interwencja	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia	Journal of infectious diseases. 2024; 081. doi: 10.1093/infdis/jiae081
15.	Woodruff 2024	Interwencja	Interwencja niezgodna z kryteriami włączenia	JAMA Intern Med. 2024 Jun 1;184(6):602-611. doi: 10.1001/jamainternmed.2024.0212.
16.	Ferguson 2024	Komparator	Komparator niezgodny z kryteriami włączenia	Vaccine X. 2024 Apr 27;18:100494. doi: 10.1016/j.jvacx.2024.100494. eCollection 2024 Jun.
17.	Athan 2024	Komparator	Komparator niezgodny z kryteriami włączenia	Clin Infect Dis. 2024 May 15;78(5):1360-1368. doi: 10.1093/cid/ciad707.
18.	Baber JA 2023	Komparator	Komparator niezgodny z kryteriami włączenia	Open forum infectious diseases. 2023;10(S2):500.095. doi: 10.1093/ofid/ofad500.095
19.	Buynak 2024	Komparator	Komparator niezgodny z kryteriami włączenia	Infect Dis Ther. 2024 Jun 26. doi: 10.1007/s40121-024-00985-4.
20.	Eiras D 2024	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	American journal of respiratory and critical care medicine. 2024;209:A2998. doi: 10.1164/ajrccm-conference.2024.209.1.Meeting Abstracts.A2998
21.	Fust 2024	Punkty końcowe	Brak analizy ocenianych punktów końcowych	Value in Health. 2024;27:S89-S90
22.	Ison MG 2023	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych do ID 244; abstrakt konferencyjny	Open forum infectious diseases. 2023;10(S2):ofad500.2467. doi: 10.1093/ofid/ofad500.2467
23.	Moghadas 2024	Punkty końcowe	Analiza efektywności-kosztowej; brak dodatkowych punktów końcowych dla skuteczności/bezpieczeństwa	Clin Infect Dis. 2024 May 15;78(5):1328-1335. doi: 10.1093/cid/ciad658.

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencje
24.	Molnar 2024	Punkty końcowe	Wyniki modelu Markova zasilone danymi z badania ARESVI-006; brak dodatkowych punktów końcowych do badania pierwotnego	Infect Dis Ther. 2024 Apr;13(4):827-844. doi: 10.1007/s40121-024-00939-w.
25.	NL-OMON52252 2021	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych; wpis do rejestru dla badania RENOIR	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON52252.2021
26.	NL-OMON53679 2022	Punkty końcowe	Brak dodatkowych punktów końcowych; wpis do rejestru dla badania ARESVI-006	https://trialsearch.who.int/Trial2.aspx?TrialID=NL-OMON53679.2022
27.	Benckendorff 2024	Język	Publikacja w języku niemieckim	MMW-Fortschritte der Medizin. 2024;166:64
28.	Facharztmagazine 2024	Język	Publikacja w języku niemieckim	MMW-Fortschritte der Medizin. 2024;166:65
29.	Fath 2024	Język	Publikacja w języku niemieckim	MMW-Fortschritte der Medizin. 2024;166:73
30.	Neubeck 2023	Język	Publikacja w języku niemieckim	Deutsche Apotheker Zeitung. 2023;163. https://www.deutsche-apotheker-zeitung.de/news/artikel/2023/08/28/impfstoff-schuetzt-aeltere-vor-nbsp-br-rsv-assoziierten-atemwegsinfekten
31.	Zink 2024	Język	Publikacja w języku niemieckim	MMW-Fortschritte der Medizin. 2024;166:20-21
32.	Alfano 2024	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Drugs Aging. 2024 Jun;41(6):487-505. doi: 10.1007/s40266-024-01118-9.
33.	Dawood 2024	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	JAMA. 2024 Jun 4;331(21):1799-1800. doi: 10.1001/jama.2024.5859.
34.	Du 2024	Metodyka	Wyniki modelu Markova zasilone danymi z badania RENOIR; brak dodatkowych punktów końcowych do badania pierwotnego	J Infect. 2024 Jun 26;89(2):106211. doi: 10.1016/j.jinf.2024.106211.
35.	Goyette 2024	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne (notka prasowa)	Value in Health. 2024;27:S154
36.	NA 2024	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne (notka prasowa)	Aust Prescr. 2024 Jun;47(3):100-101. doi: 10.18773/austprescr.2024.028.
37.	Perry 2024	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Canadian Family Physician. 2024;70:258
38.	Redondo 2024	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne	Archivos de Bronconeumologia. 2024; 60(3):161-170. doi: 10.1016/j.arbres.2024.01.004
39.	Sande 2024	Metodyka	Opracowanie wtórne niesystematyczne (komentarz)	Lancet Infect Dis. 2024 May 24:S1473-3099(24)00290-1. doi: 10.1016/S1473-3099(24)00290-1.
40.	Biegus 2024	Typ publikacji	Publikacja cząstkowych wyników dla 1 ramienia badania	Vaccine. 2024 Apr 30;42(12):2937-2940. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.03.060.
41.	NCT06259487	Typ publikacji	Raport w bazie NCT. Brak wyników	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06259487 . 2024

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencje
42.	NCT06374394	Typ publikacji	Raport w bazie NCT. Brak wyników	https://clinicaltrials.gov/ct2/show/NCT06374394 . 2024

Tabela 65.

Tabela publikacji wykluczonych na podstawie selekcji pełnych tekstów – etap III: przeszukanie w kierunku badań RWD

Lp.	Publikacja	Obszar niezgodności	Przyczyna wykluczenia	Referencje
1.	Andreas 2023	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji	Journal of Clinical Virology. 2023;161:105399
2.	Falsey 2023	Interwencja	Interwencja badana niezgodna z kryteriami włączenia	N Engl J Med. 2023 Feb 16;388(7):609-620. doi: 10.1056/NEJMoa2207566.
3.	Mao 2022	Interwencja	Brak analizy ocenianej interwencji	Journal of Infectious Diseases. 2022;226:S87-S94
4.	Chandler 2024	Komparator	Komparator niezgodny z kryteriami włączenia	Clin Infect Dis. 2024 Jan 8;ciad786. doi: 10.1093/cid/ciad786.
5.	Ison 2023	Metodyka	Badanie eksperymentalne zidentyfikowane w ramach etapu I lub II (ARESVI-006)	Pneumologie. 2023;77:S10-S11
6.	Curran 2024	Metodyka	Badanie eksperymentalne zidentyfikowane w ramach etapu I lub II (ARESVI-006)	Influenza and other Respiratory Viruses. 2024;18(2):e13236. doi: 10.1111/irv.13236
7.	Feldman 2024	Metodyka	Badanie eksperymentalne zidentyfikowane w ramach etapu I lub II (ARESVI-006)	Clin Infect Dis. 2024 Jan 25;78(1):202-209. doi: 10.1093/cid/ciad471.
8.	Fukushima 2023	Metodyka	Badanie eksperymentalne zidentyfikowane w ramach etapu I lub II (RENOIR); brak dodatkowych punktów końcowych	Open Forum Infectious Diseases. 2023;10:S758-S759
9.	Ison 2022	Metodyka	Badanie eksperymentalne zidentyfikowane w ramach etapu I lub II (ARESVI-006); brak dodatkowych punktów końcowych	Open Forum Infectious Diseases. 2022;9:S921-S922
10.	Ison 2023	Metodyka	Badanie eksperymentalne zidentyfikowane w ramach etapu I lub II (ARESVI-006); brak dodatkowych punktów końcowych	Diabetologie und Stoffwechsel. 2023;18:S56
11.	Molnar 2023	Metodyka	Badanie z zastosowaniem metod modelowania z wykorzystaniem danych ARESVI-006; brak dodatkowych punktów końcowych	Value in Health. 2023;26:S172
12.	Molnar 2024	Metodyka	Badanie z zastosowaniem metod modelowania z wykorzystaniem danych ARESVI-006; brak dodatkowych punktów końcowych	Infect Dis Ther. 2024 Apr;13(4):827-844. doi: 10.1007/s40121-024-00939-w.
13.	Papi 2023	Metodyka	Badanie eksperymentalne włączone uprzednio do analizy (ARESVI-006)	New England Journal of Medicine. 2023;388:595-608
14.	Schwarz 2022	Metodyka	Badanie eksperymentalne. Komparator niezgodny z kryteriami włączenia dla badań eksperymentalnych.	Open Forum Infectious Diseases. 2022;9:S108-S109

15.	Vicentini 2023	Metodyka	Badanie eksperymentalne. Komparator niezgodny z kryteriami włączenia dla badań eksperymentalnych.	Respiration. 2023;102:679-680
16.	Walsh 2023	Metodyka	Badanie eksperymentalne zidentyfikowane w ramach etapu I lub II (RENOIR)	New England Journal of Medicine. 2023;388:1465-1477
17.	Biegus 2024	Typ publikacji	Publikacja częściowych wyników dla 1 ramienia badania	Vaccine. 2024 Apr 30;42(12):2937-2940. doi: 10.1016/j.vaccine.2024.03.060.

Aneks D. Szczegółowa

charakterystyka badań włączonych do analizy

D.1. Badania RCT

Tabela 66.
Szczegółowa charakterystyka badania AReSVi-006 [11, 17]

AReSVi-006 (NCT04886596) [11, 17]	
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie 3 fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki RSVPreF3 OA stosowanej w dawce pojedynczej (część 1.) lub w dawkach powtarzanych corocznie (część 2.) ^a w porównaniu do PLC w profilaktyce zakażeń RSV w populacji starszych dorosłych.	
Kryteria włączenia	
1. Wiek ≥ 60 lat w momencie pierwszego szczepienia, którzy mieszkają w ośrodku opieki długoterminowej lub poza nim; 2. Gotowość pacjenta do przestrzegania protokołu badania, stwierdzona opinią badacza; 3. Pacjenci stabilni medycznie w opinii badacza, nieprzyjmujący wcześniej szczepionki przeciwko RSV, w tym pacjenci z ustabilizowanymi chorobami przewlekłymi takimi jak cukrzyca, nadciśnienie lub choroby kardiologiczne.	
Kryteria wykluczenia	
1. Potwierdzony lub podejrzewany stan immunosupresyjny lub niedobór odporności wynikający z choroby (np. nowotworu złośliwego, zakażenia HIV) lub terapii immunosupresyjnej/cytotoksycznej (np. leków stosowanych podczas chemioterapii nowotworów, przeszczepiania narządów lub w leczeniu chorób autoimmunologicznych), stwierdzone na podstawie historii medycznej i badań fizykalnych (badanie laboratoryjne nie wymagane do wykluczenia); 2. Nadwrażliwość na składniki szczepionki lub lateks; 3. Poważna lub nieustabilizowana choroba przewlekła; 4. Choroby neurologiczne, demencja lub inne stany ograniczające zdolności poznawcze pacjenta. 5. Nawracające lub niekontrolowane zaburzenia neurologiczne lub drgawki uniemożliwiające spełnienie wymogów protokołu; 6. Istotna choroba podstawowa, która w opinii badacza może uniemożliwić ukończenie badania (np. choroba zagrażająca życiu, która prawdopodobnie ograniczy przeżycie do mniej niż 3 lat); 7. Każdy stan chorobowy, który w ocenie badacza powoduje, że wstrzyknięcie domięśniowe jest niebezpieczne; 8. Stosowanie jakiegokolwiek badanego lub niezarejestrowanego produktu (leku, szczepionki lub wyrobu medycznego) innego niż badana szczepionka w okresie rozpoczynającym się 30 dni przed podaniem pierwszej dawki szczepionki lub planowane użycie w okresie badania; 9. Planowane lub faktyczne podanie szczepionki nieprzewidziane w protokole badania w okresie rozpoczynającym się 30 dni przed każdą dawką i kończącym się 30 dni po podaniu każdej dawki badanej szczepionki, z wyjątkiem szczepionek inaktywowanych i podjednostkowych, które można podać maksymalnie do 14 dni przed lub od 14 dni po każdym szczepieniu objętym badaniem; 10. Wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciwko RSV; 11. Pacjenci obłożnie chorzy; 12. Planowane przesunięcie w okresie badania, które uniemożliwiłoby udział w badaniu aż do jego zakończenia, w tym: przeniesienie pacjenta do (innej) placówki opieki, która uniemożliwiałaby badanie; 13. Udział jakiegokolwiek personelu badawczego lub osób na jego bezpośrednim utrzymaniu, członków rodziny lub gospodarstwa domowego; 14. Planowany urlop lub urlop trwający co najmniej cztery kolejne tygodnie w sezonach RSV objętych badaniem, które zabraniałoby zgłaszania ARI i stawienia się na wizytę ARI.	

AReSVi-006 (NCT04886596) [11, 17]

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

Skuteczność szczepionki (VE) zdefiniowana jako zapobieganie LRTD o etiologii RSV-A i/lub RSV-B (potwierdzone metodą RT-PCR);

II-rzędowe PK:

LRTD związana z RSV potwierdzona metodą qRT-PCR, oddzielnie dla podtypu A i podtypu B RSV;

LRTD związana z RSV-A i/lub RSV-B potwierdzona metodą qRT-PCR, w kategoriach wiekowych;

LRTD związana z RSV-A i/lub RSV-B potwierdzona metodą qRT-PCR, w kategoriach według wyjściowych chorób współistniejących;

LRTD związana z RSV-A i/lub RSV-B potwierdzona metodą qRT-PCR, według wyjściowego stanu sprawności;

Ciężka LRTD związana z RSV-A i/lub RSV-B, potwierdzona metodą qRT-PCR;

Ostra infekcja dróg oddechowych (ang. *acute respiratory infections*; ARI) związana z RSV-A i/lub RSV, potwierdzona metodą qRT-PCR.

Przebieg LRTD o etiologii RSV (objawy, długość trwania, stopień ciężkości, konieczność hospitalizacji lub postępowania medycznego);

Zgony w trakcie sezonu RSV;

Jakość życia mierzona kwestionariuszami FLU-PRO, PGI-S;

Punkty końcowe raportowane przez pacjentów (PROs);

Immunogenność;

Bezpieczeństwo.

Charakterystyka populacji

Cecha populacji		RSVPreF3 OA	PLC
Liczba pacjentów		12 467	12 499
Wiek [lata], średnia (SD)		69,5 (6,5)	69,6 (6,4)
Odsetek mężczyzn, (%)		48,0	48,6
Odsetek rasy białej, n (%)		79,3	79,5
BMI [kg/m ³], średnia (SD)		29,1 (6,1)	29,1 (6,0)
Palenie tytoniu, n (%)		1644 (13,2)	1665 (13,3)
Miejsce zamieszkania, n (%)	Poza ośrodkami opieki	12 306 (98,7)	12 351 (98,8)
	Ośrodki opieki długoterminowej	161 (1,3)	148 (1,2)
Stan kruchości ^b , n (%)	Zespół kruchości (<i>frail</i>)	189 (1,5)	177 (1,4)
	Ryzyko kruchości (<i>pre-frail</i>)	4793 (38,4)	4781 (38,3)
	Stan prawidłowy	7464 (59,9)	7521 (60,2)
	Nieznany	21 (0,2)	20 (0,2)
	Średnia (SD)	3,2 (1,2)	3,2 (1,2)
Ryzyko wg wskaźnika CCI	Niskie lub średnie, n (%)	8235 (66,1)	8368 (66,9)
	Wysokie, n (%)	4232 (33,9)	4131 (33,1)
	≥1 czynnik, ogółem	4937 (39,6)	4864 (38,9)
Dodatkowe czynniki ryzyka szczególnego zainteresowania ^c , n (%)	≥1 choroba krążeniowo-oddechowa	2496 (20,0)	2422 (19,4)
	Przewlekła choroba układu oddechowego/ płuc	2223 (17,8)	2123 (17,0)
	POChP	1131 (9,1)	1113 (8,9)
	Astma	1193 (9,6)	1113 (8,9)
	Przewlekła niewydolność serca	398 (3,2)	403 (3,2)

AReSVi-006 (NCT04886596) [11, 17]		
≥1 choroba endokrynologiczna lub metaboliczna	3200 (25,7)	3236 (25,9)
Cukrzyca typu 1 lub 2	2829 (22,7)	2877 (23,0)
Zaawansowana choroba wątroby lub nerek	667 (5,4)	676 (5,4)
Interwencja i komparator		
Układ badania	Równoległy 1:1	
Schemat leczenia	Po randomizacji pacjentów do grup RSVPreF3 OA lub PLC zastosowano iniekcje wg schematu: Grupa badana: RSVPreF3 OA (120 µg antygeny oraz bazujący na liposomach adjuwant ASO1E zawierający 25 µg pochodnej lipidu A oraz 25 µg QS21). Grupa kontrolna PLC: roztwór soli fizjologicznej podawany przed 1. oraz 2. sezonem RSV. Przed 2. sezonem RSV grupę badaną poddano ponownej randomizacji. Jedną spośród zrandomizowanych grup otrzymała ponowną interwencję (grupa rewakcynacji, N=4968), a drugą ponowną dawkę PLC (N=4988)^a. Po analizie wyników 2. sezonu RSV protokół zmieniono i zrezygnowano z dawki przed 3. sezonem RSV. W przypadku niewielkiej części pacjentów wizyta przed sezonem 3. miała miejsce przed zatwierdzeniem tych zmian, w związku z czym otrzymali oni dawkę interwencji (N=2876) lub PLC (N=2866). Odpowiednią interwencję lub PLC wstrzyknięto w miesiąc naramienny niedominującego ramienia pacjenta. Pacjenci byli zobowiązani do przekazywania personelowi badawczemu informacji o wystąpieniu objawów ostrej infekcji oddechowej utrzymującej się co najmniej 24h. Po 30 dniach po iniekcji personel kontaktował się z uczestnikami co 2 tygodnie w sezonie zachorowań RSV oraz co miesiąc poza sezonem zachorowań.	
Kointerwencja	• Zabroniono przyjmowania jakichkolwiek szczepień 30 dni przed i 30 dni po przyjęciu przydzielonej interwencji, z wyjątkiem inaktywowanej szczepionki na gripę, którą można było podać 14 dni przed oraz 14 dni po przyjęciu interwencji. • Zabroniono przyjmowania długo działających leków immunomodulujących (np. infliksimab) oraz planowania podania tych leków w dowolnym momencie okresu badania. • Zabroniono podania immunoglobulin i/lub jakichkolwiek produktów krwiopochodnych lub pochodnych osocza do 90 dni przed podaniem interwencji. • Dozwolono przyjmowanie sterydów wziewnych i miejscowych.	
Okres obserwacji [tyg.]	3 sezony RSV	
Metodyka		
Typ i podtyp badania wg AOTMiT	IIA	
Randomizacja	Randomizacja ze stratyfikacją w zależności od uwzględnienia w podgrupie dla analizy reaktywności/immunogenności (tak/nie) oraz minimalizacją uwzględniającą ośrodek, wiek i region.	
Ukrycie kodu alokacji	Prawidłowe, z wykorzystaniem automatyczna randomizacja przez system internetowy (SBIR)	

AReSVi-006 (NCT04886596) [11, 17]		
Zaślepienie	TAK, podwójne (uczestnicy, członkowie zespołu badawczego)	
Utrata z badania, n/N (%)	372/12 467 (3,0), opis prawidłowy: • AE: 68 (0,5) • AE inne niż SAE: 5 (0,0) • Wycofanie zgody: 162 (1,3) • Przeniesienie z obszaru próbnego: 17 (0,1) • Utrata z FU: 104 (0,8) • Inne: 16 (0,1)	392/12 499 (3,1), opis prawidłowy: • AE: 72 (0,6) • AE inne niż SAE: 6 (0,0) • Wycofanie zgody: 173 (1,4) • Przeniesienie z obszaru próbnego: 14 (0,1) • Utrata z FU: 104 (0,8) • Inne: 23 (0,2)
Metodyka imputacji danych utraconych	Brak imputacji danych utraconych	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (brak informacji o wersji)	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Metoda analizy wyników	Analiza główna: <i>Modified exposed set</i> - wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę interwencji, u których nie zareportowano ARI o potwierdzonej etiologii RSV w ciągu 15 dni po podaniu dawki szczepionki Dodatkowo: <i>Exposed set</i> - wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę interwencji <i>Per protocol</i> <i>Solicited safety set</i> – kohorta wybrana do szczegółowej oceny bezpieczeństwa bezpośrednio po podaniu	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (Belgia, Kanada, Estonia, Finlandia, Niemcy, Włochy, Japonia, Meksyk, Polska, Rosja, Hiszpania, Korea Płd., UK, USA, Australia, Nowa Zelandia, RPA)	
Sponsor badania	GlaxoSmithKline	

Charakterystyka pacjentów obejmuje osoby uwzględnione w analizie bezpieczeństwa (*exposed set*).

a) W niniejszej analizie uwzględniono część badania ukierunkowaną na ocenę skuteczności i bezpieczeństwa pojedynczej dawki szczepionki (dawkowanie zgodne z ChPL).

b) Stan kruchości oceniano za pomocą testu szybkości chodu. Prędkość chodzenia mniejsza niż 0,4 m/s lub niemożność wykonania testu wskazywała na stan słabości, prędkość chodzenia od 0,4 do 0,99 m/s wskazywała na ryzyko kruchości, a prędkość chodzenia 1 m/s lub większa wskazywała na stan prawidłowy.

c) Czynniki ryzyka szczególnego zainteresowania definiowano jako: schorzenia układu krążenia i układu oddechowego (każda przewlekła choroba układu oddechowego lub płuc, w tym: POChP, astma i inne, przewlekła niewydolność serca), oraz schorzenia endokrynologiczne i metaboliczne (cukrzyca typu 1 lub typu 2 oraz zaawansowana choroba wątroby lub nerek), które wiążą się ze zwiększonym ryzykiem ciężkiej choroby wywołanej wirusem RSV.

Tabela 67.
Szczegółowa charakterystyka badania RENOIR [19, 26]

RENOIR (NCT05035212) [19, 26]
Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie 3 fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo RSVPreF stosowanej w dawce pojedynczej w profilaktyce zakażeń RSV w populacji starszych dorosłych.
Kryteria włączenia
1. Wiek ≥ 60 lat; 2. Uczestnicy płci żeńskiej po wieku rozrodczym, uczestnicy płci męskiej zobowiązani do stosowania wysoce skutecznej antykoncepcji przez co najmniej 28 dni po zastosowaniu interwencji; 3. Zdrowi uczestnicy, mieszkający w placówkach opieki społecznej, placówkach opieki długoterminowej lub poza nimi, którzy są samodzielni i mogą wykonywać czynności dnia codziennego; 4. Osoby zdrowe lub z ustabilizowaną chorobą podstawową; 5. Gotowość do przestrzegania protokołu badania, w tym zaplanowanych wizyt, badań laboratoryjnych i innych procedur badania, w tym pobierania wymazów z nosa samodzielnie lub przez personel badawczy.
Kryteria wykluczenia

RENOIR (NCT05035212) [19, 26]

1. Obecność skazy krwotocznej lub stanów związanych z przedłużonymi krwawieniem, który w opinii badacza stanowi przeciwwskazanie do wstrzyknięcia domięśniowego;
2. Historia poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepionką i/lub ciężkiej reakcji alergicznej (np. anafilaksja) na którykolwiek składnik interwencji w ramach badania lub na inną powiązaną szczepionkę;
3. Poważna choroba przewlekła, w tym nowotwór złośliwy z przerzutami, schyłkowa niewydolność nerek z dializą lub bez, klinicznie niestabilna choroba serca lub inne zaburzenie, które w opinii badacza wyklucza uczestnika z udziału w badaniu;
4. Osoby z obniżoną odpornością, ze znanym lub podejrzanym niedoborem odporności, stwierdzonym na podstawie wywiadu i/lub badania laboratoryjnego/fizycznego;
5. Inne schorzenia lub stany psychiczne, w tym niedawne (w ciągu ostatniego roku) lub aktywne myśli/zachowania samobójcze lub nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych;
6. Udział w innych badaniach dotyczących badanego produktu w ciągu 28 dni przed wyrażeniem zgody i/lub w trakcie 6-miesięcznej wizyty kontrolnej włącznie;
7. Personel ośrodka prowadzącego badanie lub pracownicy firmy Pfizer bezpośrednio zaangażowani w prowadzenie badania, personel ośrodka nadzorowany w inny sposób przez badacza oraz członkowie ich rodzin.

Oceniane punkty końcowe

I-rzędowy PK:

Skuteczność szczepionki (VE) rozumiana jako zapobieganie umiarkowanemu do ciężkiego LRTD o etiologii RSV-A i/lub RSV-B w pierwszym sezonie zakażeń RSV, potwierdzone metodą RT-PCR;

Bezpieczeństwo;

II-rzędowy PK:

Ciężka LRTD związana z RSV-A i/lub RSV-B w pierwszym sezonie zakażeń RSV, potwierdzona metodą RT-PCR;

LRTD związana z RSV-A i/lub RSV-B w kolejnych sezonach zakażeń RSV, potwierdzona metodą RT-PCR;

ARI związana z RSV-A i/lub RSV-B w pierwszym sezonie zakażeń RSV, potwierdzona metodą RT-PCR;

ARI związana z RSV-A i/lub RSV-B w kolejnych sezonach zakażeń RSV, potwierdzona metodą RT-PCR;

Ciężka LRTD związana z RSV-A i/lub RSV-B w kolejnych sezonach zakażeń RSV, potwierdzona metodą RT-PCR;

Immunogenność.

Cecha populacji		RSVPreF	PLC
Liczba pacjentów		17 215	17 069
Wiek [lata], średnia [SD]		68,3 (6,1)	68,3 (6,2)
Odsetek mężczyzn, (%)		51,1	50,4
Odsetek rasy białej, (%)		78,3	78,3
BMI [kg/m ³], średnia (SD)		bd	bd
Miejsce zamieszkania, n (%)	Poza ośrodkami opieki	bd	bd
	Ośrodki opieki długoterminowej	bd	bd
Stan kruchości, n (%)	Słaby	bd	bd
	Prawie słaby	bd	bd
	Sprawny	bd	bd
	Nieznany	bd	bd
Ryzyko wg wskaźnika CCI	Średnia (SD)	bd	bd
	Niskie lub średnie, n (%)	bd	bd
	Wysokie, n (%)	bd	bd
Dodatkowe czynniki ryzyka szczególnego zainteresowania ^a , n (%)	≥1 czynnik, ogółem	8867 (51,5)	8831 (51,7)
	≥1 przewlekła choroba krążeniowo-oddechowa	2595 (15,1)	2640 (15,5)
	Choroby płuc, ogółem	1956 (11,4)	2040 (12,0)

RENOIR (NCT05035212) [19, 26]			
	Astma	1541 (9,0)	1508 (8,8)
	POChP	1012 (5,9)	1080 (6,3)
	Choroby serca, ogółem	2221 (12,9)	2233 (13,1)
	Zastoinowa niewydolność serca	293 (1,7)	307 (1,8)
	Palenie tytoniu	2642 (15,3)	2571 (15,1)
	≥1 choroba endokrynologiczna lub metaboliczna	bd	bd
	Cukrzyca	3224 (18,7)	3284 (19,2)
	Choroby wątroby	335 (1,9)	329 (1,9)
	Choroby nerek	502 (2,9)	459 (2,7)
Interwencja i komparator			
Układ badania		Równoległy 1:1	
Schemat leczenia		Po randomizacji pacjentów do grup RSVPreF lub PLC zastosowano iniekcje wg schematu: Grupa badana: RSVPreF 120 µg (po 60 µg antygenów RSV-A i RSV-B) Grupa kontrolna: PLC Pacjenci byli zobowiązani do wypełniania kwestionariusza w dzienniku elektronicznym od 15 dnia po zastosowaniu interwencji do końca sezonu RSV, mniej więcej raz na tydzień lub gdy wystąpiły objawy przedmiotowe lub podmiotowe. Uczestnicy byli zobowiązani do wykonania wymazu z nosa w drugim i trzecim dniu od wystąpienia co najmniej jednego objawu ARI.	
Kointerwencja		• Dopuszczono przyjmowanie w trakcie badania licencjonowanych szczepionek, począwszy od 14 dni po podaniu interwencji; • Osoby, które otrzymują przewlekłe leczenie ogólnoustrojowe w postaci terapii immunosupresyjnej, w tym leków cytotoksycznych, przeciwciał monoklonalnych, kortykosteroidów o działaniu ogólnoustrojowym lub radioterapii, np. z powodu raka lub choroby autoimmunologicznej, od 60 dni przed podaniem interwencji badawczej lub planowanym przyjęciem w trakcie badania. Jeżeli kortykosteroidy podawane ogólnoustrojowo były podawane krótkoterminowo (<14 dni) w celu leczenia ostrej choroby, uczestników nie należy włączać do badania do czasu przerwania leczenia kortykosteroidami na co najmniej 28 dni przed podaniem interwencji w ramach badania. Dozwolono leczenie kortykosteroidami podawanymi wziewnie/w nebulizacji, dostawowo, do kaletki lub miejscowo (na skórę lub oczy); • Zabroniono stosowania przewlekłego leczenia ogólnoustrojowego za pomocą terapii immunosupresyjnej od 60 dni przed podaniem interwencji oraz przez cały czas trwania badania. • Wykluczono pacjentów stosujących produkty z krwi/osocza lub immunoglobulin w ciągu 60 dni przed podaniem interwencji. • Wykluczono stosowania jakiejkolwiek szczepionki przeciwko RSV.	
Okres obserwacji [tyg.]		2 lata (badanie w toku), wyniki dostępne dla 2 pierwszych sezonów RSV	
Metodyka			
Typ i podtyp badania wg AOTMiT		IIA	
Randomizacja		Randomizacja ze stratyfikacją względem wieku (60-69 lat, 70-79 lat, ≥80 lat)	
Ukrycie kodu alokacji		Prawidłowe, z wykorzystaniem systemu IWRS	

RENOIR (NCT05035212) [19, 26]		
Zaślepienie	Tak, podwójne (uczestnicy, personel badania)	
Utrata z badania, n/N (%)	869/17 215 (5,0), opis prawidłowy: • Wycofanie zgody: 413 (2,4) • Utrata z FU: 332 (1,9) • Zgon: 52 (0,3) • Decyzja badacza: 14 (0,1) • Decyzja pacjenta: 11 (0,1) • Odstępstwa od protokołu: 11 (0,1) • AE: 10 (0,1) • Niespełnienie kryteriów kwalifikacji: 2 (0,0) • Inne: 24 (0,1)	941/17 069 (5,5), opis prawidłowy: • Wycofanie zgody: 492 (2,9) • Utrata z FU: 322 (1,9) • Zgon: 49 (0,3) • Decyzja badacza: 26 (0,2) • Decyzja pacjenta: 15 (0,1) • Odstępstwa od protokołu: 11 (0,1) • AE: 6 (0,0) • Niespełnienie kryteriów kwalifikacji: 6 (0,0) • Inne: 14 (0,1)
Metodyka imputacji danych utraconych	Brak imputacji danych utraconych	
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa	MedDRA (brak informacji o wersji)	
Testowana hipoteza wyjściowa	Superiority	
Metoda analizy wyników	Per-protocol set – wszyscy uczestnicy spełniający kryteria kwalifikacyjne, którzy zostali zaszczepieni zgodnie z protokołem i dla których nie odnotowano istotnych odstępstw od protokołu i byli objęci minimalnym okresem obserwacji do 15 dnia po wstrzyknięciu	
Lokalizacja badania	Wieloośrodkowe (USA, Japonia, Kanada, Argentyna, Holandia, RPA, Finlandia)	
Sponsor badania	Pfizer	

Charakterystyka pacjentów obejmuje osoby uwzględnione w analizie bezpieczeństwa (*safety set*).

a) Stan wysokiego ryzyka wynikający z wystąpienia jednego z następujących schorzeń/stanów: choroby serca (w tym przewlekła niewydolność serca i inne choroby serca), choroby płuc (w tym POChP i inne choroby płuc), astma, cukrzyca, choroba wątroby, choroba nerek, bieżące palenie tytoniu.

D.2. Badania RWD

Tabela 68.
Metodyka badań RWD włączonych do analizy

Domena charakterystyki	IVY [28]	VISION [27, 28]	VHA [28]	Medicare/ESRD [28]	KPSC [21]	Hause 2024 [29]	Lloyd 2024 [30]
Publikacja pełnotekstowa	Nie, źródło: prezentacja CDC/ACIP (Surie 2024)	Tak ^b	Nie, źródło: prezentacja CDC/ACIP (Surie 2024)	Nie, źródło: prezentacja CDC/ACIP (Surie 2024)	Nie, źródło: prezentacja CDC/ACIP (Munjal 2024)	Tak	Nie, źródło: prezentacja CDC/ACIP (Lloyd 2024)
Metoda badania	Kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative</i>	Kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative</i>	Zagnieżdżone badanie sekwencyjne z dopasowaniem propensity-score (symulacja badania klinicznego, ang. <i>target trial emulation</i>)	Kohortowe, retrospektywne	Kliniczno-kontrolne typu <i>test-negative</i>	Analiza doniesień z systemu aktywnego nadzoru (ang. <i>active surveillance system</i> ; V-safe) oraz analiza bazy AE (VAERS)	1) Kohortowe, retrospektywne z historyczną grupą kontrolną (<i>observed vs expected analysis, O/E</i>) 2) Seria przypadków z autokontrolą (<i>self-controlled case series, SCCS</i>)
Kryteria włączenia	Pacjenci ≥60 lat, hospitalizowani z powodu ostrej choroby układu oddechowego, z wynikami testu RSV w ciągu 10 dni od wystąpienia choroby i 3 dni od przyjęcia do szpitala Cases: ARI z pozytywnym testem RSV (RSV+)	Pacjenci ≥60 lat, hospitalizowani lub przyjęci na oddział ratunkowy w związku z RLI, z wynikami testu RSV w ciągu 10 dni przed wizytą lub 72 godzin po wizycie Cases: ARI z pozytywnym testem RSV (RSV+) Controls: ARI z negatywnym testem RSV (RSV-)	Pacjenci ≥60 lat, z ≥1 wizytą u lekarza POZ	Pacjenci ≥60 lat ze schyłkową chorobą nerek ^b	Pacjenci ≥60 lat, hospitalizowani lub przyjęci na oddział ratunkowy w związku z LRTD Cases: hospitalizowani z powodu LRTD z pozytywnym testem RSV (RSV+) Controls: hospitalizowani z powodu LRTD z	Pacjenci ≥60 lat, którzy otrzymali szczepionkę RSV oraz wzięli udział w badaniu ankietowym w ramach systemu aktywnego nadzoru V-safe, lub dla których zareportowano wystąpienie AE w bazie VAERS	O/E: bd SCCS: Pacjenci w programie Medicare ≥65 lat

Domena charakterystyki	IVY [28]	VISION [27, 28]	VHA [28]	Medicare/ESRD [28]	KPSC [21]	Hause 2024 [29]	Lloyd 2024 [30]
	Controls: ARI z negatywnym testem RSV (RSV-)				negatywnym testem RSV (RSV-)		
Okres zbierania danych	01.10.2023 – 31.03.2024	01.10.2023 – 31.03.2024	01.10.2023 – 31.03.2024	01.10.2023 – 24.02.2024	bd	V-safe: 03.05.2023 – 14.04.2024 VAERS: 03.05.2023 – 14.04.2024	O/E: do 02.12.2023 SCCS: 05.2023 – 06.04.2024
Oceniane punkty końcowe	Hospitalizacje z powodu RSV,	Hospitalizacje z powodu RSV, Wizyta na oddziale ratunkowym w związku z RSV, krytyczna choroba związana z RSV	Zakażenie RSV, hospitalizacje z powodu RSV, wizyta na oddziale ratunkowym w związku z RSV	Hospitalizacje z powodu RSV	Hospitalizacje z powodu LRTD związanego z RSV	Bezpieczeństwo	Bezpieczeństwo (GBS)
Lokalizacja	USA	USA	USA	USA	USA	USA	USA
Finansowanie	bd	Centers for Disease Control and Prevention	bd	bd	bd	bd	bd
Typ wg AOTMIT	IIIE	IIIE	IIIB	IIID	IIIE	IVB	O/E: IIID SCCS: IVA
Ocena w skali NOS / NICE	NOS: 7	NOS: 7	NOS: 9	NOS: 8	NOS: 7	NICE: 5/8	NOS: 7

ACIP – Amerykański Komitet Doradczy ds. Szczepień Ochronnych (ang. Advisory Committee on Immunization Practices); CDC – Centrum Kontroli Zakażeń i ich Zapobiegania (ang. Centers for Disease Control and Prevention); RLI – choroba przypominająca zakażenie RSV (ang. RSV-like illness);
a) publikacja zidentyfikowana w ramach przeszukania aktualizacyjnego 22.10.2024; b) zdefiniowana jako ≥ 1 dializa (z wyłączeniem dializy z powodu ostrego uszkodzenia nerek) w ciągu 90 dni przed datą szczepienia; badanie nie miało wystarczającej mocy, aby oszacować VE wśród osób w wieku 60-64 lat z schyłkową chorobą nerek.

Tabela 69.
Charakterystyka populacji w badaniach RWD włączonych do analizy

Domena charakterystyki	IVY [28]	VISION [27, 28]	VHA [28]	Medicare / ESRD [28]	Hause 2024 [29]	KPSC [21]	Lloyd 2024 [30]
N ogółem	2978	36 706	293 704	69 279	V-safe: 16 220 VAERS: 3 200	1336	O/E: 2 061 602 ^a SCCS: 1 328 175 ^a
Wiek, mediana [IQR]	72 [66; 80]	76 [69; 83]	76 [72; 80]	74 [70; 80]	V-safe: 70 [60; 94] ^b	bd	O/E: bd

Domena charakterystyki		IVY [28]	VISION [27, 28]	VHA [28]	Medicare / ESRD [28]	Hause 2024 [29]	KPSC [21]	Lloyd 2024 [30]
VAERS: 72 [60; 102] ^p							SCCS: bd	
Rasa biała, n (%)		1867 (62,7)	27 057 (73,7)	225 713 (76,9)	42 157 (60,9)	bd	bd	O/E: bd SCCS: bd
Dodatkowe czynniki ryzyka, n (%)	≥1 czynnik ryzyka RSV	2907 (97,6)	34 595 (94,2)	276 150 (94,0)	69 279 (100,0)	bd	bd (93)	O/E: bd SCCS: bd
	Przewlekła choroba płuc	1423 (47,8) ^c	17 541 (47,8) ^d	88 648 (30,2) ^e	38 529 (55,6) ^f	bd	bd	O/E: bd SCCS: bd
	Choroba sercowo-naczyniowa	2501 (84,0) ^g	28 822 (78,5) ^h	122 015 (41,5) ⁱ	66 987 (96,7) ^j	bd	bd	O/E: bd SCCS: bd
	Stan obniżenia oporności	720 (24,2) ^k	8435 (23,0) ^l	32 996 (11,2) ^m	17 499 (25,3) ⁿ	bd	bd (14)	O/E: bd SCCS: bd
Produkt leczniczy, n (%)	Arexvy (GSK)	137 (51,7)	2 409 (73,6)	43 875 (29,9)	4562 (67,7)	V-safe: 6402 (39,5) VAERS: 2193 (68,5)	-	O/E: 1 379 335 ^a SCCS: 872 068 ^a
	Abrysvo (Pfizer)	89 (33,6)	865 (26,4)	101 623 (69,2)	2172 (32,3)	V-safe: 3882 (23,9) VAERS: 919 (28,7)	28 (2,1)	O/E: 682 267 ^a SCCS: 456 107 ^a
	Arexvy (GSK) lub Abrysvo (Pfizer)	39 (14,7)	-	-	-	V-safe: 5936 (36,6) VAERS: 88 (2,8)	-	-

O/E – Badanie kohortowe, retrospektywne z historyczną grupą kontrolną (ang. *observed vs expected analysis*); SCCS – Seria przypadków z autokontrolą (ang. *self-controlled case series*)

a) liczba dawek; b) mediana [zakres]; c) Astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, mukowiscydoza, zwióknienie płuc, nadciśnienie płucne, stosowanie tlenu w domu i wentylacja nieinwazyjna w domu (poza wentylacją w przypadku zaburzeń snu), tracheostomia, wentylacja inwazyjna w domu; d) kod ICD-10 odpowiadający ≥1 z następujących chorób: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, mukowiscydoza, inna przewlekła choroba płuc; e) Dokumentacja następujących kodów ICD-10 w przebiegu 2 lat przed szczepieniem: B44.81, I27.x, I28.x, J40.x, J41.x, J42.x, J43.x, J44.0, J44.1, J44.9, J45.x, J47.x, J63.1, J68.4, J70.1, J81.1, J82.8x, J84.03, J84.10, J84.112, J84.17x, J84.89, J98.2-3, M05.10x-19, M30.1, P25.0, P25.8, Q32.2-2, Q33.x, T79.7XXx, T81.82XX; f) Roszczenie zawierające kod ICD-10 odpowiadający ≥1 z następujących schorzeń w ciągu 365 dni od daty szczepienia: astma, przewlekła obturacyjna choroba płuc, inna przewlekła choroba płuc; g) Niedydolność serca, choroba naczyń obwodowych ograniczająca ruchomość, przebyte zawały mięśnia sercowego, zaburzenia rytmu serca (w tym migotanie przedsionków i zaburzenia rytmu komór), wada zastawkowa serca, nadciśnienie, nieleczony tętniak klatki piersiowej lub jamy brzusznej; h) kod ICD-10 odpowiadający ≥1 z następujących chorób: niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie, inna choroba serca, zatorowość płucna, wady zastawek serca, migotanie i trzepotanie przedsionków, wrodzona wada serca; i) Dokumentacja następujących kodów ICD-10 w przebiegu 2 lat przed szczepieniem: E08.52, E09.52, E10.5x, E11.5x, E13.5x, G45.9, I20.0-1, I20.8-9, I20.0x, I21.0x-9x, I21.Ax, I22.x, I24.x, I25.x, I50.x, I63.x, I65.x, I70.x, I73.9, I74.0x, I74.10, I74.19, I74.3-8, I75.02x, I77.1, I96.x, L97.101-104, L97.109, L97.111-114, L97.119, L97.121-124, L97.129, L97.201-204, L97.209, L97.211-214, L97.219, L97.221-224, L97.229, L97.301-304, L97.309, L97.311-314, L97.319, L97.321-324, L97.329, L97.401-404, L97.409, L97.411-414, L97.419, L97.421-424, L97.429, L97.501-504, L97.509, L97.511-514, L97.519, L97.521-524, L97.529, L97.801-804, L97.809, L97.811-814, L97.819, L97.821-824, L97.829, L97.901-904, L97.909, L97.911-914, L97.919, L97.921-924, L97.929, Z95.1, Z95.5, Z98.61; j) kod ICD-10 odpowiadający ≥1 z następujących schorzeń w ciągu 365 dni od daty szczepienia: niewydolność serca, choroba niedokrwienna serca, nadciśnienie, inne choroby układu krążenia; k) Aktywny guz lity lub nowotwór złośliwy układu krwiotwórczego (tj. nowo zdiagnozowany nowotwór lub leczenie w ciągu ostatnich 6 miesięcy), przeszczep narządu łitego, przeszczep szpiku kostnego/komórek macierzystych układu krwiotwórczego, zakażenie wirusem HIV, zespół wrodzonego niedoboru odporności; stosowanie leków immunosupresyjnych w ciągu ostatnich 30 dni; l) kod ICD-10 odpowiadający: nowotworowi hematologicznemu, nowotworowi łitemu, przeszczepowi, zaburzeniom reumatologicznym/zapalnym, innemu wewnętrznemu stanowi immunologicznemu lub niedoborowi odporności lub HIV; m) przyjmowanie leków immunosupresyjnych lub przeciwnowotworowych w ciągu 90 dni lub 1 rok przed szczepieniem, lub HIV z liczbą limfocytów CD4 ≤200 komórek/mm3 ≤2 lata przed szczepieniem, lub nowotwór hematologiczny udokumentowany ≤2 lata przed szczepieniem; n) ≥2 przypadki zdiagnozowania przy wypisie choroby przebiegającej z upośledzeniem odporności (nowotworu hematologicznego, innych wewnętrznych chorób układu odpornościowego lub niedoboru odporności, nowotworu złośliwego, przeszczepu lub chorób reumatologicznych/zapalnych) w ciągu 183 dni szczepieniem;

Aneks E. Szczegółowa ocena wiarygodności włączonych badań

E.1. Badania RCT

Tabela 70.
Szczegółowa ocena RoB2 badania ARESVI-006 [11, 17]

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Szczegóły badania	
Referencja	ARESVI-006
Projekt badania	
☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:	
Interwencja	RSVPreF3 OA
Komparator:	PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Skuteczność szczepionki w zapobieganiu LRTD związanej z RSV
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	RSVPreF3 OA vs PLC, % [CI]: 82,6 [57,9; 94,1]
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?	
☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):	
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)	
☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania ☒ Protokół badania ☒ Plan analizy statystycznej (SAP) ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) ☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
☐	Osobista komunikacja z badaczem	
☐	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona z wykorzystaniem systemu internetowego (SBIR) ze stratyfikacją względem reaktywności/immunogenności (tak/nie) oraz minimalizacją uwzględniającą ośrodek, wiek i region w każdej stratyfikowanej podgrupie.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic między grupami	N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie. Stosowano PLC identyczne z interwencją.	N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?		N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT:</u> Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI:</u> Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Analiza skuteczności w populacji <i>modified exposed set</i> - wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę interwencji, z wykluczeniem pacjentów, u których wystąpiła ARI w ciągu 15. dni od zaszczepienia	T
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI:</u> Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Odnotowano niewielką utratę z badania (3,1%), natomiast była ona znacząco większa niż liczba zdarzeń dla pierwszorzędowego punktu końcowego.	N
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI:</u> Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brak dowodów	N
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN:</u> Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Prawidłowy opis przyczyn utraty; niskie prawdopodobieństwo, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości	PN
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI:</u> Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Utrata z badania była podobna w obu ramionach badania; opis przyczyn utraty prawidłowy. Ze względu na charakter interwencji i populacji uznaje się za mało prawdopodobne, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości.	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy oceniano na podstawie badania laboratoryjnego.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI:</u> Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepienie (w tym pracownicy laboratorium – osoby oceniane pierwszorzędowy punkt końcowy)	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI:</u> Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND	ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI:</u> Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND	ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepiene dane?	Przed rozpoczęciem badania ustalono protokół, według którego analizowano wyniki badania.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Analizy dla pierwszorzędowego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z pierwotnym planem analizy statystycznej.	N
5.3. ...wielu możliwych analiz danych?		N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)	
Ocena ryzyka błędu	Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie	

Tabela 71.
Szczegółowa ocena RoB2 badania RENOIR [19, 26]

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja	RENOIR	
Projekt badania		
☒ Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych ☐ Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych ☐ Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją		
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja	RSVPreF	Komparator: PLC
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu	Umiarkowana do ciężkiej LRTD związana z RSV-A i/lub RSV-B w pierwszym sezonie zakażeń RSV, potwierdzona metodą RT-PCR	
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.	RSVPreF vs PLC, % [CI]: 67,7 [28,8; 85,8]	
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
☒ do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia) ☐ do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)		
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
☐ stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem ☐ niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy ☐ nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania		
Które z poniższych źródeł <u>uzyskano</u> , aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
☒ Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania ☒ Protokół badania ☐ Plan analizy statystycznej (SAP) ☒ Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov) ☐ Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register) ☐ "Szara literatura" (np. niepublikowane prace) ☐ Abstrakty konferencyjne dot. badania ☐ Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku) ☐ Wniosek do komisji etyki badań ☐ Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePORTER lub Research Councils UK Gateway to Research) ☐ Osobista komunikacja z badaczem ☐ Osobista komunikacja ze sponsorem		
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?	Randomizacja przeprowadzona z wykorzystaniem systemu IWRS ze stratyfikacją względem grup wiekowych.	T
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?	Brak istotnych różnic między grupami	N

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)		
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?		N
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	Badanie podwójnie zaślepienie. Stosowano PLC identyczne z interwencją.	N
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND	ND
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND	ND
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND	ND
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	Zastosowano analizę <i>per protocol</i> – wszyscy uczestnicy spełniający kryteria kwalifikacyjne, którzy zostali zaszczepieni zgodnie z protokołem i dla których nie odnotowano istotnych odstępstw od protokołu	N
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	Brak przesłanek, że zastosowana metoda analizy wpłynęła na wyniki.	PN
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach		
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	Utrata z badania wynosiła >5% i była znacząco wyższa niż liczba zdarzeń dla pierwszorzędnego punktu końcowego.	N
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	Brak dowodów	N
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	Prawidłowy opis przyczyn utraty; niskie prawdopodobieństwo, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości	ND
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	Utrata z badania była podobna w obu ramionach badania; opis przyczyn utraty prawidłowy. Ze względu na charakter interwencji i populacji uznaje się za mało prawdopodobne, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości.	PN
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego		

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	Punkt końcowy oceniano na podstawie badania laboratoryjnego.	N
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	Brak różnic między grupami.	N
4.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	Badanie podwójnie zaślepienie (w tym osoba oceniająca punkt końcowy).	N
4.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?		ND
4.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?		ND
Ocena ryzyka błędu		Niskie
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku		
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	Przed rozpoczęciem badania sporządzono protokół, według którego analizowano wyniki badania.	T
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...		
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	Analizy dla pierwszorzędnego punktu końcowego przeprowadzono zgodnie z pierwotnym planem analizy statystycznej.	N
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?		N
Ocena ryzyka błędu		Niskie
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie		

E.2. Badania nRCT

E.3. Badania RWD

Tabela 72.
Ocena wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowana przez NICE

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	Suma
Hause 2024 [29]	1	1	1	1	0	0	1	0	5/8

P - pytanie

Tabela 73.
Ocena wiarygodności badań RWD w skali NOS

Badanie	NEWCASTLE – OTTAWA QUALITY ASSESSMENT SCALE									
	Selekcja pacjentów (maks. 4)				Porównywalność grup (maks. 2)		Wyniki / narażenie (maks. 3)			Łącznie (maks. 9 punktów)
Badania kliniczno-kontrolne										
IVY [28]	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7
VISION [27, 28]	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7
KPSC [21]	1	1	1	1	1	0	1	1	0	7
Badania kohortowe										
VHA [28]	1	1	1	1	1	1	1	1	1	9
Medicare/ESRD [28]	1	1	1	1	1	0	1	1	1	8
Lloyd 2024 [30]	1	1	1	1	1	0	1	1	1	7

E.4. Opracowania wtórne

Tabela 74.
Ocena AMSTAR II odnalezionych przeglądów systematycznych

Badanie	P1	P2	P3	P4	P5	P6	P7	P8	P9	P10	P11	P12	P13	P14	P15	P16	Ocena pewności ogólnej przeglądu systematycznego wg AMSTAR-II		
Pang 2024 [32]	T	C	T	C	T	T	N	T	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	T	Niska	
Ricco 2024 [4]	T	T	T	C	T	N	N	T	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	T	Niska	
Zeng 2024 [33]	T	T	T	T	T	N	N	T	T	BBN	N	T	BBN	T	T	N	N	Krytycznie niska	
Wroblewski 2024 [34]	T	N	T	C	N	N	N	N	N	BBN	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	Krytycznie niska
Boylan 2024 [35]	T	T	T	C	N	N	N	T	T	BBN	N	BM	BM	BM	T	T	BM	T	Krytycznie niska
Du 2024 [36]	T	C	T	N	N	T	N	T	N	BBN	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	Krytycznie niska
Sheshadri 2024 [37]	T	N	T	N	N	N	N	N	N	BBN	N	BM	BM	BM	N	N	BM	T	Krytycznie niska
Wu 2024 [38]	T	T	T	C	N	T	T	T	T	BBN	N	T	BM	N	N	T	T	T	Niska
Moreira 2024 [39]	T	T	T	N	T	T	N	T	T	BBN	N	T	BBN	T	T	T	T	T	Niska

T – tak; N – nie; C – częściowo; BM – brak metaanalizy; BBN – brak badań nierandomizowanych; szary – domeny krytyczne (ang. *critical domain*).

Aneks F. Definicje punktów końcowych

Tabela 75.
Definicje PK

Akronim	Definicje punktów końcowych
	Skuteczność szczepionki (VE, vaccine efficacy/effectiveness)
AReSVi-006	Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji <i>modified exposed set</i> tj. dla populacji pacjentów, która obejmowała wszystkich uczestników, którzy otrzymali RSVPreF3 OA lub PLC i nie zgłosili ARI o etiologii RSV przed 15. dniem po szczepieniu. Skuteczność szczepionki dla pierwszego wystąpienia ARI i LRTD o etiologii RSV obliczono jako 1-IRR, gdzie IRR (ang. <i>incidence rate ratio</i>) to stosunek wartości IR, przy użyciu warunkowej dokładnej metody dwumianowej opartej na modelu Poissona. Okres ryzyka rozpoczął się 15. dnia po szczepieniu i zakończył pierwszym wystąpieniem zdarzenia lub zakończeniem okresu cenzury. Przypadki potwierdzono za pomocą testu qPCR, przeprowadzonego osobno w kierunku podtypów RSV-A i RSV-B. Dodano pozytywne wyniki potwierdzonego zakażenia dla obydwu podtypów. Przypadki LRTD o etiologii RSV zostały potwierdzone przez komisję orzekającą. Sezony RSV zdefiniowane na potrzeby badania obejmowały okres od 1.10 do 30.04 na półkuli północnej i 1.03 do 30.09 na półkuli południowej. Data odcięcia dla pierwszorzędnego punktu końcowego (<i>cut-off</i>): 14.07.2022.
	Skuteczność szczepionki określono jako skuteczność w zapobieganiu wystąpienia LRTD o etiologii RSV w pierwszym sezonie RSV po szczepieniu (zgodnie z definicjami poniżej) w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów. Skuteczność szczepionki zdefiniowano jako $(1-RR) \times 100\%$, gdzie RR to stosunek liczby potwierdzonych przypadków pierwszego epizodu LRTD w grupie osób przyjmujących RSVPreF od liczby w grupie PLC. Przedziały ufności wynosiły 96,66%; obliczono je przy użyciu warunkowego testu dokładnego opartego na rozkładzie dwumianowym P, skorygowanych za pomocą błędu Pococka dla analizy okresowej.
RENOIR	Pierwszy epizod przypadków ARI i LRTD o etiologii RSV z objawami oceniano od 15 dnia (14 dni po szczepieniu) do 8.07.2022 (w celu umożliwienia pobrania wymazów z nosa w ciągu 7 dni od wystąpienia objawów do daty odcięcia (<i>cut-off</i>): 14.07.2022). Analizy skuteczności przeprowadzono w populacji <i>efficacy set</i> tj. w grupie wszystkich uczestników, którzy spełniali następujące kryteria: kwalifikowali się do badania, otrzymali dawkę RSVPreF lub PLC, mieli minimalny okres obserwacji do 15. dnia po szczepieniu (gdzie dzień 1. to dzień szczepienia) oraz nie mieli poważnych naruszeń protokołu przed datą wystąpienia objawów potwierdzonego ARI lub LRTD. Dodatkowo zaprezentowano wyniki dla analizy EOS1 (ang. <i>end of season 1</i>), w której uwzględniono dane zebrane do wizyty 4. rozpoczynającej 2. sezon RSV lub do 365. dnia obserwacji.

Akronim	Definicje punktów końcowych
IVY	Skuteczność szczepionki określono jako: $(1 - aOR) \times 100\%$.
VISION	Skuteczność szczepionki określono jako: $(1 - aOR) \times 100\%$. Współczynniki szans użyte do obliczenia szacunków VE zostały dostosowane do wieku, rasy/pochodzenia etnicznego, płci, chorób współistniejących, wskaźnika podatności społecznej, miejsca, czasu kalendarzowego i regionu geograficznego.
VHA	Skuteczność szczepionki określono jako: $(1 - HR) \times 100\%$. Analiza pierwotna jest ograniczona do dopasowanych grup, w których pacjenci nie mieli pozytywnego wyniku testu RSV w dniach 0-13 po dacie szczepienia.
Medicare	Skuteczność szczepionki określono jako: $(1 - aHR) \times 100\%$ Gdzie HR: ilość hospitalizacji zaszczepionych / ilość hospitalizacji niezaszczepionych. Współczynniki ryzyka skorygowane o płeć, grupę wiekową, rasę, wskaźnik podatności społecznej (SVI), status szczepień przeciwko grypie w latach 2022–2023 oraz zaktualizowany status szczepień przeciwko COVID-19.
Choroba krytyczna	
VISION	Choroba krytyczna została zdefiniowana jako przyjęcie na oddział intensywnej terapii i / lub zgon.
Choroba dolnych dróg oddechowych (LRTD)	
AReSVi-006	Pierwsze wystąpienie ≥ 2 objawów przedmiotowych lub podmiotowych ze strony dolnych dróg oddechowych przez $\geq 24h$, w tym ≥ 1 objaw ze strony dolnych dróg oddechowych lub ≥ 3 objawy ze strony dolnych dróg oddechowych utrzymujące się przez $\geq 24h$, potwierdzone testem qRT-PCR.
	Analizowane objawy przedmiotowe ze strony dolnego układu oddechowego: pojawienie się lub nasilenie świszczącego oddechu, nowe lub nasilone trzaski w obrazie osłuchowym klatki piersiowej, częstość oddechów ≥ 20 na minutę, niskie lub obniżone nasycenie tlenem, konieczność suplementacji tlenem.
	Analizowane objawy podmiotowe: nowa lub nasilona płwocina, nowy lub nasilony kaszel, nowa lub nasilona duszność/płytczy oddech.
RENOIR	Nadzór prowadzono poprzez spontaniczne zgłaszanie objawów przez uczestników (rozpoczynając od 1. dnia podania RSVPreF3 OA lub PLC) oraz poprzez zaplanowane kontakty personelu ośrodka z uczestnikami (rozpoczynając od dnia 31. po przyjęciu RSVPreF3 OA lub PLC), które miały miejsce co 2 tygodnie w sezonie RSV i co miesiąc między sezonami. W przypadku każdego podejrzenia zakażenia RSV planowano wizytę kontrolną (najlepiej 48h i max. 6 dni po wystąpieniu objawów). W przypadku spełnienia definicji przypadku, personel ośrodka pobierał wymazy z nosa i gardła. Począwszy od 31. Uczestnicy wykonywali również samodzielne wymazy z nosa (najlepiej 48h i max 5 dni po wystąpieniu objawów). Wymazy wykorzystywano do sprawdzenia obecności podtypów RSV-A i RSV-B metodą qRT-PCR.
	ARI z ≥ 2 lub ≥ 3 z następujących objawów zakażenia dolnych dróg oddechowych: nowy lub nasilony kaszel, nowy lub nasilony świszczący oddech, nowa lub zwiększona produkcja płwociny, nowa lub nasilona duszność, przyspieszony oddech (≥ 25 oddechów/min lub $\geq 15\%$ wzrost od wartości bazowej w spoczynku).
	Przypadki potwierdzono za pomocą testu qPCR, przeprowadzonego osobno w kierunku podtypów RSV-A i RSV-B. Pozytywny wynik oznaczał zidentyfikowanie co najmniej jednego podtypu RSV.
Okres oceny LRTD zdefiniowano zgodnie z powyższymi punktami końcowymi.	
Ostra infekcja dróg oddechowych (ARI)	
AReSVi-006	Pierwsze wystąpienie ≥ 2 objawów przedmiotowych lub podmiotowych ze strony układu oddechowego przez $\geq 24h$ lub ≥ 1 objaw ze strony układu oddechowego wraz z 1 objawem ogólnoustrojowym przez $\geq 24h$. Przypadki potwierdzono za pomocą testu qPCR, przeprowadzonego osobno w kierunku podtypów RSV-A i RSV-B. Dodano pozytywne wyniki potwierdzonego zakażenia dla obydwu podtypów.
	Analizowane objawy ze strony układu oddechowego: zatkanie nosa/wyciek z nosa, ból gardła, nowa lub zwiększona płwocina, nowy lub nasilony kaszel, nowa lub nasilona duszność (duszność), pojawienie się lub nasilenie świszczącego oddechu, nowe lub zwiększone trzaski w obrazie osłuchowym klatki piersiowej, częstość oddechów ≥ 20 oddechów/min, niskie lub obniżone nasycenie tlenem, konieczność suplementacji tlenem. Analizowane objawy ogólnoustrojowe: gorączka, zmęczenie, bóle, ból głowy, zmniejszony apetyt.

Akronim	Definicje punktów końcowych
	Nadzór prowadzony analogicznie jak przy powyższych punktach końcowych.
RENOIR	Obecność ≥ 1 nowych lub nasilonych objawów spośród następujących: ból gardła, kaszel, wydzielina z nosa, zatkanie nosa, świszczący oddech, produkcja płwociny, duszność. Obliczenia przeprowadzano analogicznie do powyższych punktów końcowych badania. Przypadki potwierdzono za pomocą testu qPCR, przeprowadzonego osobno w kierunku podtypów RSV-A i RSV-B. Pozytywny wynik oznaczał zidentyfikowanie co najmniej jednego podtypu RSV. Okres oceny LRTD zdefiniowano zgodnie z powyższymi punktami końcowymi.
IVY	Obecność któregośkolwiek z następujących objawów: gorączka, kaszel, duszność, obrazowanie klatki piersiowej wskazujące na zapalenie płuc lub hipoksemia ($SpO_2 < 92\%$ podczas oddychania powietrzem pokojowym lub poniżej wartości bazowej w przypadku chorób przewlekłych).
Ciężka choroba dolnych dróg oddechowych	
AReSVi-006	Ciężkie LRTD stwierdzano za pomocą dwóch definicji: 1) Definicja „objawów klinicznych”. Pierwsze wystąpienie LRTD z co najmniej jednym z następujących kryteriów: ≥ 2 objawy LRTD lub określenie epizodu LRTD jako „ciężki” przez badacza oraz z ≥ 1 dodatnim wymazem RSV wykrytym za pomocą qRT-PCR. Analizowane objawy/symptomy ze strony układu oddechowego: nowe lub nasilone świsły, nowe lub nasilone trzaski w obrazie osłuchowym klatki piersiowej, częstość oddechów ≥ 20 oddechów/min, niskie lub obniżone nasycenie tlenem (saturacja $< 95\%$ lub $\geq 90\%$, jeśli wcześniej była na poziomie $\geq 95\%$). 2) Definicja „terapii wspomagającej”. Obecność ≥ 1 z następujących kryteriów: konieczność suplementacji tlenem, konieczność terapii dodatnim ciśnieniem w drogach oddechowych, konieczność innych rodzajów wentylacji mechanicznej oraz z ≥ 1 dodatnim wymazem RSV wykrytym za pomocą qRT-PCR.
Epizod wymagający postępowania medycznego	
AReSVi-006	Epizod ARI/LRTD zgodnie z powyższą definicją wymagający postępowania medycznego rozumianego jako jakąkolwiek wizytę ambulatoryjną lub stacjonarną, wizytę na oddziale ratunkowym, wizytę w nagłych wypadkach, wizytę domową lub kontaktem telemedycznym, z wyłączeniem zaplanowanych wizyt w ośrodku badawczym.
RENOIR	Epizod ARI/LRTW zgodnie z powyższą definicją wymagający postępowania medycznego rozumianego jako hospitalizację lub w inny sposób niezaplanowaną wizytę u lub od personelu medycznego z jakiegokolwiek powodu, w tym wizytę na oddziale ratunkowym.
Czas trwania epizodu ARI/LRTD	
RENOIR	Dla każdego uczestnika całkowity czas trwania obliczono jako datę ustąpienia objawów w określonym przypadku RSV – datę pierwszego wystąpienia objawów +1.
Reaktogenność	
AReSVi-006	Reaktogenność mierzono jako występowanie, intensywność i czas trwania AE przewidzianych (<i>solicited</i>) w miejscach podania oraz zdarzeń ogólnoustrojowych w ciągu 4 dni po szczepieniu (dzień szczepienia i 3 kolejne dni). Reaktogenność mierzono w podgrupie pacjentów z udokumentowanymi w dzienniku danymi dotyczącymi bezpieczeństwa w trakcie tego okresu.
RENOIR	Reaktogenność mierzono w ramach oceny bezpieczeństwa na podstawie zdarzeń rejestrowanych przez uczestników w dzienniku elektronicznym przez 7 dni po wstrzyknięciu w podgrupie ze Stanów Zjednoczonych i Japonii.
Kwestionariusz FLU-PRO (<i>InFLUenza Patient-Reported Outcome</i>)	
AReSVi-006	FLU-PRO w wersji 2.0 to 32-elementowy dziennik oceniający objawy grypy w sześciu domenach: nos (4 elementy), gardło (3 elementy), oczy (3 elementy), klatka piersiowa/układ oddechowy (7 elementów), układ pokarmowy (4 elementy), domena ogólnoustrojowa (11 elementów). Uczestnicy zostali poproszeni o ocenę każdego objawu na 5-punktowej skali, przy czym wyższe wyniki wskazywały na większą ciężkość objawu. Każdy wynik w zakresie jednej domeny obliczono jako średnią wszystkich pozycji składających się na tę domenę, przy czym wyniki wahały się od 0 (bez objawów) do 4 (bardzo ciężkie objawy). Podobnie, całkowity wynik FLU-PRO obliczono jako średnią wyników wszystkich 32 elementów. Ponadto wynik oceniający objawy związane z górnym układem oddechowym obliczono jako średnią wyników 10 pozycji (z domen: nos, gardło i oczy).

Akronim	Definicje punktów końcowych
	Aby oszacować minimalne klinicznie istotne różnice (MCID), zastosowano podejście oparte na tzw. kotwicy (anchor-based approach), zgodnie z rekomendacjami Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA). Metoda ta polega na określeniu zależności między zmianami w docelowych wynikach PRO a zewnętrznym kryterium (kotwicą), czyli mierzoną w badaniu ciężkością objawów oddechowych. W niniejszym badaniu jako kotwice zastosowano PGI-S oraz PGI-C w celu oszacowania wartości MCID dla domen FLU-PRO. PGI-S (Patient Global Impression of Severity) to pytanie pacjenta dotyczące nasilenia objawów, klasyfikujące je w pięć kategorii: brak objawów, łagodne, umiarkowane, ciężkie, bardzo ciężkie. PGI-C (Patient Global Impression of Change) ocenia zmianę objawów w porównaniu do poprzedniego dnia, klasyfikując ją w siedem kategorii: znacznie lepiej, trochę lepiej, nieco lepiej, mniej więcej tak samo, nieco gorzej, trochę gorzej, znacznie gorzej.
	Kwestionariusz SF-12 (Short Form-12)
AReSVi-006	Kwestionariusz SF-12 to ankieta zdrowotna zawierająca 12 pytań obejmujących osiem domen (funkcjonowanie fizyczne, rola fizyczna, ból, ogólna vitalność, funkcjonowanie społeczne, rola emocjonalna oraz zdrowie psychiczne). We wszystkich domenach wyższy wynik wskazuje na wyższy poziom funkcjonowania i/lub wyższą jakość życia. Nie zidentyfikowano wartości MCID dla kwestionariusza SF-12 w analizowanej populacji. Dane literaturowe wskazują, że wartość MCID wynosi od 3 do 5 [67].
	Kwestionariusz EQ-5D (EuroQol-5 Dimensions)
AReSVi-006	Kwestionariusz EQ-5D ocenia zdrowie w pięciu wymiarach tj. mobilność, możliwości samoopieki, wykonywanie codziennych czynności, ból/dyskomfort, lęk/depresja. Uczestnicy oceniają stopień swoich problemów w danym wymiarze. Wyniki obrazowane są na skali od <0 (tj. stan zdrowia gorszy niż śmierć) do 1 (tj. najlepszy możliwy stan zdrowia). Nie zidentyfikowano wartości MCID dla kwestionariusza EQ-5D w analizowanej populacji. Dane literaturowe wskazują, że wartość MCID wynosi od 0,037 do 0,069 [68].
	SAE
Hause 2024	Zdarzenia były klasyfikowane jako SAE, jeśli zgłoszono w nich którykolwiek z następujących zdarzeń: hospitalizacja, przedłużenie hospitalizacji, choroba zagrażająca życiu, trwała niepełnosprawność, wrodzona wada rozwojowa lub wada wrodzona lub zgon.
	AE
Hause 2024	Nasilenie AE było zgłaszane i oceniane przez pacjenta; AE łagodne - objawy zauważalne, ale nieproblematyczne; AE umiarkowane - objawy ograniczają normalne codzienne czynności; AE ciężkie - objawy utrudniają lub uniemożliwiają codzienne czynności.

W pozostałych przypadkach definicja punktu końcowego nie była dostępna.

Aneks G. Badania kliniczne w toku

Badanie / identyfikator	Typ badania	Populacja	Docelowa wielkość próby	Interwencja / komparator	Data rozpoczęcia / zakończenia badania (Sponsor)
ClinicalTrials.gov					
NCT06546800 [69]	Badanie porejestacyjne	Pacjenci ≥60 r.ż. mieszkający w Japonii, którzy przyjęli szczepionkę Abrysvo.	1100	RSVPreF	31.08.2024 / 10.06.2026 (Pfizer)
NCT06534892 [70]	Otwarte badanie fazy przedłużonej + cross-over celu oceny różnych schematów dawkowania	Pacjenci ≥60 r.ż., którzy uczestniczyli w badaniu AReSVi- 006	12 000	RSVPreF3 OA	01.08.2024 / 30.09.2026 (GSK)
EudraCT (www.clinicaltrialsregister.eu)					
Nie odnaleziono					
Data pierwotnego przeszukania: 21.08.2024 Data przeszukania aktualizacyjnego:					

Aneks H. Formularze wykorzystywane przy opracowaniu analizy klinicznej

H.1. Kwalifikacja doniesień naukowych odnoszących się do terapii

Tabela 76.
Typy doniesień naukowych wg AOTMiT [1]

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
Przegląd systematyczny RCT	IA	Metaanaliza na podstawie wyników przeglądu systematycznego RCT
	IB	Systematyczny przegląd RCT bez metaanalizy
Badanie eksperymentalne	IIA	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją (<i>ang. randomized controlled trial, RCT</i>), w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją (<i>ang. pragmatic randomized controlled trial, pRCT</i>)
	IIB	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z pseudorandomizacją
	IIC	Poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna bez randomizacji (<i>ang. clinical controlled trial, CCT</i>)
	IID	Badanie jednoramienne
	IIIA	Przegląd systematyczny badań obserwacyjnych
Badanie obserwacyjne z grupą kontrolną	IIIB	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIC	Poprawnie zaprojektowane prospektywne badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną
	IIID	Poprawnie zaprojektowane retrospektywne badanie kohortowe z równoczesną grupą kontrolną
	IIIE	Poprawnie zaprojektowane badanie kliniczno-kontrolne (retrospektywne)
	IVA	Seria przypadków – badanie pre/post-test ^a
Badania opisowe	IVB	Seria przypadków – badanie post-test ^b
	IVC	Inne badanie grupy pacjentów

Typ badania	Podtyp badania	Opis podtypu
	IVD	Opis przypadku
Opinia ekspertów	V	Opinia ekspertów w oparciu o doświadczenie kliniczne, badania opisowe oraz raporty panelów ekspertów

- a) Badanie opisowe ze zbieraniem danych przed zastosowaniem ocenianego postępowania i po nim;
b) Badanie opisowe ze zbieraniem danych tylko po zastosowaniu ocenianego postępowania.

H.2. Formularze do oceny wiarygodności badań pierwotnych

Tabela 77.
Formularz do oceny ryzyka błędu systematycznego – narzędzie RoB 2 opracowane przez Cochrane Collaboration

Ocena ryzyka błędu systematycznego (RoB2)		
Szczegóły badania		
Referencja		
Projekt badania		
☐	Badanie z indywidualną randomizacją w grupach równoległych	
☐	Badanie z randomizacją klasterową w grupach równoległych	
☐	Badanie cross-over (lub inaczej dopasowane grupy) z indywidualną randomizacją	
Na potrzeby oceny, porównywane interwencje są zdefiniowane następująco:		
Interwencja		Komparator:
Określ, który punkt końcowy jest oceniany pod kątem ryzyka błędu		
Określ oceniany wynik liczbowy. W przypadku wielu alternatywnych analiz, należy podać wynik liczbowy (np. RR = 1,52 95%CI [0,83; 2,77] i/lub odniesienie (np. do tabeli, rysunku lub akapitu), które jednoznacznie definiuje oceniany wynik.		
Czy celem zespołu analityków jest uzyskanie wyniku...?		
☐	do oceny efektu wynikającego z przypisania do interwencji (efekt zgodny z intencją leczenia)	
☐	do oceny efektu wynikającego z przestrzegania zaleceń dot. interwencji (efekt zgodny z protokołem)	
Jeśli celem jest ocena efektu przestrzegania interwencji, wybierz odstępstwa od przypisanej interwencji, które powinny być zaadresowane przy ocenie (przy najmniej jedno musi być sprawdzone):		
☐	stosowanie interwencji niezgodnych z protokołem	
☐	niepowodzenia przy wdrażaniu interwencji, które mogły mieć wpływ na punkt końcowy	
☐	nieprzestrzeganie zaleceń dotyczących przypisanej interwencji przez uczestników badania	
Które z poniższych źródeł <u>użytkowano</u>, aby ocenić ryzyko błędu systematycznego? (zaznacz wszystkie, które uzyskano)		
☐	Artykuł(y) z czasopisma z wynikami badania	
☐	Protokół badania	
☐	Plan analizy statystycznej (SAP)	
☐	Rekord z niekomercyjnego rejestru badań (np. ClinicalTrials.gov)	
☐	Rekord z rejestru badań firmy (np. GSK Clinical Study Register)	
☐	"Szara literatura" (np. niepublikowane prace)	
☐	Abstrakty konferencyjne dot. badania	
☐	Dokumenty regulacyjne (np. raport z badania klinicznego, pakiet zatwierdzenia leku)	
☐	Wniosek do komisji etyki badań	
☐	Podsumowanie z bazy grantów (np. NIH RePRTER lub Research Councils UK Gateway to Research)	
☐	Osobista komunikacja z badaczem	
☐	Osobista komunikacja ze sponsorem	
Pytania	Komentarz	Odpowiedź (T / PT / PN / N / BI)
DOMENA 1: Ryzyko błędu wynikające z procesu randomizacji		
1.1 Czy sekwencja alokacji była losowa?		T / PT / PN / N / BI
1.2 Czy sekwencja alokacji była utajniona do czasu, aż uczestnicy zostali zrekrutowani i przydzieleni do interwencji?		T / PT / PN / N / BI
1.3 Czy różnice w parametrach wyjściowych pomiędzy grupami sugerują problem z procesem randomizacji?		T / PT / PN / N / BI

Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 2: Ryzyko błędu wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji)	
2.1. Czy uczestnicy byli świadomi przydzielonej im interwencji w trakcie badania?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.2. Czy opiekunowie i osoby dostarczające interwencje były świadome, która z interwencji była przydzielona pacjentowi w trakcie badania?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytania 2.1 lub 2.2 była T/PT/BI</u> : Czy występowały odstępstwa od stosowania przypisanej interwencji wynikające z kontekstu badania?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.3 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia mogły mieć wpływ na wynik?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.5. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.4 była T/PT/BI</u> : Czy wspomniane odchylenia od przydzielonej interwencji były zrównoważone pomiędzy grupami?	ND / <u>T</u> / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.6. Czy zastosowano odpowiednią analizę do oszacowania efektu przypisania do interwencji?	<u>T</u> / PT / <u>PN</u> / N / BI
2.7. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 2.6 była N/PN/BI</u> : Czy istniał potencjał znacznego wpływu (na wyniki) braku analizy wyników uczestników w grupie, do której zostali losowo przydzieleni?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 3: Brakujące dane o wynikach	
3.1. Czy dane dla analizowanego punktu końcowego były dostępne dla wszystkich lub prawie wszystkich zrandomizowanych uczestników?	<u>T</u> / PT / <u>PN</u> / N / BI
3.2. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.1. była N/PN/BI</u> : Czy istnieją dowody, że wynik nie był zaburzony z powodu braku danych?	ND / <u>T</u> / PT / <u>PN</u> / N
3.3. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.2. była N/PN</u> : Czy brak wyniku może zależeć od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
3.4. <u>Jeśli odpowiedź na pytanie 3.3. była T/PT/BI</u> : Czy prawdopodobne jest, że brak wyniku zależy od jego prawdziwej wartości?	ND / T / PT / <u>PN</u> / N / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 4: Ryzyko błędu przy pomiarze punktu końcowego	
4.1. Czy metoda pomiaru punktu końcowego była nieodpowiednia?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI
4.2. Czy pomiar lub ustalenie punktu końcowego różniły się pomiędzy interwencjami?	T / PT / <u>PN</u> / N / BI

4.3. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.1. i 4.2. była <u>N/PN/BI</u> : Czy osoba oceniająca dany punkt końcowy była świadoma, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN / N</u> / BI
4.4. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.3. była <u>T/PT/BI</u> : Czy na ocenę punktu końcowego może mieć wpływ wiedza o tym, którą interwencję otrzymuje uczestnik badania?	ND / T / PT / <u>PN / N</u> / BI
4.5. Jeśli odpowiedź na pytanie 4.4. była <u>T/PT/BI</u> : Czy jest prawdopodobne, że na ocenę punktu końcowego wpłynęła wiedza na temat otrzymywanej interwencji?	ND / T / PT / <u>PN / N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
DOMENA 5: Ryzyko błędu przy selekcji raportowanego wyniku	
5.1. Czy dane, które dały wynik, były analizowane zgodnie z określonym pierwotnie planem analizy zanim dostępne były niezaślepienie dane?	<u>T / PT</u> / <u>PN / N</u> / BI
Czy prawdopodobne jest, że oceniany wynik numeryczny, był wyselekcjonowany na podstawie wyników z...	
5.2. ...wielu możliwych pomiarów punktu końcowego (np. skal, definicji, punktów czasowych) w domenie punktu końcowego?	T / PT / <u>PN / N</u> / BI
5.3 ... wielu możliwych analiz danych?	T / PT / <u>PN / N</u> / BI
Ocena ryzyka błędu	Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia
OGÓLNE RYZYKO BŁĘDU: Niskie / Wysokie / Pewne zastrzeżenia	

T – tak; PT – prawdopodobnie tak; PN – prawdopodobnie nie; N – nie; BI – brak informacji

Tabela 78.

Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych zaproponowany przez NICE

Pytanie	Ocena TAK = 1/NIE = 0
1. Czy badanie było wieloośrodkowe?	
2. Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
3. Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
4. Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
5. Czy badanie było prospektywne?	
6. Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
7. Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
8. Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	

Formularz oceny wiarygodności badań kohortowych w skali NOS

Badanie może otrzymać najwyżej jedną gwiazdkę za każdy numerowany element skali w kategoriach „Dobór próby” i „Punkt końcowy”. W kategorii „Porównywalność” można przyznać najwyżej dwie gwiazdki.

Dobór próby

1. Reprezentatywność kohorty narażonej
 - a) w pełni reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ (proszę wpisać) w danej społeczności *
 - b) w pewnym stopniu reprezentatywna w odniesieniu do przeciętnego _____ w danej społeczności *
 - c) określona grupa użytkowników (np. pielęgniarki, wolontariusze)
 - d) nie określono metody doboru kohorty
2. Dobór kohorty bez narażenia
 - a) z tej samej społeczności co narażona kohorta *
 - b) z innego środowiska (z innej populacji)
 - c) nie określono metody doboru kohorty bez narażenia
3. Stwierdzenie narażenia
 - a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
 - b) ustrukturyzowany wywiad *
 - c) raportowane przez pacjenta w formie pisemnej
 - d) nie określono
4. Wykazano, że badany punkt końcowy nie występował na początku badania
 - a) tak *
 - b) nie

Porównywalność

5. Porównywalność kohort na podstawie planu badania lub analizy

- a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik) *
- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika) *

Punkt końcowy

6. Ocena wystąpienia punktu końcowego

- a) niezależna ocena z zaślepieniem *
- b) odwołanie do dokumentacji *
- c) raportowane przez pacjenta
- d) nie określono

7. Czy okres obserwacji był odpowiednio długi, aby wystąpił punkt końcowy?

- a) tak (proszę wybrać odpowiedni okres obserwacji dla badanego punktu końcowego) *
- b) nie

8. Poprawność obserwacji kohort

- a) pełna obserwacja – znane są losy wszystkich pacjentów *
- b) małe prawdopodobieństwo błędu systematycznego na skutek utraty pacjentów z okresu obserwacji – niewielka liczba utraconych pacjentów - > ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) lub odniesiono się do losów pacjentów utraconych *
- c) < ____% ukończyło obserwację (proszę wybrać odpowiedni odsetek) i brak odniesienia do losów pacjentów utraconych
- d) nie określono

Formularz oceny wiarygodności badań kliniczno-kontrolnych w skali NOS**Dobór próby**

1. Czy definicja „przypadku” jest właściwa?

- a) tak, z niezależną walidacją *
- b) tak, np. z odwołaniem do dokumentacji lub raportowane przez pacjenta
- c) nie określono

2. Reprezentatywność przypadków

- a) kolejni pacjenci lub inna seria przypadków, której reprezentatywność nie budzi wątpliwości *
- b) możliwość błędu systematycznego doboru próby lub brak odpowiednich informacji

3. Dobór grupy kontrolnej

- a) Z tej samej społeczności *
- b) Pacjenci hospitalizowani
- c) nie określono

4. Definicja grupy kontrolnej

- a) brak określonej choroby (punktu końcowego) w wywiadzie *
- b) nie określono

Porównywalność

5. Porównywalność pacjentów w grupie badanej i kontrolnej na podstawie planu badania lub analizy

- a) w badaniu uwzględniono _____ (proszę wybrać najbardziej istotny czynnik),*

- b) w badaniu uwzględniono dodatkowy czynnik (to kryterium można zmodyfikować tak, aby dotyczyło innego określonego istotnego czynnika) *

Narażenie

6. Stwierdzenie narażenia

- a) dane pewne (np. dokumentacja zabiegu chirurgicznego) *
- b) ustrukturyzowany wywiad z zatajeniem informacji o przynależności do grupy (badana/kontrolna) *
- c) wywiad z ujawnieniem informacji o przynależności do grupy (badana/kontrolna)
- d) pisemne oświadczenie lub tylko wzmianka w dokumentacji medycznej
- e) nie określono

7. Ta sama metoda stwierdzania stosowana w grupie badanej i kontrolnej

- a) tak *
- b) nie

8. Brak odpowiedzi

- a) taki sam odsetek w obu grupach *
- b) opisano osoby nie odpowiadające
- c) różne odsetki w grupach, bez wyjaśnienia

Tabela 79.
Formularz oceny wiarygodności badań jednoramiennych w skali NICE

Pytanie	Badanie
Czy badanie było wieloośrodkowe?	
Czy cel (hipoteza) badania został jasno określony?	
Czy kryteria włączenia i wykluczenia zostały jasno sformułowane?	
Czy podano jasną definicję punktów końcowych?	
Czy badanie było prospektywne?	
Czy stwierdzono, że rekrutacja odbywała się w sposób konsekwentny?	
Czy jasno przedstawiono najważniejsze wyniki badania?	
Czy przeprowadzono analizę wyników w warstwach?	
SUMA	

Ocena: TAK = 1 / NIE = 0.

H.3. Formularz do oceny wiarygodności przeglądów systematycznych

Tabela 80.
Skala oceny wiarygodności przeglądów systematycznych (AMSTAR II) – tłumaczenie własne

Pytanie	Odpowiedź
1. Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?	☐ Tak ☐ Nie

Pytanie	Odpowiedź
„Tak” jeśli: ☐ Populacja ☐ Interwencja ☐ Komparator ☐ Punkty końcowe Opcjonalnie (rekomendowane) ☐ Ramy czasowe dla okresu obserwacji (<i>follow-up</i>)	
2. Czy przegląd zawiera wyraźne stwierdzenie, że metody użyte w przeglądzie zostały określone przed jego przeprowadzeniem i czy uzasadniono jakiekolwiek znaczące odchylenia od protokołu? „Częściowo tak” jeśli: W przeglądzie zawarto oświadczenie autorów o spisanych protokole lub wytycznych, zawierających WSZYSTKIE następujące elementy: ☐ pytanie / pytania badawcze ☐ strategię wyszukiwania ☐ kryteria włączenia/wykluczenia ☐ ocenę ryzyka błędu systematycznego „Tak” jeśli: Spełniono wszystkie kryteria dla „częściowego tak”, a dodatkowo zarejestrowano protokół przeglądu i zawarto: ☐ plan metaanalizy/syntezy danych (jeśli zasadne) oraz ☐ plan sprawdzający przyczyny występowania heterogeniczności ☐ uzasadnienie jakichkolwiek odstępstw od protokołu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
3. Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów? „Tak” jeśli (≥1 z poniższych): ☐ Uzasadnienie włączenia jedynie badań RCT ☐ LUB Uzasadnienie włączenia jedynie badań NRSI ☐ LUB Uzasadnienie włączenia zarówno badań RCT oraz NRSI	☐ Tak ☐ Nie
4. Czy autorzy przeglądu korzystali z wyczerpującej strategii przeszukiwania literatury? „Częściowo tak” jeśli (wszystkie z poniższych): ☐ Przeszukano co najmniej 2 bazy informacji medycznej (istotne dla pytania badawczego) ☐ Przedstawiono użyte słowa kluczowe i/lub strategię wyszukiwania ☐ Przedstawiono uzasadnione ograniczenia odnośnie publikacji (np. język publikacji) „Tak”, jeśli dodatkowo (wszystkie z poniższych): ☐ Przeszukano referencje/bibliografie odnalezionych badań ☐ Przeszukano rejestry badań klinicznych ☐ W przeglądzie uwzględniono opinie ekspertów z danej dziedziny ☐ Przeszukano „szarą literaturę” (jeśli zasadne) ☐ Przeprowadzono przeszukiwanie w ciągu 24 mies. przed publikacją przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
5. Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez dwóch analityków? „Tak” jeśli (JEDNO z poniższych): ☐ przynajmniej dwóch analityków niezależnie kwalifikowało badania do przeglądu, a ostateczny wynik odnośnie zakwalifikowanych badań osiągnięto na drodze konsensusu ☐ LUB dwóch analityków kwalifikowało próbkę badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań kwalifikował jeden z analityków	☐ Tak ☐ Nie
6. Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez dwóch analityków? „Tak” jeśli (≥1 z poniższych): ☐ przynajmniej dwóch analityków osiągnęło konsensus, które dane należy ekstrahować z włączonych badań ☐ LUB dwóch analityków ekstrahowało dane z próbki włączonych badań i osiągnęli oni wysoką zgodność (co najmniej 80%), pozostałą część badań została wyekstrahowana przez jednego z analityków	☐ Tak ☐ Nie

Pytanie	Odpowiedź
7. Czy autorzy przeglądu przedstawili listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczeń? „Częściowo tak” jeśli: ☐ przedstawiono listę wszystkich potencjalnie kwalifikujących się do przeglądu badań, które przeczytano w formie pełnotekstowej i które zostały wykluczone z przeglądu „Tak” jeśli dodatkowo: ☐ podano uzasadnienie wykluczenia każdego badania potencjalnie kwalifikującego się do przeglądu	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
8. Czy autorzy przeglądu przedstawili wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań? „Częściowo tak” jeśli (WSZYSTKIE poniższe): ☐ opisano populację ☐ opisano interwencję ☐ opisano komparatory ☐ opisano punkty końcowe ☐ opisano sposób w jaki zaprojektowano badanie „Tak”, jeśli dodatkowo (WSZYSTKIE poniższe): ☐ szczegółowo opisano populację ☐ szczegółowo opisano interwencje (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ szczegółowo opisano komparator (uwzględniając dawki, jeżeli jest to istotne) ☐ opisano warunki/lokalizację danego badania ☐ określono ramy czasowe okresu obserwacji (follow-up)	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie
9. Czy autorzy przeglądu użyli odpowiednich narzędzi do oceny ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach włączonych do przeglądu? RCT Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ braku ukrycia kodu alokacji, <i>oraz</i> ☐ braku zaślepienia pacjentów i osób oceniających wyniki (zbędne dla obiektywnych punktów końcowych, takich jak śmiertelność z dowolnej przyczyny) Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie: ☐ sekwencji alokacji, która nie była w pełni losowa ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Zawiera jedynie NRSI
NRSI Dla „częściowo tak”, RoB powinno być ocenione na podstawie: ☐ czynników zakłócających, <i>oraz</i> ☐ selektywnego doboru badań Dla „tak”, RoB powinno być również ocenione na podstawie ☐ metod użytych w celu ustalenia pewności ekspozycji na uzyskane wyniki, <i>oraz</i> ☐ selektywnego raportowania wyników spośród wielu pomiarów lub analiz dla określonego punktu końcowego	☐ Tak ☐ Częściowo tak ☐ Nie ☐ Zawiera jedynie RCT
10. Czy autorzy przeglądu zamieścili informacje o źródłach finansowania dla poszczególnych badań włączonych do przeglądu? „Tak” jeśli: ☐ W przeglądzie zamieszczono informację o źródłach finansowania poszczególnych badań włączonych do przeglądu. <i>Komentarz: Jeśli w przeglądzie zaznaczono, że jego autorzy poszukiwali informacji odnośnie źródeł finansowania w poszczególnych badaniach, ale nie zostały one zareportowane, można zaznaczyć „tak”.</i>	☐ Tak ☐ Nie
11. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników? RCT „Tak” jeśli: ☐ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań, o ile występuje ☐ ORAZ zbadano przyczyny jakiegokolwiek heterogeniczności	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy

Pytanie	Odpowiedź
9. NRSI „Tak” jeśli: ☐ uzasadniono kumulację danych w meta-analizie ☐ ORAZ zastosowano prawidłową metodę ważenia danych w celu uzyskania wyników łącznych, dostosowaną do heterogeniczności badań (o ile występuje) ☐ ORAZ wyniki łączne uzyskano na podstawie danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających zamiast na podstawie danych surowych; w przypadku braku danych skorygowanych pod względem czynników zakłócających w przeglądzie zamieszczono uzasadnienie kumulacji wyników na podstawie danych surowych ☐ ORAZ przedstawiono odrębne podsumowania wyników dla badań RCT i NSRI, o ile oba typy badań zostały uwzględnione w przeglądzie	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
12. Jeśli przeprowadzono meta-analizę, to czy w przeglądzie oceniono potencjalny wpływ ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach na wyniki meta-analizy lub innej kumulacji wyników? „Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB, przeprowadzono odpowiednie analizy badające potencjalny wpływ RoB na kumulację wyników	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
13. Czy autorzy przeglądu wzięli pod uwagę ocenę ryzyka błędu systematycznego (RoB) w poszczególnych badaniach przy interpretacji / omówieniu wyników przeglądu? „Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie uwzględniono wyłącznie badania RCT o niskim RoB ☐ LUB w przypadku uwzględnienia badań RCT o umiarkowanym lub wysokim RoB i/lub NSRI o zróżnicowanym RoB w przeglądzie omówiono prawdopodobny wpływ RoB na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie
14. Czy autorzy przeglądu odnieśli się w satysfakcjonujący sposób do obserwowanej w przeglądzie heterogeniczności wyników? „Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie nie obserwowano heterogeniczności wyników ☐ LUB w przypadku heterogeniczności wyników przeprowadzono analizę potencjalnych źródeł heterogeniczności i omówiono ich wpływ na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie
15. Jeśli przeprowadzono syntezę ilościową wyników, to czy w przeglądzie zamieszczono ocenę prawdopodobieństwa błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobny wpływ na wyniki przeglądu? „Tak” jeśli: ☐ przeprowadzono graficzne lub statystyczne testy dla oceny błędu publikacji i omówiono jej prawdopodobieństwo oraz wielkość na wyniki przeglądu	☐ Tak ☐ Nie ☐ Nie przeprowadzono meta-analizy
16. Czy autorzy odnieśli się do potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu? „Tak” jeśli: ☐ w przeglądzie oświadczono brak konfliktu interesów autorów ☐ LUB opisano źródła finansowania wraz z podjętymi przedsięwzięciami dla uniknięcia potencjalnego konfliktu interesów	☐ Tak ☐ Nie

NRSI – badania nierandomizowane (*Non Randomized Studies of Intervention*), RCT – badania randomizowane (*Randomized Controlled Trials*)

H.4. Formularze do ekstrakcji danych z badania

Tabela 81.
Formularz dla szczegółowej charakterystyki badań RCT

Akronim	
Opis badania	
Kryteria włączenia	
Kryteria wykluczenia	
Oceniane punkty końcowe	
Charakterystyka populacji	
Cecha populacji	
Liczba pacjentów	
Wiek [lata], średnia (SD)	
Odsetek mężczyzn, (%)	
Odsetek rasy białej, n (%)	
BMI [kg/m ³], średnia (SD)	
Palenie tytoniu, n (%)	
Miejsce zamieszkania, n (%)	Poza ośrodkami opieki
	Ośrodki opieki długoterminowej
Stan kruchości ^b , n (%)	Zespół kruchości (<i>frail</i>)
	Ryzyko kruchości (<i>pre-frail</i>)
	Stan prawidłowy
	Nieznany
Ryzyko wg wskaźnika CCI	Średnia (SD)
	Niskie lub średnie, n (%)
	Wysokie, n (%)
Dodatkowe czynniki ryzyka szczególnego zainteresowania, n (%)	≥1 czynnik, ogółem
	≥1 choroba krążeniowo-oddechowa
	Przewlekła choroba układu oddechowego/ płuc
	POChP
	Astma
	Przewlekła niewydolność serca

Akronim
≥1 choroba endokrynologiczna lub metaboliczna Cukrzyca typu 1 lub 2 Zaawansowana choroba wątroby lub nerek
Interwencja i komparator
Układ badania
Schemat leczenia
Kointerwencja
Okres obserwacji [tyg.]
Metodyka
Typ i podtyp badania wg AOTMiT
Randomizacja
Ukrycie kodu alokacji
Zaślepienie
Utrata z badania, n/N (%)
Metodyka imputacji danych utraconych
Sposób raportowania danych dotyczących bezpieczeństwa
Testowana hipoteza wyjściowa
Metoda analizy wyników
Lokalizacja badania
Sponsor badania

Tabela 82.
Formularz dla szczegółowej charakterystyki badań RWD – metodyka

Domena charakterystyki
Publikacja pełnotekstowa
Metoda badania
Kryteria włączenia
Okres zbierania danych
Oceniane punkty końcowe
Lokalizacja
Finansowanie
Typ wg AOTMiT
Ocena w skali NOS / NICE

Tabela 83.
Formularz dla szczegółowej charakterystyki badań RWD – charakterystyka populacji

Domena charakterystyki	
N ogółem	
Wiek, mediana [IQR]	
Rasa biała, n (%)	
Dodatkowe czynniki ryzyka, n (%)	≥ 1 czynnik ryzyka RSV
	Przewlekła choroba płuc
	Choroba sercowo-naczyniowa
	Stan obniżenia oporności
Produkt leczniczy, n (%)	Arexvy (GSK)
	Abrysvo (Pfizer)
	Arexvy (GSK) lub Abrysvo (Pfizer)

Tabela 84.
Formularz ekstrakcji danych dychotomicznych dot. skuteczności w oparciu z badań RCT

Podgrupa	FU [sezon RSV]	RSVPreF3 OA		PLC		RSVPreF3 OA vs PLC		
		n/N (%)	IR	n/N (%)	IR	VE [95%CI], %	NNV	p

Tabela 85.
Formularz ekstrakcji danych ciągłych dot. skuteczności w badaniach RCT

Podgrupa	FU	RSVPreF3 OA		PLC		RSVPreF3 OA vs PLC	
		N	Parametr	N	Parametr	Różnica	p

Tabela 86.
Formularz ekstrakcji danych dot. bezpieczeństwa z badań RCT

Punkt końcowy	FU	RSVPreF3 OA	PLC	RSVPreF3 OA vs PLC		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNH/RD [95% CI] ^a	p
Kategoria						

Tabela 87.
Formularz ekstrakcji danych dot. skuteczności z badań RWD

Akronim	N	VE [95%CI], %		
		Interwencja	Komparator	Porównanie
Punkt końcowy:				

Tabela 88.
Formularz ekstrakcji danych dot. skuteczności z badań RWD – dane szczegółowe

Akronim	Populacja	Ramię badania	n (%)	N	IR	VE [95%CI], %
Punkt końcowy:						

Tabela 89.
Formularz ekstrakcji danych dot. bezpieczeństwa z badań RWD

Punkt końcowy	RSVPreF3 OA, n/N (%)	RSVPreF, n/N (%)	RSVPreF3 OA lub RSVPreF, n/N (%)
---------------	----------------------	------------------	----------------------------------