



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

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

czynne uodpornienie w celu zapobiegania chorobie dolnych  
dróg oddechowych wywoływanej przez syncytialny wirus  
oddechowy (RSV) u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.423.0.1.2025

Data ukończenia: 30.04.2025 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem GSK Services Sp. z o.o. zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** GSK Services Sp. z o.o.

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

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

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem szarym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnice przedsiębiorców (GSK Services Sp. z o.o.; Pfizer Polska Sp. z o.o.).

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

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

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** (GSK Services Sp. z o.o.; Pfizer Polska Sp. z o.o.).

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

**Zakres wyłączenia jawności:** dane osobowe.

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust. 1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r. 119.1).

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

**Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** osoba fizyczna.

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

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

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

|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|-------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Rozporządzenie<br/>ws. wymagań<br/>minimalnych</b> | rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2023 r., poz. 2345) |
| <b>RR</b>                                             | ryzyko względne (relative risk, risk ratio)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>RSS</b>                                            | instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>RSV</b>                                            | Syncytialny wirus oddechowy (respiratory syncytial virus)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| <b>RSV-ARI</b>                                        | Ostra infekcja dróg oddechowych (acute respiratory illness) związana z RSV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>RSV-LRTD</b>                                       | Choroba dolnych dróg oddechowych (lower respiratory tract disease) związana z RSV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>RSV-LRTI</b>                                       | Infekcja dolnych dróg oddechowych (lower respiratory tract infection) związana z RSV                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <b>RWD</b>                                            | dane z rzeczywistej praktyki (ang. real-world data)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>RWE</b>                                            | dane z rzeczywistej praktyki (ang. real-world evidence)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>SCDM</b>                                           | wspólne podejmowanie decyzji (shared clinical decision-making)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>SD</b>                                             | odchylenie standardowe (standard deviation)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>SE</b>                                             | błąd standardowy (standard error)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>SMC</b>                                            | Scottish Medicines Consortium                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>STIKO</b>                                          | Stała Komisja ds. Szczepień w Niemczech (Ständige Impfkommission)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| <b>Technologia</b>                                    | technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>UCZ</b>                                            | urzędowa cena zbytu                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>URPL</b>                                           | Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| <b>Ustawa o<br/>refundacji</b>                        | ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2024 poz. 930, z późn. zm.)                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <b>Ustawa o<br/>świadczeniach</b>                     | ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2024 poz. 146, z późn. zm.)                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Wnioskodawca</b>                                   | wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |

## Spis treści

|                                                                                                   |           |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| <b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>                                                              | <b>3</b>  |
| <b>Spis treści .....</b>                                                                          | <b>6</b>  |
| <b>1. Informacje o wniosku .....</b>                                                              | <b>8</b>  |
| <b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>                                                     | <b>9</b>  |
| 2.1. Korespondencja w sprawie .....                                                               | 9         |
| 2.2. Kompletność dokumentacji .....                                                               | 9         |
| <b>3. Problem decyzyjny .....</b>                                                                 | <b>10</b> |
| 3.1. Technologia wnioskowana .....                                                                | 10        |
| 3.1.1. Informacje podstawowe .....                                                                | 10        |
| 3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie.....                    | 10        |
| 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii.....                                       | 10        |
| 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....                                        | 11        |
| 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....                                                | 11        |
| 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania .....                                                    | 11        |
| 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji.....                                                            | 12        |
| 3.2. Problem zdrowotny.....                                                                       | 13        |
| 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej.....                                                       | 15        |
| 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....                                         | 19        |
| 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....                                                    | 19        |
| 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych.....                                                          | 26        |
| 3.5. Refundowane technologie medyczne .....                                                       | 29        |
| 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę .....                                   | 30        |
| <b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>                                                          | <b>31</b> |
| 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....                                  | 31        |
| 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia.....                                                 | 31        |
| 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania.....                                                          | 32        |
| 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy.....                                       | 32        |
| 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....                         | 33        |
| 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy .....                           | 36        |
| 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy .....                      | 37        |
| 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....                                           | 38        |
| 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy .....                                        | 38        |
| 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności .....                                                        | 38        |
| 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....                                                      | 49        |
| 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł.....                                                 | 54        |
| 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....                        | 54        |
| 4.2.2.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne ..... | 54        |

|            |                                                                     |           |
|------------|---------------------------------------------------------------------|-----------|
| 4.3.       | Komentarz Agencji .....                                             | 55        |
| <b>5.</b>  | <b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>                              | <b>58</b> |
| 5.1.       | Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....      | 58        |
| 5.1.1.     | Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....                           | 58        |
| 5.1.2.     | Dane wejściowe do modelu .....                                      | 59        |
| 5.2.       | Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy .....                      | 65        |
| 5.2.1.     | Wyniki analizy podstawowej .....                                    | 65        |
| 5.2.2.     | Wyniki analizy progowej .....                                       | 65        |
| 5.2.3.     | Wyniki analiz wrażliwości.....                                      | 66        |
| 5.3.       | Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....               | 67        |
| 5.3.1.     | Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy .....                 | 68        |
| 5.3.2.     | Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....                     | 70        |
| 5.3.3.     | Obliczenia własne Agencji .....                                     | 71        |
| 5.4.       | Komentarz Agencji .....                                             | 72        |
| <b>6.</b>  | <b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>                          | <b>74</b> |
| 6.1.       | Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy ..... | 74        |
| 6.1.1.     | Opis modelu wnioskodawcy .....                                      | 74        |
| 6.1.2.     | Dane wejściowe do modelu .....                                      | 74        |
| 6.2.       | Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....                  | 76        |
| 6.3.       | Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....          | 78        |
| 6.3.1.     | Ocena modelu wnioskodawcy .....                                     | 79        |
| 6.3.2.     | Wyniki analiz wrażliwości.....                                      | 80        |
| 6.3.3.     | Obliczenia własne Agencji .....                                     | 80        |
| 6.4.       | Komentarz Agencji .....                                             | 81        |
| <b>7.</b>  | <b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>                     | <b>82</b> |
| <b>8.</b>  | <b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>                    | <b>83</b> |
| <b>9.</b>  | <b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>          | <b>85</b> |
| <b>10.</b> | <b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>                          | <b>86</b> |
| <b>11.</b> | <b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b> | <b>90</b> |
| <b>12.</b> | <b>Źródła.....</b>                                                  | <b>91</b> |
| <b>13.</b> | <b>Załączniki.....</b>                                              | <b>94</b> |

## 1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 08.01.2025 r.  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.3924.2024.6.WMO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
  - Arexvy, szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi dróg oddechowych (RSV) (rekombinowana, z adiuwantem), proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol., GTIN: 05909991513610
- wnioskowane wskazanie: czynne uodpornienie w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych wywoływanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych.

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

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

Deklarowany poziom odpłatności:

- 

Proponowana cena zbytu netto:

- 

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☐ TAK ☒ NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet
- analiza problemu zdrowotnego

Podmiot odpowiedzialny  
GlaxoSmithKline Biologicals SA  
Rue de l'Institut 89  
1330 Rixensart  
Belgia

Wnioskodawca  
GSK Services Sp. z o.o.  
ul. Grunwaldzka 189  
60-332 Poznań  
Polska

## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 08.01.2025 r. znak PLR.4500.3924.2024.6.WMO (data wpływu do AOTMiT 08.01.2025 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu:

- Arexvy, szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi dróg oddechowych (RSV) (rekombinowana, z adiuwantem), proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol., GTIN: 05909991513610

we wskazaniu: czynne uodpornienie w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych wywoływanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 04.03.2025 r., znak OT.423.0.1.2025.11.KO. Agencja wezwała wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 14.04.2025 r.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego, Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Arexvy w odpowiedzi na uwagi AOTMiT, Wersja 2.0, Kwiecień 2025, [REDACTED].
- Analiza kliniczna, Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Arexvy w odpowiedzi na uwagi AOTMiT, Wersja 2.0, Kwiecień 2025, [REDACTED].
- Analiza ekonomiczna, Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Arexvy w odpowiedzi na uwagi AOTMiT, Wersja 1.5/2.0, Kwiecień 2025, [REDACTED].
- Analiza wpływu na budżet, Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Arexvy w odpowiedzi na uwagi AOTMiT, Wersja 1.5/2.0, Kwiecień 2025, [REDACTED].
- Odpowiedź na pismo nr OT.423.0.1.2025.11.KO odnoszące się do niezgodności analiz HTA przedłożonych dla produktu leczniczego Arexvy, 14.04.2025

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii i wnioskowane wskazanie

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

|                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN | Arexvy, proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, kod GTIN: 05909991513610                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Kod ATC                                               | J07BX05<br>Grupa farmakoterapeutyczna: szczepionki, inne szczepionki przeciwwirusowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Substancja czynna                                     | Antygen RSVPreF 3 (120 mikrogramów) – rekombinowana glikoproteina F RSV stabilizowana w konformacji przedfuzyjnej związana z systemem adiuwantowym (AS01E) zawierającym: ekstrakt roślinny <i>Quillaja saponaria</i> Molina, frakcja 21 (QS-21) (25 mikrogramów), 3-O-deacylo-4'-monofosforylolipid A (MPL) uzyskiwany z <i>Salmonella minnesota</i> (25 mikrogramów).                                                                                                                                                                                               |
| Droga podania                                         | Wyłącznie do wstrzykiwania domięśniowego, najlepiej w mięsień naramienny                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
| Dawkowanie zgodne z ChPL                              | Szczepionka Arexvy jest podawana jako jedna dawka 0,5 ml.<br>Nie ustalono konieczności podawania kolejnej dawki szczepionki.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Mechanizm działania na podstawie ChPL                 | Poprzez połączenie swoistego dla RSV antygeny - białka F w konformacji przedfuzyjnej z systemem adiuwantowym (AS01E), szczepionka Arexvy została zaprojektowana tak, aby wzmacniać swoistą dla antygeny komórkową odpowiedź immunologiczną i odpowiedź przeciwciał neutralizujących u osób z istniejącą wcześniej odpornością na RSV. Adiuwant AS01E ułatwia rekrutację i aktywację komórek prezentujących antygen, które przenoszą antygeny pochodzące ze szczepionki do węzła chłonnego, co z kolei prowadzi do wytwarzania komórek T CD4+ swoistych dla RSVPreF3. |
| Wnioskowane wskazanie                                 | Czynne uodpornienie w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak: przewlekła choroba płuc, przewlekła choroba serca, stan po przebytych udarze, cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek, przewlekła niewydolność wątroby.                                                                                                                                                                               |

Źródło: ChPL Arexvy (data ostatniej aktualizacji: 09.10.2024 r.)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

|                                        |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu   | EU/1/23/1740/001 – 1 fiolka proszku (antygen) i 1 fiolka zawiesiny (adiuwant)<br>EU/1/23/1740/002 – 10 fiolek proszku (antygen) i 10 fiolek zawiesiny (adiuwant)<br>Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 06 czerwca 2023                                                                                                                                                         |
| Zarejestrowane wskazania do stosowania | Szczepionka Arexvy jest wskazana do czynnego uodporniania w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u:<br>• osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych,<br>• osób dorosłych w wieku od 50 do 59 lat ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na chorobę wywołaną przez RSV.<br>Szczepionkę tę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami. |
| Status leku sierociego                 | Nie dotyczy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Warunki dopuszczenia do obrotu         | Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.                                                                            |

|  |                                                                                                                                                                     |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|  | Podmiot odpowiedzialny powinien przedłożyć pierwszy okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (PSUR) tego produktu w ciągu 6 miesięcy po dopuszczeniu do obrotu. |
|--|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|

Źródło: ChPL Arexvy (data ostatnia aktualizacja: 09.10.2024 r.)

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Arexvy nie był dotychczas przedmiotem oceny w AOTMiT.

W 2024 r. ocenie Agencji podlegała szczepionka Abrysvo (szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (biwalentna, rekombinowana), we wskazaniu: „czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirusa RSV” uzyskując warunkowo pozytywne stanowisko RP oraz warunkowo pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT.

Jako główne argumenty decyzji Rady Przejrzystości przyjęto niezaspokojoną potrzebę medyczną w profilaktyce zakażeń dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RSV u osób w wieku  $\geq 60$  lat, korzystne wyniki uzyskane w badaniu klinicznym oraz pozytywne rekomendacje towarzystw naukowych. Za warunek decyzji uznano konieczność pogłębienia proponowanego RSS do uzyskania efektywności kosztowej wnioskowanej technologii.

Warunkiem pozytywnej rekomendacji Prezesa Agencji było pogłębienie zaproponowanego RSS poprzez obniżenie zaproponowanej ceny zbytu netto do poziomu zapewniającego efektywność kosztową oraz wprowadzenie mechanizmu zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego zgodnie z wynikami podstawowego scenariusza AWB.

Ponadto w 2024 r. ocenie Agencji podlegał projekt programu „Program profilaktyki zakażeń RSV obejmujący szczepienia osób w wieku 60 lat i starszych z grup ryzyka, zamieszkałych w Poznaniu, na lata 2025-2027”, uzyskując warunkowo pozytywne stanowisko RP i warunkowo pozytywną rekomendację Prezesa AOTMiT. Analitycy wskazali dwa możliwe preparaty szczepionkowe stosowane w programie: Abrysvo, Arexvy, jednak w Analizie pojawia się również szczepionka mRESVIA. W stanowisku Rady Przejrzystości zgłoszono uwagi do określenia podmiotu, który będzie dokonywał wstępnej weryfikacji kwalifikacji do Programu, doprecyzowania całkowitych kosztów Programu oraz szacunkowej liczby osób, która miałaby wziąć udział w Programie oraz doprecyzowania celu głównego, celów szczegółowych i wskaźników efektywności. Warunkiem rekomendacji Prezesa AOTMiT było skorygowanie nieścisłości projektu, w szczególności dotyczące doprecyzowania celu głównego, celów szczegółowych, mierników efektywności oraz oszacowania kosztów całkowitych programu.

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 3. Wnioskowany sposób finansowania

|                                         |                                                               |
|-----------------------------------------|---------------------------------------------------------------|
| Proponowana cena zbytu netto            |                                                               |
| Kategoria dostępności refundacyjnej     | W aptece na receptę we wskazaniu określonym stanem klinicznym |
| Poziom odpłatności                      |                                                               |
| Grupa limitowa                          | Nowa grupa limitowa                                           |
| Proponowany instrument dzielenia ryzyka | Brak                                                          |

### 3.1.2.2. Ocena analityków Agencji

#### Wnioskowane wskazanie

Zgodnie z ChPL, szczepionka Arexvy jest wskazana do czynnego uodporniania w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych wywoływanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych oraz u osób dorosłych w wieku od 50 do 59 lat ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na chorobę wywołowaną przez RSV. Szczepionkę tę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Podczas procesu uzupełnień wymagań minimalnych, biorąc pod uwagę, iż od 1 kwietnia 2025 r. m.in. we wskazaniu *Profilaktyka zakażeń RSV u pacjentów w wieku 60 lat i starszych* refundacji podlega szczepionka Abrysvo oraz wskazanie zarejestrowane dla szczepionki Arexvy, wnioskodawca dokonał zmiany wskazania objętego wnioskiem refundacyjnym dla szczepionki Arexvy na następujące: *czynne uodpornienie w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych wywoływanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych*. Pierwotne wnioskowane wskazanie obejmowało natomiast: czynne uodpornienie w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych wywoływanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak: przewlekła choroba płuc, przewlekła choroba serca, stan po przebytych udarze, cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek, przewlekła niewydolność wątroby.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym.

#### Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

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

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

#### Grupa limitowa

Z dniem 1 kwietnia 2025 r. refundacją objęta została szczepionka przeciwko RSV – Abrysvo w profilaktyce zakażeń RSV u niemowląt poprzez zaszczepienie matki w ciąży oraz w profilaktyce zakażeń RSV u pacjentów w wieku 60 lat i starszych. Szczepionka Abrysvo jest finansowana w ramach nowo utworzonej grupy limitowej 272.0 Szczepionki przeciw RSV.

Zgodnie z wnioskiem szczepionka Arexvy ma być refundowana w nowej grupie limitowej. [REDAKTOWANO] Jako uzasadnienie Wnioskodawca w Analizie wpływu na budżet wskazał, że *inny jest zakres wnioskowanego wskazania refundacyjnego dla szczepionki Arexvy w porównaniu z populacją refundacyjną dla szczepionki Abrysvo. Występują również różnice w mechanizmie działania obu szczepionek*.

W uzupełnieniach Wnioskodawca wskazuje, że *w obu wspomnianych preparatach w celu indukcji odpowiedzi immunologicznej wykorzystano antygen, jakim jest białko F w konformacji przedfuzyjnej. W przypadku produktu Arexvy, w celu zapewnienia odpowiedniego, długotrwałego efektu uodporniania, zastosowano dodatkowo system adjuwantowy*. [REDAKTOWANO]

*Biorąc pod uwagę powyższe, możliwy jest różny zakres wskazania refundacyjnego dla obu szczepionek, występują również różnice w mechanizmach działania [REDAKTOWANO]. W związku z tym w analizie założono, że w przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla Arexvy i Abrysvo, zostaną one zakwalifikowane do osobnych grup limitowych.*

Powyższe wyjaśnienie stoi w sprzeczności ze wskazaną przez Wnioskodawcę w piśmie do MZ przyczyną zmiany wskazania wnioskowanego, w którym podkreślono [REDAKTOWANO]

Odnosząc się do ewentualnych różnic w skuteczności [REDAKTOWANO]

Biorąc pod uwagę powyższe, zdaniem analityków Agencji, zasadnym wydaje się włączenie leku Arexvy do istniejącej grupy limitowej 272.0 Szczepionki przeciw RSV, a przyjęte w analizach wnioskodawcy założenie może nie być zgodne z zapisem art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji.

### Proponowana cena i instrument dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zaproponował cenę zbytu netto szczepionki Arexvy na poziomie [REDACTED]

Wnioskodawca nie zaproponował instrumentu dzielenia ryzyka.

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Syncytialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus*, RSV) to niesegmentowany, jednoniciowy wirus RNA o długości około 15 200 nt, który należy do rodzaju *Orthopneumovirus* i rodziny *Pneumoviridae*. Wirus ten przyjmuje kształt pleomorficzny, tj. kulisty i ma średnicę około 150 nm. Jego kwas rybonukleinowy składa się z 10 genów, które kodują 11 białek. Otoczka tworzona jest przez 4 z nich i związane są one z dwuwarstwą lipidową. Białka te to: małe białko hydrofobowe, białko macierzy oraz dwa glikozylowane białka powierzchniowe – fuzyjne i białko G (glikoproteina). Na zakaźność wirusa RS największy wpływ ma białko G, które powoduje przyczepianie się wirusa do komórek nabłonka oddechowego. Z kolei białko F determinuje łączenie się błon wirusowych z komórkowymi oraz wejście RNA wirusa do komórki. Istnieją dwa podtypy RSV: A i B, które mogą współwystępować w danym sezonie epidemicznym i na danym obszarze geograficznym. Uważa się, że zakażenia wywołane przez podtyp A są częstsze i cechują się zwykle cięższym przebiegiem klinicznym.

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

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

Wirus RS po przedostaniu się do ustroju przechodzi do komórek nabłonka oddechowego, w których uwalnia swój materiał genetyczny do cytoplazmy, co pozwala na jego replikację oraz produkcję kolejnych wirusów potomnych. W obrazie mikroskopowym komórki zakażone zlewają się ze sobą, tworząc wielojądrowe struktury zwane syncytiami.

Organizm zwalcza wirusa RSV za pomocą wielu mechanizmów układu immunologicznego. Odpowiedź humoralna wiąże się z namnożeniem w organizmie przeciwciał neutralizujących (immunoglobulina E, IgE (ang. *immunoglobulin E*)) specyficznych dla RSV, natomiast odpowiedź komórkowa obejmuje m.in. wytwarzanie cytokin prozapalnych. U osób z obniżoną odpornością mechanizmy układu immunologicznego nie działają wystarczająco efektywnie, dlatego tacy pacjenci są bardziej narażeni na ciężki przebieg zakażenia RSV. Dodatkowo wykazano, że wraz z wiekiem następuje spadek odporności komórkowej, stąd zaawansowany wiek może być również czynnikiem ryzyka.

Źródła: Gambadauro 2024, Nitsch-Osuch 2023, Wróblewska 2023, Bianchini 2020, Kiss 2014, Falsey 2000, raport OT.423.0.4.2024

### Klasyfikacja

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

**Tabela 4. Klasyfikacja ICD-10 – jednostki chorobowe wywołane przez wirus RSV**

| Kod ICD-10 | Opis                                                                   |
|------------|------------------------------------------------------------------------|
| J12.1      | Zapalenie płuc wywołane przez wirus RS                                 |
| J20.5      | Ostre zapalenie oskrzeli wywołane przez wirus RS                       |
| J21.0      | Ostre zapalenie oskrzelików wywołane przez wirus RS (dotyczy dzieci)   |
| B97.4      | Wirusy RSV jako przyczyna chorób sklasyfikowanych w innych rozdziałach |

**Obraz kliniczny**

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

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

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

Źródła: Nitsch-Osuch 2023, Duszczyk 2023, raport OT.423.0.4.2024

**Powikłania/rokowanie**

Ryzyko powikłań związanych z infekcją RSV rośnie z wiekiem oraz u osób ze schorzeniami przewlekłymi. Dotyczy to również ryzyka hospitalizacji, które jest wyższe u osób starszych oraz z określonymi chorobami przewlekłymi (np. astmą, POChP, chorobą niedokrwinną serca, cukrzycą, niewydolnością serca, przewlekłą chorobą nerek, nowotworami hematologicznymi). Infekcja RSV u hospitalizowanych osób starszych lub obciążonych chorobami przewlekłymi może przyjmować postać ciężkiej i zagrażającej życiu choroby dolnych dróg oddechowych. Według dostępnych danych zapalenie płuc rozwija się u 66% pacjentów hospitalizowanych z powodu infekcji RSV, 21% chorych może wymagać wentylacji mechanicznej, a 15–18% leczenia na oddziale intensywnej opieki medycznej (OIOM). Śmiertelność podczas hospitalizacji szacuje się na poziomie 5–6% (4,6% dla pacjentów w wieku 60–74 lat oraz 6,1% dla pacjentów ≥75. roku życia). Skumulowana śmiertelność w 1., 3., 6. i 12. miesiącu od przyjęcia do szpitala wynosi odpowiednio: 8,6%, 12,3%, 17,2% i 25,8%.

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

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

- osoby z nowotworami hematologicznymi.

Źródła: Nitsch-Osuch 2023, raport OT.423.0.4.2024

Zgodnie z wynikami analizy *Global Burden of Disease* (GBD) w roku 2019 na świecie doszło do 338,5 tys. zgonów, co odpowiada wskaźnikowi śmiertelności na poziomie 4,79 na 100 tys. osób (wskaźnik standaryzowany wiekiem, ASMR, ang. *age-standardized mortality rate*).

Źródło: GBD 2023, APD wnioskodawcy

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

#### Epidemiologia

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

Zgodnie z danymi Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego – Państwowy Zakład Higieny (NIZP-PZH), w okresie od 1 stycznia do 15 marca 2025 r. łącznie odnotowano ogółem 69 406 przypadków zakażeń RSV z zapadalnością na poziomie 184,77 na 100 tys. ludności. Od 1 stycznia do 31 grudnia 2024 r. łącznie odnotowano ogółem 41 631 przypadków zakażeń RSV z zapadalnością na poziomie 110,83 na 100 tys. ludności. Szczegóły zaprezentowano w tabelach poniżej.

Tabela 5. Liczba zachorowań i zapadalność (na 100 tys. ludności) na RSV w Polsce od 1 stycznia do 31 grudnia 2024 r. oraz w porównywalnym okresie w 2023 r.

| Jednostka chorobowa   |                         | 1.01-31.12.2024 r. |             | 1.01-31.12.2023 r. |             |
|-----------------------|-------------------------|--------------------|-------------|--------------------|-------------|
|                       |                         | Liczba             | Zapadalność | Liczba             | Zapadalność |
| Zakażenia wirusem RSV | ogółem                  | 41 631             | 110,83      | 12 054             | 31,97       |
|                       | w tym u dzieci do lat 2 | 19 080             | 3 492,29    | 5 530              | 911,47      |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie NIZP PZH-PIB 2025

Tabela 6. Liczba zachorowań i zapadalność (na 100 tys. ludności) na RSV w Polsce od 1 stycznia do 15 marca 2025 r. oraz w porównywalnym okresie w 2024 r.

| Jednostka chorobowa   |                         | 1.01-15.03.2025 r. |             | 1.01-15.03.2024 r. |             |
|-----------------------|-------------------------|--------------------|-------------|--------------------|-------------|
|                       |                         | Liczba             | Zapadalność | Liczba             | Zapadalność |
| Zakażenia wirusem RSV | ogółem                  | 69 406             | 184,77      | 34 793             | 92,63       |
|                       | w tym u dzieci do lat 2 | 24 506             | 4 485,44    | 16 218             | 2 968,45    |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie NIZP PZH-PIB 2025

#### Opinie ekspertów

W ramach prac nad raportem otrzymano 1 opinię eksperta – prof. dr hab. Eweliny Grywalskiej, Konsultant Wojewódzkiej w dziedzinie immunologii klinicznej.

Dane dotyczące liczebności populacji na podstawie otrzymanej opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 7. Dane dotyczące liczebności populacji na podstawie opinii ekspertów

| Konsultant Wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej<br>Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska |                                                                                                         |                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|
| Liczebność populacji w Polsce                                                                        | Liczba nowych zachorowań na choroby dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV w ciągu roku w Polsce | Odsetek osób, u których szczepionka Arexvy stosowana refundacją po objęciu |
| Pacjenci w wieku 65 lat lub starsi obarczeni dodatkowymi czynnikami ryzyka*                          |                                                                                                         |                                                                            |

| Konsultant Wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej<br>Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Liczebność populacji w Polsce                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Liczba nowych zachorowań na choroby dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV w ciągu roku w Polsce                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Odsetek osób, u których byłaby objęta szczepionką Arexvy po refundacji                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <p>Według danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), populacja osób w wieku 65 lat i starszych w Polsce wynosiła około 7 milionów.</p> <p>Na podstawie dostępnych danych szacuje się, że w tej grupie wiekowej:</p> <p><u>Choroby układu krążenia:</u> Około 75% osób po 60. roku życia (...) 5,25 miliona seniorów w Polsce może być dotkniętych tymi schorzeniami.</p> <p><u>Cukrzyca:</u> Około 25% osób po 60. roku życia ma zdiagnozowaną cukrzycę, co przekłada się na około 1,75 miliona seniorów z tym schorzeniem.</p> <p><u>Niewydolność serca:</u> Szacuje się, że w Polsce na niewydolność serca choruje od 600 tysięcy do 1 miliona osób, przy czym częstość występowania tej choroby gwałtownie wzrasta po 75. roku życia, osiągając nawet 20%.</p> <p><u>Udar mózgu:</u> Prognozy wskazują, że w latach 2005–2025 liczba zachorowań na udar u mężczyzn w Polsce zwiększy się o 37%, a u kobiet o 38%, co ma związek ze wzrostem liczby osób po 65. roku życia. (...).</p> | <p>Obecnie w Polsce brak jest precyzyjnych danych dotyczących liczby nowych zachorowań na choroby dolnych dróg oddechowych wywołanych przez wirus RSV wśród osób w wieku 65 lat i starszych, zwłaszcza tych obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka (...) Obowiązek zgłaszania przypadków zakażeń RSV został wprowadzony dopiero w lutym 2023 roku, co oznacza, że dostępne dane są ograniczone i mogą nie odzwierciedlać pełnego obrazu epidemiologicznego.</p> <p>Jednakże, opierając się na dostępnych informacjach:</p> <p>-Hospitalizacje: W Europie zakażenia RSV powodują rocznie około 3 miliony zachorowań wśród osób dorosłych, z czego około 270 tysięcy wymaga hospitalizacji.</p> <p>-Śmiertelność: W Europie wirus RSV jest odpowiedzialny za 17–20 tysięcy zgonów rocznie wśród osób dorosłych.</p> <p>(...) osoby starsze z dodatkowymi czynnikami ryzyka są bardziej narażone na ciężki przebieg zakażenia RSV, co zwiększa prawdopodobieństwo hospitalizacji i zgonu. Wprowadzenie obowiązku zgłaszania przypadków RSV w Polsce pozwoli w przyszłości na dokładniejsze monitorowanie i analizę epidemiologiczną tego wirusa w populacji seniorów.</p> | <p>Populacja kwalifikująca się w Polsce: ok. 60-70% spośród 7 mln osób powyżej 65 roku życia, czyli 4,2 – 4,9 mln osób.</p> <p>Odsetek osób kwalifikujących się do szczepienia Arexvy po objęciu refundacją: Około 60-70% osób w wieku 65+..</p>                                                                                                                                                        |
| Pacjenci w wieku 65 lat i starsi obarczeni przewlekłą chorobą płuc                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| <p>1/ Według dostępnych danych, w Polsce na przewlekłą obturacyjną chorobę płuc (POChP) cierpi około 2 miliony osób. Częstość występowania POChP wzrasta wraz z wiekiem: u osób po 40. roku życia wynosi około 10%, podczas gdy u osób po 65. roku życia sięga nawet 50%. (...)</p> <p>2/ Astma (...). Szacuje się, że u osób po 65. roku życia częstość występowania astmy wynosi od 4% do 8%.</p> <p>3/ Rozstrzenie oskrzeli (...) Częstość występowania rozstrzeni oskrzeli wzrasta z wiekiem, a u osób powyżej 65. roku życia wynosi około 1%.</p> <p>4/ IPF (...) U osób powyżej 65. roku życia częstość występowania IPF wynosi około 0,2%.</p> <p>5/ Przewlekłe zapalenie oskrzeli, będące składową POChP, (...) Częstość występowania przewlekłego zapalenia oskrzeli u osób starszych jest trudna do oszacowania ze względu na nakładanie się objawów z innymi chorobami płuc.</p> <p>6/ Zapalenie płuc (...) W grupie wiekowej powyżej 65. roku życia</p>                        | <p>Liczba osób w wieku 65+ z przewlekłymi chorobami płuc:<br/>15% z 7 milionów = 1,050,000 osób.</p> <p>Szacowana liczba zakażeń RSV w tej grupie:</p> <p>Przyjmując, że częstość zakażeń RSV u osób z przewlekłymi chorobami płuc jest wyższa niż u zdrowych seniorów (np. 10–15%), można oszacować liczbę zakażeń na:</p> <p>10% z 1,050,000 = 105,000 przypadków rocznie.<br/>15% z 1,050,000 = 157,500 przypadków rocznie.</p> <p>Podsumowanie:</p> <p>Szacuje się, że w Polsce rocznie występuje od 105,000 do 157,500 nowych zachorowań na choroby dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV wśród osób w wieku 65 lat i starszych z przewlekłymi chorobami płuc. Należy jednak podkreślić, że są to szacunki oparte na dostępnych danych, a rzeczywiste liczby mogą się różnić.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            | <p>(...) Około 15% osób w wieku 65 lat i starszych w Polsce kwalifikowałoby się do szczepienia szczepionką Arexvy po objęciu jej refundacją ze względu na obecność przewlekłych chorób płuc.</p> <p>Ten odsetek może być jeszcze wyższy, jeśli uwzględnić osoby z wielochorobowością (np. z jednoczesną chorobą serca, cukrzycą itd.), które również kwalifikują się według wskazań refundacyjnych.</p> |

| <b>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej</b><br><b>Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                            |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Liczebność populacji w Polsce</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | <b>Liczba nowych zachorowań na choroby dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV w ciągu roku w Polsce</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <b>Odsetek osób, u których szczepionka Arexvy jest stosowana po objęciu refundacją</b>                                                                                                     |
| <p>obserwuje się zwiększoną zachorowalność na zapalenie płuc, a także większą śmiertelność (...).</p> <p>(...) współwystępowanie tych schorzeń znacząco zwiększa ryzyko ciężkich powikłań zdrowotnych, w tym infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV. Dlatego osoby w wieku 65 lat i starsze z tymi czynnikami ryzyka są szczególnie zalecane do szczepień ochronnych, takich jak szczepionka Arexvy.</p> |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                            |
| <b>Pacjenci w wieku 65 lat i starsi obarczeni przewlekłą chorobą serca</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                            |
| <p>Niewydolność serca: Szacuje się, że w Polsce na niewydolność serca choruje od 600 tysięcy do 1 miliona osób, przy czym częstość występowania tej choroby gwałtownie wzrasta po 75. roku życia, osiągając nawet 20%.</p>                                                                                                                                                                                               | <p>(...) Szacowana liczba zachorowań: 140 000 - 210 000 osób rocznie w Polsce w wieku 65+ z przewlekłą chorobą serca może zachorować na chorobę dolnych dróg oddechowych wywołaną przez RSV</p>                                                                                                                                                                                                          | <p>(...) Odsetek osób w wieku 65 lat i starszych, u których szczepionka Arexvy byłaby stosowana po objęciu refundacją z powodu przewlekłej choroby serca, wynosi od 20% do 30%. (...).</p> |
| <b>Pacjenci w wieku 65 lat i starsi po przebytym udarze</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                            |
| <p>Prognozy wskazują, że w latach 2005–2025 liczba zachorowań na udar u mężczyzn w Polsce zwiększy się o 37%, a u kobiet o 38%, co ma związek ze wzrostem liczby osób po 65. roku życia.</p>                                                                                                                                                                                                                             | <p>(...) Szacuje się, że w Polsce rocznie występuje około 35,000 nowych zachorowań na choroby dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV wśród osób w wieku 65 lat i starszych, które przebyły udar mózgu. Należy jednak podkreślić, że są to przybliżone szacunki, (...)</p>                                                                                                                         | <p>(...) Około 5% osób w wieku 65 lat i starszych w Polsce przebyło udar mózgu i kwalifikowałoby się do szczepienia szczepionką Arexvy po objęciu jej refundacją.(...)</p>                 |
| <b>Pacjenci w wieku 65 lat i starsi z cukrzycą</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                            |
| <p>Cukrzyca: Około 25% osób po 60. roku życia ma zdiagnozowaną cukrzycę, co przekłada się na około 1,75 miliona seniorów z tym schorzeniem.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                          | <p>(...) Szacuje się, że w Polsce rocznie występuje od 99,000 do 247,500 nowych zachorowań na choroby dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV wśród osób w wieku 65 lat i starszych z cukrzycą. Należy jednak podkreślić, że są to przybliżone szacunki, a rzeczywiste liczby mogą się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka i stanu zdrowia pacjentów</p>                        | <p>Około 25% osób w wieku 65 lat i starszych w Polsce choruje na cukrzycę i kwalifikowałoby się do szczepienia szczepionką Arexvy po objęciu jej refundacją. (...)</p>                     |
| <b>Pacjenci w wieku 65 lat i starsi z przewlekłą niewydolnością nerek</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                            |
| <p>(...) w Polsce około 1,5 miliona osób w wieku 65 lat i starszych jest obarczonych przewlekłą chorobą nerek, z czego około 11,700 osób wymaga leczenia nerkozastępczego.</p>                                                                                                                                                                                                                                           | <p>(...) Szacuje się, że w Polsce rocznie występuje od 56,000 do 140,000 nowych zachorowań na choroby dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV wśród osób w wieku 65 lat i starszych z przewlekłą niewydolnością nerek. Należy jednak podkreślić, że są to przybliżone szacunki, a rzeczywiste liczby mogą się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka i stanu zdrowia pacjentów</p> | <p>Około 20% osób w wieku 65 lat i starszych w Polsce kwalifikuje się do szczepienia szczepionką Arexvy po objęciu jej refundacją z powodu przewlekłej niewydolności nerek. (...)</p>      |
| <b>Pacjenci z przewlekłą niewydolnością wątroby</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |                                                                                                                                                                                            |

| Konsultant Wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej<br>Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Liczebność populacji w Polsce                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       | Liczba nowych zachorowań na choroby dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV w ciągu roku w Polsce                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Odsetek osób, u których szczepionka Arexvy stosowana po objęciu refundacją                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| W Polsce, w populacji osób w wieku 65 lat i starszych, około 1,950,000 osób może być dotkniętych NAFLD. Spośród nich, około 97,500 osób może mieć zaawansowaną postać tej choroby, a około 9,750 osób może cierpieć na marskość wątroby. Należy jednak podkreślić, że dokładne dane dotyczące przewlekłej niewydolności wątroby w tej grupie wiekowej są trudne do oszacowania ze względu na różnorodność przyczyn i stadiów zaawansowania choroby. | Szacuje się, że w Polsce rocznie występuje od 1 824 do 6 270 nowych zachorowań na choroby dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV wśród osób w wieku 65 lat i starszych z przewlekłą niewydolnością wątroby. Należy jednak podkreślić, że są to przybliżone szacunki, a rzeczywiste liczby mogą się różnić w zależności od indywidualnych czynników ryzyka i stanu zdrowia pacjentów. | Okolo 0,8% do 1,1% osób w wieku 65 lat i starszych w Polsce kwalifikowałoby się do szczepienia szczepionką Arexvy po objęciu jej refundacją z powodu przewlekłej niewydolności wątroby.<br><br>Jeśli uwzględnimy dodatkowo fakt, że osoby z niewydolnością wątroby bardzo często mają współistniejące inne choroby przewlekłe (np. cukrzycę, niewydolność serca), to rzeczywisty odsetek osób spełniających kryteria refundacji może być wyższy |

Dodatkowe czynniki ryzyka, definiowane jako: przewlekła choroba płuc, przewlekła choroba serca, stan po przebytym udarze, cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek, przewlekła niewydolność wątroby

### Dane Centrum e-Zdrowia (CeZ)

W poniższej tabeli przedstawiono dane pochodzące z CeZ w zakresie liczby zrealizowanych recept i ich poziomu odpłatności na Arexvy i Abrysvo w poszczególnych kategoriach wiekowych w latach 2023-2024. Receptę na produkt Arexvy w 2024 r. zrealizowało 469 pacjentów w wieku 60 lat i starszych.

**Tabela 8. Dane CeZ dotyczące liczby zrealizowanych recept i ich poziomu odpłatności dotyczące produktu Arexvy w latach 2023 2024**

| Poziom odpłatności | <60 lat | ≥60 lat |
|--------------------|---------|---------|
| <b>2023</b>        |         |         |
| Pełnopłatny        | 24      | 151     |
| <b>2024</b>        |         |         |
| Pełnopłatny        | 172     | 469     |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych z CeZ

**Tabela 9. Dane CeZ dotyczące liczby zrealizowanych recept i ich poziomu odpłatności dotyczące produktu Abrysvo w 2024 roku**

| Poziom odpłatności | <60 lat | ≥60 lat |
|--------------------|---------|---------|
| <b>2024</b>        |         |         |
| Pełnopłatny        | 2 124   | 66      |

Źródło: Opracowanie własne na podstawie danych z CeZ

### Dana NFZ

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

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

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

**Tabela 10. Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD-10 J12.1, J20.5), J21.0, B97.4 w okresie 2014 r. – 2023 r. (źródło: baza SWIAD)**

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

### 3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

#### 3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W dniu 24.03.2025 r. w celu odnalezienia aktualnych wytycznych praktyki klinicznej dotyczących stosowania szczepionki Arexvy w czynnym uodpornianiu osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV przeszukano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw medycznych:

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

- Government of Canada: <https://www.canada.ca>;

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

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

Ponadto, zgodnie z Komunikatem Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie Programu Szczepień Ochronnych (PSO) na rok 2025 szczepienie przeciwko RSV są zalecane osobom w 60. roku życia i starszym oraz osobom w wieku 50-59 lat ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na chorobę wywołaną przez RSV. Dodatkowo szczepienia przeciw RSV są wymieniane w kalendarzu szczepień dorosłych NIZP PZH u osób w wieku 60-64 lat i starszych.

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

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

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

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

ACIP zaznaczył, że powyższe zalecenia zastępują wydane w czerwcu 2023 r. zalecenia dotyczące szczepień przeciwko RSV u dorosłych w wieku 60 lat i starszych. Zalecenia mają zastosowanie do wszystkich szczepionek przeciwko RSV dla dorosłych w wieku 60 lat i starszych (tj. Arexvy [GSK], Abrysvo [Pfizer] lub mResvia [Moderna]). W uzasadnieniu zaleceń ACIP wskazał, że zalecenia z 2023 r. dotyczące szczepień przeciwko RSV w ramach wspólnego podejmowania decyzji klinicznych zostały wydane w warunkach niepewności w niektórych częściach profilu dowodowego. Badania RCT dwóch szczepionek (Arexvy, Abrysvo) miały zbyt małą moc, aby wykazać ochronę przed hospitalizacją lub zgonem powiązany z RSV, objęły niewielu uczestników, którzy byli osłabieni lub w wieku ≥75 lat. Chociaż obie szczepionki były dobrze tolerowane i wykazywały akceptowalny profil bezpieczeństwa, po szczepieniu RSV w badaniach klinicznych odnotowano niewielką liczbę zapalnych zdarzeń neurologicznych, w tym zespół Guillaina-Barrégo. Ze względu na niewielką liczbę przypadków GBS, nie określono, czy miały one związek ze szczepieniem przeciwko RSV, czy też były przypadkowe. Mając na uwadze tę niepewność, w czerwcu 2023 r. ACIP zalecił wspólne podejmowanie decyzji klinicznych, aby lekarze i pacjenci wspólnie rozważyli indywidualne ryzyko choroby. Świadczeniodawcy stwierdzili, że wdrożenie mechanizmu wspólnego podejmowania decyzji jest mylące i czasochłonne. Po pierwszym sezonie dostępność szczepionki RSV i zasięg szczepień wśród dorosłych z przewlekłymi chorobami

były tylko nieznacznie wyższe niż wśród dorosłych bez chorób. Decyzja ACIP z 2024 r. dotycząca aktualizacji rekomendacji oparta na dostępnych dowodach naukowych wskazuje, że korzyści ze szczepienia przeciwko RSV nie przeważają wyraźnie nad potencjalnymi szkodami u dorosłych w wieku 60-74 lat bez czynników ryzyka ciężkiej choroby RSV. Niemniej ACIP podkreśla, że badania dotyczące czynników ryzyka RSV są w toku, więc świadczeniodawcy powinni zachować elastyczność w oferowaniu szczepionki przeciwko RSV pacjentom, którzy są narażeni na zwiększone ryzyko ciężkiej choroby, nawet jeżeli nie należą oni do wyraźnie określonej grupy ryzyka. Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek, pacjenci powinni być poinformowani o korzyściach i zagrożeniach związanym ze szczepieniem RSV, w przypadku szczepionek RSV informacje obejmują potencjalne ryzyko GBS.

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

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

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

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 11. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

| Organizacja, rok (kraj/region)                                                                                                                                  | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Polskie wytyczne kliniczne</b>                                                                                                                               |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| <p><b>Wytyczne konsultantów krajowych 2024</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/>Brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u><br/>Brak informacji</p> | <p>Niniejsze wytyczne konsultanta krajowego w dziedzinie chorób płuc oraz konsultanta krajowego w dziedzinie medycyny rodzinnej dotyczą diagnostyki i leczenia POChP w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej oraz wytyczne konsultanta krajowego alergologii, konsultanta krajowego medycyny rodzinnej i prezydenta Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczą diagnostyki i leczenia astmy u dorosłych w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej.</p> <p><u>W przypadku pacjentów z POChP</u></p> <p>Wytyczne konsultantów krajowych dot. POChP w opiece koordynowanej wskazują zalecane szczepienia w ramach postępowania nefarmakologicznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co sezonowe szczepienie przeciwko grypie</li> <li>szczepienie przeciwko pneumokokom według schematu dla grup ryzyka wg PSO</li> <li>szczepienie przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi dawką przypominającą co 10 lat wg PSO 2023</li> <li>szczepienie przeciwko COVID-19 zgodnie z aktualnymi wytycznymi</li> <li>szczepienie przeciwko ospie wietrznej u pacjentów nieszczepionych</li> <li>szczepienie przeciwko półpaścowi</li> <li><b>szczepienie przeciwko RSV: dla pacjentów po 60 roku życia 1 dawka szczepionki monowalentnej z adiuwantem lub dwuwalentnej bez adiuwantu</b></li> </ul> <p><u>W przypadku pacjentów z astmą</u></p> <p>Wytyczne konsultantów krajowych dot. astmy w opiece koordynowanej wskazują zalecane szczepienia w ramach postępowania nefarmakologicznego:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>co sezonowe szczepienie przeciwko grypie</li> <li>szczepienie przeciwko COVID-19 zgodnie z aktualnymi wytycznymi</li> <li>szczepienie przeciwko pneumokokom zgodnie z aktualnymi wytycznymi</li> <li>szczepienie przeciwko błonicy, tężcowi i krztuścowi dawką przypominającą co 10 lat</li> <li>szczepienie przeciwko półpaścowi</li> <li><b>szczepienie przeciwko RSV: dla pacjentów po 60 roku życia 1 dawka szczepionki monowalentnej z adiuwantem lub dwuwalentnej bez adiuwantu</b></li> </ul> |

| Organizacja, rok (kraj/region)                                                                                                                                  | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                                                 | <ul style="list-style-type: none"> <li><i><b>Siła zaleceń i poziomów dowodów:</b> nie dotyczy</i></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <b>PTMR/PTChP/PTD/PTA/KLRwP/PTK/PTW 2023</b><br><u>Źródło finansowania:</u><br>Brak informacji<br><u>Konflikt interesów:</u><br>Brak informacji                 | <ul style="list-style-type: none"> <li>Szczepienie przeciw RSV zaleca się wszystkim osobom po 60. roku życia. Wiek stanowi istotny czynnik ryzyka ciężkiego przebiegu, hospitalizacji i rozwoju powikłań zakażenia RSV.</li> <li><i>Warunki medyczne i czynniki ryzyka</i></li> <li>Szczepienie przeciw RSV zaleca się szczególnie osobom z grup ryzyka, które ukończyły 60 lat. Do grup ryzyka zaliczane są:               <ul style="list-style-type: none"> <li>osoby ze współistniejącymi schorzeniami kardiologicznymi, szczególnie z niewydolnością serca, chorobą niedokrwienną serca oraz zaburzeniami rytmu serca;</li> <li>osoby ze współistniejącymi schorzeniami płuc, szczególnie z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc i astmą oskrzelową;</li> <li>osoby z obniżoną odpornością, szczególnie po przeszczepie szpiku kostnego oraz po przeszczepie narządowym;</li> <li>pensjonariusze domów opieki;</li> <li>osoby z cukrzycą;</li> <li>osoby w przewlekłą chorobą nerek;</li> <li>osoby z nowotworami hematologicznymi.</li> </ul> </li> <li>Schorzenia współistniejące, szczególnie z obszaru kardio-pulmonologicznego, zwiększają ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia wywołanego przez RSV, hospitalizacji i zgonu.</li> <li>Szczepienie przeciw RSV zaleca się szczególnie pensjonariuszom domów opieki po 60. r.ż. Wirus RS jest przyczyną 10-20% zapaleń płuc w domach opieki, a śmiertelność w przebiegu zakażenia wynosi 5%.</li> <li>Przebyta infekcja RSV nie stanowi przeciwwskazania do szczepienia przeciw RSV. Zakażenia wywołane przez RSV występują wielokrotnie w ciągu życia.</li> <li>Przebyta infekcja nie zapewnia długotrwałej ochrony. U pacjentów starszych wykazano słabą odpowiedź komórkową i humoralną nawet po przebytej infekcji RSV.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
|                                                                                                                                                                 | <i><b>Jakość dowodów i siła rekomendacji:</b> brak informacji</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <b>Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej (PTMR) 2023</b><br><u>Źródło finansowania:</u><br>Brak informacji<br><u>Konflikt interesów:</u><br>Brak informacji    | <p>Szczepienia przeciw RSV są zalecane osobom, które mają ryzyko ciężkiego przebiegu i powikłań tego zakażenia. Są to niemowlęta do drugiego roku życia i osoby dorosłe po 60. roku życia. (...) W przypadku osób dorosłych szczepienie przeciw RSV jest rekomendowane osobom powyżej 60. roku życia, ze szczególnym uwzględnieniem pacjentów, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>chorują na choroby przewlekłe, m.in.: choroby serca (np. choroba niedokrwienna serca, niewydolność serca), choroby płuc (np. astma oskrzelowa, POChP), przewlekłą chorobę nerek, cukrzycę, mieszkają w domach opieki, mają niedobory odporności (np. w trakcie leczenia choroby nowotworowej, po przeszczepach).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
|                                                                                                                                                                 | <i><b>Siła zaleceń i poziomów dowodów:</b> brak informacji</i>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| <b>Zagraniczne wytyczne kliniczne</b>                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>Centers for Disease Control and Prevention (CDC) 2024</b><br><u>Źródło finansowania:</u><br>Brak informacji<br><u>Konflikt interesów:</u><br>Brak informacji | <p>Poniższe rekomendacje CDC uwzględniają również wytyczne The Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) w zakresie realizacji szczepień przeciwko RSV.</p> <p><i>Rekomendacje:</i><br/> <b>Wszyscy dorośli w wieku <math>\geq 75</math> lat i dorośli w wieku 60-74 lat, u których występuje zwiększone ryzyko ciężkiej choroby RSV, powinni otrzymać pojedynczą dawkę szczepionki przeciwko wirusowi RSV.</b> Osobom dorosłym, które otrzymały wcześniej szczepionkę przeciwko RSV nie należy podawać kolejnej dawki.</p> <p><i>Warunki medyczne i czynniki ryzyka</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Do grupy zwiększonego ryzyka zaliczają się osoby w wieku 60-74 lat, które cierpią na poniższe schorzenia lub znajdują się w poniższych sytuacjach:</li> <li>przewlekła choroba układu krążenia (np. niewydolność serca, choroba wieńcowa lub wrodzona choroba serca [z wyjątkiem izolowanego nadciśnienia]),</li> <li>przewlekła choroba płuc lub układu oddechowego (np. przewlekła obturacyjna choroba płuc, rozedma płuc, astma, śródmiąższowe zapalenie płuc lub mukowiscydoza),</li> <li>schyłkowa niewydolność nerek lub uzależnienie od hemodializy lub innej terapii nerkozastępczej,</li> <li>cukrzyca powikłana przewlekłą chorobą nerek, neuropatią, retinopatią lub innym uszkodzeniem narządów końcowych lub wymagająca leczenia insuliną lub inhibitorem kotransportera sodowo-glukozowego-2 (SGLT2),</li> <li>schorzenia neurologiczne lub nerwowo-mięśniowe powodujące upośledzenie oczyszczania dróg oddechowych lub osłabienie mięśni oddechowych (np. po udarze, dysfagia, stwardnienie zanikowe boczne lub dystrofia mięśniowa (z wyłączeniem udaru w wywiadzie bez zaburzeń klirensu dróg oddechowych)),</li> <li>przewlekła choroba wątroby (np. marskość),</li> <li>przewlekłe schorzenia hematologiczne (np. niedokrwistość sierpowato-krwinkowa lub talasemia),</li> <li>ciężka otyłość (wskaźnik masy ciała <math>\geq 40</math> kg/m<sup>2</sup>),</li> <li>umiarkowane lub ciężkie upośledzenie odporności,</li> <li>pobyt w domu opieki,</li> </ul> |

| Organizacja, rok (kraj/region)                                                                                                                                       | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |                                    |                                                                                                                                                                       |                                                                       |  |                                                                       |                |                   |       |            |  |  |  |  |         |                         |                     |                    |           |                                   |                         |                     |                  |                                      |                   |                 |                |                |  |  |  |  |     |                         |                   |                     |            |                                   |                         |                   |                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------|--|-----------------------------------------------------------------------|----------------|-------------------|-------|------------|--|--|--|--|---------|-------------------------|---------------------|--------------------|-----------|-----------------------------------|-------------------------|---------------------|------------------|--------------------------------------|-------------------|-----------------|----------------|----------------|--|--|--|--|-----|-------------------------|-------------------|---------------------|------------|-----------------------------------|-------------------------|-------------------|-----------------|
|                                                                                                                                                                      | <ul style="list-style-type: none"><li>inne przewlekłe schorzenia lub czynniki ryzyka, które według lekarza mogą zwiększać ryzyko ciężkiego przebiegu,</li><li>choroba spowodowana wirusową infekcją dróg oddechowych (np. osłabienie, sytuacje, w których pracownicy służby zdrowia obawiają się obecności niezdiagnozowanych chorób przewlekłych lub miejsc zamieszkania w odległej lub wiejskiej społeczności, skąd transportuje się pacjentów z ciężką chorobą wywołaną wirusem RSV).</li></ul> <p>Obecnie istnieją trzy szczepionki dopuszczone przez Amerykańską Agencję Żywności i Leków (FDA) do stosowania u pacjentów w wieku 60 lat i starszych:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>GSK Arexvy</li><li>Pfizer Abrysvo</li><li>Moderna mResvia</li></ul> <p><i>Sila zaleceń i poziomów dowodów: brak informacji</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |                                    |                                                                                                                                                                       |                                                                       |  |                                                                       |                |                   |       |            |  |  |  |  |         |                         |                     |                    |           |                                   |                         |                     |                  |                                      |                   |                 |                |                |  |  |  |  |     |                         |                   |                     |            |                                   |                         |                   |                 |
| <div>Advisory Committee on Immunization Practices (ACIP) 2024</div> <div>Źródło finansowania:<br/>Brak informacji</div> <div>Konflikt interesów:<br/><br/>Brak</div> | <p><b>Zaktualizowane zalecenia ACIP, w tym dane porejestacyjne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek, a także wskazówki kliniczne dotyczące stosowania szczepionek przeciwko RSV u osób dorosłych w wieku ≥60 lat</b></p> <p>Z uwagi na to, że wiosną 2024 r. ok. 20–25% Amerykanów w wieku ≥60 lat otrzymało szczepionkę przeciwko wirusowi RSV i otrzymano dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności po dopuszczeniu do obrotu szczepionek Arexvy firmy GSK i Abrysvo, przeprowadzono aktualizację zaleceń ACIP z 2023 r.</p> <p>Przedstawiono także wyniki dot. skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek, w tym porównano częstość występowania zespołu Guillaina-Barrégo (GBS) w okresie ryzyka (1–42 dni po szczepieniu) z częstością występowania GBS w okresie kontrolnym (43–90 dni po szczepieniu): skorygowany współczynnik częstości występowania zespołu Guillaina-Barrégo w okresie ryzyka w porównaniu z okresem kontrolnym wyniósł 2,30 (95%CI: 0,39–13,72) dla leku Arexvy i 4,48 (95%CI: 0,88–22,90) dla leku Abrysvo.</p> <p>Przypadki GBS zidentyfikowano na podstawie danych dotyczących roszczeń medycznych i nie zostały jeszcze potwierdzone przeglądem dokumentacji medycznej; ACIP wskazuje, że ostateczna analiza obejmie przegląd dokumentacji medycznej w celu potwierdzenia rozpoznania GBS i obejmie dodatkowo dorosłych zaszczepionych w sezonie RSV 2023–2024. Podsumowując, w ocenie ACIP wyniki wstępnej analizy nie dostarczyły jasnych i rozstrzygających dowodów na podwyższone ryzyko występowania GBS związanego ze szczepieniem RSV u osób starszych, ale nie można go wykluczyć. Nadzór nad bezpieczeństwem odnośnie GBS i dalsze analizy są w toku.</p> <p>W ocenie ACIP szacunkowa liczba hospitalizacji związanych z RSV, przyjęć na oddziały intensywnej terapii i zgonów, którym można było zapobiec w ciągu dwóch kolejnych sezonów RSV na 1 milion podanych dawek szczepionki przeciwko RSV przewyższyła szacowaną liczbę potencjalnych przypadków GBS przypisywanych szczepionce, ale różniła się w zależności od wieku i grupy ryzyka (szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej). Ograniczenia oszacowań obejmowały brak możliwości oceny wszystkich czynników ryzyka, które mogą być związane z ciężką chorobą RSV, niepewność co do VE po 4 miesiącach od szczepienia oraz oszacowania ryzyka wystąpienia GBS oparte na kilku zidentyfikowanych przypadkach.</p> <p><b>Tabela 1212. Szacunkowe przypadki związane z RSV, którym można zapobiec w ciągu dwóch kolejnych sezonów RSV i potencjalne przypadki zespołu Guillaina-Barrégo związane ze szczepieniem na 1 milion dawek szczepionek, podanych dorosłym w wieku ≥60 lat w USA.</b></p> <table><tr><th rowspan="2">Szczepionka/Grupy wiekowe i ryzyka</th><th colspan="3">Liczba szacowanych przypadków związanych z wirusem RSV, którym można zapobiec na 1 milion podanych dawek szczepionki, zawierającej podjednostkę białkową RSV (zakres)</th><th rowspan="2">Liczba szacowanych przypadków GBS związanych ze szczepieniem (zakres)</th></tr><tr><th>Hospitalizacje</th><th>Przyjęcia na OIOM</th><th>Zgony</th></tr><tr><td colspan="5">GSK Arexvy</td></tr><tr><td>≥75 lat</td><td>4 283<br/>(2 235; 6 957)</td><td>630<br/>(329; 1 023)</td><td>605<br/>(202; 1263)</td><td rowspan="3">3 (0; 10)</td></tr><tr><td>60-74 lat; ≥1 przewlekła choroba*</td><td>2 839<br/>(1 478; 4 699)</td><td>647<br/>(337; 1 071)</td><td>246<br/>(83; 436)</td></tr><tr><td>60-74 lat; brak przewlekłej choroby*</td><td>456<br/>(247; 731)</td><td>72<br/>(39; 115)</td><td>39<br/>(16; 71)</td></tr><tr><td colspan="5">Pfizer Abrysvo</td></tr><tr><td>≥75</td><td>3 817<br/>(1 927; 6 288)</td><td>561<br/>(283; 924)</td><td>539<br/>(190; 1 106)</td><td rowspan="2">16 (3; 29)</td></tr><tr><td>60-74 lat; ≥1 przewlekła choroba*</td><td>2 530<br/>(1 363; 4 224)</td><td>577<br/>(311; 963)</td><td>219<br/>(74-399)</td></tr></table> | Szczepionka/Grupy wiekowe i ryzyka | Liczba szacowanych przypadków związanych z wirusem RSV, którym można zapobiec na 1 milion podanych dawek szczepionki, zawierającej podjednostkę białkową RSV (zakres) |                                                                       |  | Liczba szacowanych przypadków GBS związanych ze szczepieniem (zakres) | Hospitalizacje | Przyjęcia na OIOM | Zgony | GSK Arexvy |  |  |  |  | ≥75 lat | 4 283<br>(2 235; 6 957) | 630<br>(329; 1 023) | 605<br>(202; 1263) | 3 (0; 10) | 60-74 lat; ≥1 przewlekła choroba* | 2 839<br>(1 478; 4 699) | 647<br>(337; 1 071) | 246<br>(83; 436) | 60-74 lat; brak przewlekłej choroby* | 456<br>(247; 731) | 72<br>(39; 115) | 39<br>(16; 71) | Pfizer Abrysvo |  |  |  |  | ≥75 | 3 817<br>(1 927; 6 288) | 561<br>(283; 924) | 539<br>(190; 1 106) | 16 (3; 29) | 60-74 lat; ≥1 przewlekła choroba* | 2 530<br>(1 363; 4 224) | 577<br>(311; 963) | 219<br>(74-399) |
| Szczepionka/Grupy wiekowe i ryzyka                                                                                                                                   | Liczba szacowanych przypadków związanych z wirusem RSV, którym można zapobiec na 1 milion podanych dawek szczepionki, zawierającej podjednostkę białkową RSV (zakres)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |                                    |                                                                                                                                                                       | Liczba szacowanych przypadków GBS związanych ze szczepieniem (zakres) |  |                                                                       |                |                   |       |            |  |  |  |  |         |                         |                     |                    |           |                                   |                         |                     |                  |                                      |                   |                 |                |                |  |  |  |  |     |                         |                   |                     |            |                                   |                         |                   |                 |
|                                                                                                                                                                      | Hospitalizacje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Przyjęcia na OIOM                  | Zgony                                                                                                                                                                 |                                                                       |  |                                                                       |                |                   |       |            |  |  |  |  |         |                         |                     |                    |           |                                   |                         |                     |                  |                                      |                   |                 |                |                |  |  |  |  |     |                         |                   |                     |            |                                   |                         |                   |                 |
| GSK Arexvy                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                    |                                                                                                                                                                       |                                                                       |  |                                                                       |                |                   |       |            |  |  |  |  |         |                         |                     |                    |           |                                   |                         |                     |                  |                                      |                   |                 |                |                |  |  |  |  |     |                         |                   |                     |            |                                   |                         |                   |                 |
| ≥75 lat                                                                                                                                                              | 4 283<br>(2 235; 6 957)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 630<br>(329; 1 023)                | 605<br>(202; 1263)                                                                                                                                                    | 3 (0; 10)                                                             |  |                                                                       |                |                   |       |            |  |  |  |  |         |                         |                     |                    |           |                                   |                         |                     |                  |                                      |                   |                 |                |                |  |  |  |  |     |                         |                   |                     |            |                                   |                         |                   |                 |
| 60-74 lat; ≥1 przewlekła choroba*                                                                                                                                    | 2 839<br>(1 478; 4 699)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 647<br>(337; 1 071)                | 246<br>(83; 436)                                                                                                                                                      |                                                                       |  |                                                                       |                |                   |       |            |  |  |  |  |         |                         |                     |                    |           |                                   |                         |                     |                  |                                      |                   |                 |                |                |  |  |  |  |     |                         |                   |                     |            |                                   |                         |                   |                 |
| 60-74 lat; brak przewlekłej choroby*                                                                                                                                 | 456<br>(247; 731)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | 72<br>(39; 115)                    | 39<br>(16; 71)                                                                                                                                                        |                                                                       |  |                                                                       |                |                   |       |            |  |  |  |  |         |                         |                     |                    |           |                                   |                         |                     |                  |                                      |                   |                 |                |                |  |  |  |  |     |                         |                   |                     |            |                                   |                         |                   |                 |
| Pfizer Abrysvo                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |                                    |                                                                                                                                                                       |                                                                       |  |                                                                       |                |                   |       |            |  |  |  |  |         |                         |                     |                    |           |                                   |                         |                     |                  |                                      |                   |                 |                |                |  |  |  |  |     |                         |                   |                     |            |                                   |                         |                   |                 |
| ≥75                                                                                                                                                                  | 3 817<br>(1 927; 6 288)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 561<br>(283; 924)                  | 539<br>(190; 1 106)                                                                                                                                                   | 16 (3; 29)                                                            |  |                                                                       |                |                   |       |            |  |  |  |  |         |                         |                     |                    |           |                                   |                         |                     |                  |                                      |                   |                 |                |                |  |  |  |  |     |                         |                   |                     |            |                                   |                         |                   |                 |
| 60-74 lat; ≥1 przewlekła choroba*                                                                                                                                    | 2 530<br>(1 363; 4 224)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 577<br>(311; 963)                  | 219<br>(74-399)                                                                                                                                                       |                                                                       |  |                                                                       |                |                   |       |            |  |  |  |  |         |                         |                     |                    |           |                                   |                         |                     |                  |                                      |                   |                 |                |                |  |  |  |  |     |                         |                   |                     |            |                                   |                         |                   |                 |

| Organizacja, rok (kraj/region)                                                                                                                                               | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |                   |                |               |  |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------|----------------|---------------|--|
|                                                                                                                                                                              | 60-74 lat; brak przewlekłej choroby*                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | 406<br>(219; 679) | 64<br>(34-107) | 35<br>(14-63) |  |
|                                                                                                                                                                              | <p>*Przewlekłe choroby uwzględnione w modelu obejmowały: POChP, astmę, chorobę wieńcową, cukrzycę, przewlekłą chorobę nerek oraz ciężką otyłość (BMI <math>\geq 40</math> kg/m<sup>2</sup>). Brak przewlekłych chorób zdefiniowano jako brak co najmniej jednego z tych schorzeń.</p> <p>GBS- zespół Guillaina-Barrégo, OIOM- Oddział intensywnej opieki medycznej.</p> <p><u>Zalecenia</u></p> <p>26 lipca 2024 r. ACIP zarekomendowało podanie pojedynczej dawki szczepionki przeciwko RSV zatwierdzonej przez FDA wszystkim dorosłym w wieku 75 lat i starszym oraz dorosłym w wieku 60-74 lat, którzy są narażeni na ciężki przebieg zakażenia RSV. Dorośli, którzy otrzymali wcześniej szczepionkę przeciwko RSV nie powinni otrzymać kolejnej dawki. Do grupy podwyższonego ryzyka u dorosłych w wieku 60-74 lat zaliczają się osoby z niektórymi przewlekłymi schorzeniami, osoby z umiarkowanym lub ciężkim upośledzeniem odporności oraz osoby mieszkające w domach opieki.</p> <p>Te zalecenia zastępują wydane w czerwcu 2023 r. zalecenia dotyczące szczepień przeciwko RSV u dorosłych w wieku 60 lat i starszych. Zalecenia mają zastosowanie do wszystkich szczepionek przeciwko RSV dla dorosłych w wieku 60 lat i starszych (tj. Arexvy [GSK], Abrysvo [Pfizer] lub mResvia [Moderna]).</p> <p>Na podstawie obecnie dostępnych dowodów ACIP stwierdził, że korzyści ze szczepienia przeciwko RSV nie przeważają wyraźnie nad niepożądanymi skutkami u osób dorosłych w wieku 60–74 lat bez czynników ryzyka rozwoju ciężkiej choroby RSV. ACIP podkreślił jednak, że badania dotyczące czynników ryzyka RSV są w toku, więc należy zachować elastyczność w oferowaniu szczepionki przeciwko RSV pacjentom, u których oceniają zwiększone ryzyko ciężkiej choroby, nawet jeśli nie należą do wyraźnie określonej kategorii ryzyka. Podobnie jak w przypadku wszystkich szczepionek, pacjenci powinni zostać poinformowani o korzyściach i ryzyku szczepienia.</p> <p>ACIP przyjął dwa jednogłośnie wnioski (głosowanie= 11-0) zalecające, aby dorośli w wieku 75 lat otrzymali pojedynczą dawkę szczepionki przeciwko RSV oraz zalecając, aby osoby w wieku 60-74 lat, która są narażone na zwiększone ryzyko ciężkiej choroby RSV otrzymały pojedynczą dawkę szczepionki przeciwko RSV.</p> <p><u>Siła zaleceń: wg GRADE</u></p>                                                                                                                             |                   |                |               |  |
| <p><b>American Academy of Family Physicians (AAFP) 2024</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/>Brak informacji</p> <p><u>Konflikt interesów:</u><br/>Brak informacji</p> | <p><b>AAFP rekomenduje, aby dorośli w wieku 60 lat i starsi mogli otrzymać pojedynczą dawkę szczepionki przeciwko RSV w ramach wspólnego podejmowania decyzji klinicznych</b> (<i>ang. shared clinical decision-making, SCDM</i>). Wspólne podejmowanie decyzji klinicznych oznacza, że lekarze rodzinni powinni omówić z pacjentami, czy szczepienie przeciwko RSV będzie korzystne w oparciu o rozmowy na temat stanu zdrowia pacjenta, ryzyka ciężkiej choroby RSV, oceny klinicznej, preferencji pacjenta i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko RSV.</p> <p>Rekomenduje się, aby dorośli w wieku 60 lat i starsi mogli otrzymać pojedynczą dawkę szczepionki przeciwko RSV przy użyciu SCDM. Zalecenie SCDM różni się od zaleceń dotyczących rutynowych szczepionek opartych na kryterium wieku i ryzyku, ponieważ zalecenie SCDM nie obejmuje grupy, w której szczepionka jest powszechnie zalecana. Zanim lekarze rodzinni i zespoły opieki rozpoczną rozmowę na temat szczepienia przeciwko RSV przy użyciu SCDM, należy rozważyć, czy u pacjenta występują jakiegokolwiek czynniki ryzyka ciężkiego zakażenia RSV, profil bezpieczeństwa szczepionki (szczepionek) przeciwko RSV, preferencje pacjenta dotyczące szczepienia przeciwko RSV oraz własne doświadczenie kliniczne.</p> <p>Omawiając RSV z pacjentami w wieku 60 lat i starszymi, ważne jest, aby omówić środki zapobiegawcze w celu zmniejszenia lub wyeliminowania rozprzestrzeniania się RSV. Należy poinformować pacjentów, że sezon RSV zwykle rozpoczyna się jesienią i osiąga szczyt zimą w większości regionów Stanów Zjednoczonych. Przekazanie pacjentom następujących środków zapobiegawczych może ograniczyć rozprzestrzenianie się RSV:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• szczepienie RSVPreF3 (Arexvy) lub <b>RSVpreF (Abrysvo)</b>,</li> <li>• noszenie dobrze dopasowanej maski w pobliżu osób z objawami zakażenia górnych dróg oddechowych,</li> <li>• pozostawanie w domu podczas choroby,</li> <li>• zakrywanie ust podczas kaszlu i kichania,</li> <li>• częste mycie rąk (tj. higiena rąk mydłem i wodą lub środkiem do dezynfekcji rąk na bazie alkoholu),</li> <li>• unikanie dotykania twarzy nieumytymi rękami,</li> <li>• unikanie bliskiego kontaktu z innymi osobami, zwłaszcza chorymi,</li> <li>• czyszczenie często dotykanych powierzchni, takich jak klamki i urządzenia mobilne.</li> </ul> <p><u>Siła zaleceń i poziomów dowodów: brak informacji</u></p> |                   |                |               |  |
| <p><b>National Advisory Committee on</b></p>                                                                                                                                 | <p>W przypadku osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych optymalnie podaje się jedną dawkę <b>RSVpreF</b> lub RSVPreF3 tuż przed rozpoczęciem sezonu zakażeń wirusem RSV.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |                   |                |               |  |

| Organizacja, rok (kraj/region)                                                                                                                                                                       | Rekomendowane interwencje                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Immunization (NACI) 2024</b><br><b>(kanadyjskie)</b><br><u>Źródło finansowania:</u><br>Brak informacji<br><u>Konflikt interesów:</u><br>Brak informacji                                           | <p>W celu zmniejszenia zachorowalności i śmiertelności związanej z zakażeniem RSV u osób starszych, dla osób dorosłych w wieku 75 lat i starszych, szczególnie osobom starszym o zwiększonym ryzyku ciężkiego przebiegu choroby RSV, zaleca się podanie pojedynczej dawki szczepionki przeciwko RSV, RSVPreF3 lub <b>RSVpreF</b>.</p> <p>Dorośli w wieku 60 lat i starsi, którzy są mieszkańcami domów opieki i innych placówek opieki długoterminowej, należą do osób najbardziej narażonych na ciężkie skutki choroby RSV. Powinny one zostać zaszczepione szczepionką przeciwko RSVPreF3 lub <b>RSVpreF</b>.</p> <p>Dorośli w wieku od 60 do 74 lat, którzy nie znajdują się w grupach kwalifikujących się do programów szczepień przeciwko RSV finansowanych ze środków publicznych, mogą rozważyć szczepienie przeciwko RSV w porozumieniu z lekarzem. Czas trwania ochrony po szczepieniu przeciwko RSV nie jest jeszcze znany i nie jest jasne, czy ochrona zapewniana przez szczepienie może zostać wzmocniona przez kolejne dawki. W związku z tym zdrowe osoby, które mają mniej niż 75 lat, mogą chcieć omówić odroczenie szczepienia z pracownikami ochrony zdrowia do czasu, gdy mogą być bardziej narażone na ciężki przebieg choroby RSV, a szczepionka może przynieść większe korzyści.</p> <p>Dorośli, którzy mieszkają lub są częścią niektórych społeczności Pierwszych Narodów, Metysów i Eskimosów, mogą rozważyć szczepienie przeciwko RSV w młodszym wieku, biorąc pod uwagę dowody na zwiększone obciążenie chorobami z powodu czynników społecznych, środowiskowych i ekonomicznych, zakorzenionych w historii kolonizacji i systemowego rasizmu (tj. nierówności strukturalnej).</p> <p><i><u>Siła zaleceń i poziomów dowodów:</u> brak informacji</i></p> |
| <b>Australian Technical Advisory Group on Immunisation (ATAGI) 2024</b><br><b>(australijskie)</b><br><u>Źródło finansowania:</u><br>Brak informacji<br><u>Konflikt interesów:</u><br>Brak informacji | <p>Szczepienie przeciwko RSV jest zalecane w przypadku:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wszystkie osoby w wieku <math>\geq 75</math> lat oraz Aborygeni i mieszkańcy wysp Cieśniny Torresa w wieku <math>\geq 60</math> lat</li> <li>osoby z czynnikami ryzyka ciężkiej choroby RSV w wieku <math>\geq 60</math> lat</li> <li>kobiet w ciąży w celu ochrony noworodka.</li> </ul> <p>W celu ochrony osób starszych zaleca się podanie pojedynczej dawki szczepionki przeciwko RSV. Szczepionka przeciwko RSV może być podawana o każdej porze roku, ale w miarę możliwości powinna być podana przed rozpoczęciem sezonu RSV. Dwie szczepionki przeciwko RSV zarejestrowane do stosowania u dorosłych w wieku <math>\geq 60</math> lat to <b>Abrysvo</b> i <b>Arexvy</b>. Nie ma preferencji dotyczących wyboru konkretnego produktu dla tej grupy wiekowej. Konieczność podania kolejnych dawek szczepionki nie została jeszcze ustalona.</p> <p><i><u>Siła zaleceń i poziomów dowodów:</u> brak informacji</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>NeumoExperts Prevention Group 2024 (NEPG)</b><br><b>(hiszpańskie)</b><br><u>Źródło finansowania:</u><br>Brak informacji<br><u>Konflikt interesów:</u><br>Brak informacji                          | <p>Grupa NeumoExperts Prevention rekomenduje, aby szczepionki przeciwko RSV były częścią programu szczepień dla dorosłych. Szczepienie przeciwko RSV rekomendowane jest szczególnie osobom starszym w wieku <math>\geq 60</math> lat, zwłaszcza osobom z przewlekłą chorobą płuc, przewlekłą chorobą układu krążenia i innymi diagnozami lub stanami, które powodują upośledzenie czynności płuc lub słabą siłę kaszlu i zaleganiem wydzielin (skrajna otyłość lub zaburzenia neurologiczne). Pozostałe rekomendacje to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>strategia wskazań opartych na wieku obejmuje zalecanie szczepień przeciwko RSV wszystkim osobom w określonym przedziale wiekowym, niezależnie od ich indywidualnych poziomów ryzyka lub chorób podstawowych;</li> <li>strategia ukierunkowana na grupy wysokiego ryzyka obejmuje wcześniejsze szczepienie przeciwko RSV populacji o podwyższonym ryzyku ciężkiego zakażenia RSV lub jego powikłań;</li> <li>szczepienia powinny być podawane przed rozpoczęciem sezonu RSV, aby zapewnić najwyższy poziom ochrony;</li> <li>obie obecnie zatwierdzone szczepionki przeciwko RSV (<b>Arexvy</b> i <b>Abrysvo</b>) są zalecane do podawania w pojedynczej dawce;</li> <li>dowody pozwalające określić potrzebę ponownego szczepienia nie są obecnie dostępne;</li> </ul> <p>szczepienia przeciwko RSV u dorosłych można płynnie włączyć do rutynowych schematów szczepień, biorąc pod uwagę zalecane terminy i harmonogramy innych szczepionek.</p> <p><i><u>Siła zaleceń i poziomów dowodów:</u> brak informacji</i></p>                                                                                                                                                                                          |

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

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 6 ekspertów klinicznych. Do dnia zakończenia prac nad raportem otrzymano 1 odpowiedź od prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalskiej Konsultant Wojewódzki w dz. Immunologii klinicznej. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Szczegółowe informacje przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Opinie ekspertów klinicznych**

| Ekspert                                                                                                                                                                                   | Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska<br>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |     |                                                                         |
|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----|-------------------------------------------------------------------------|
| <b>Wpływ potencjalnego umieszczenia szczepionki Arexvy na wykazie leków bezpłatnych dla osób powyżej 65. roku życia na zwiększenie poziomu wyszczepialności wśród tej grupy wiekowej.</b> | <p>Zniesienie odpłatności dla osób powyżej 65 roku życia może spowodować 2-3-krotny wzrost wyszczepialności.</p> <p>Potencjalny poziom wyszczepialności: 30-50%, przy odpowiednim wsparciu systemowym – nawet do 60%.</p> <p>Szczególnie istotne będzie wsparcie ze strony:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lekarzy POZ,</li> <li>• Kampanii informacyjnych dotyczących zagrożeń RSV,</li> <li>• Uproszczenia ścieżki dostępu do szczepionki.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |                                                                         |
| <b>Istotne klinicznie punkty końcowe</b>                                                                                                                                                  | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Redukcja liczby zachorowań na choroby dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV:</li> <li>2. Zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu RSV:</li> <li>3. Redukcja liczby zgonów związanych z zakażeniem RSV:</li> <li>4. Zmniejszenie ryzyka zaostrzenia chorób przewlekłych:</li> <li>5. Poprawa jakości życia pacjentów:</li> <li>6. Zmniejszenie obciążenia systemu opieki zdrowotnej:</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |     |                                                                         |
| <b>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego</b>                                                                                                                                         | <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Zmniejszenie ryzyka zachorowania na chorobę dolnych dróg oddechowych wywołaną przez RSV:</li> <li>2. Zmniejszenie ryzyka hospitalizacji związanej z RSV:</li> <li>3. Zmniejszenie liczby zaostrzeń chorób przewlekłych (np. POChP, niewydolność serca) związanych z RSV:</li> <li>4. Poprawa jakości życia (Health-Related Quality of Life - HRQoL):</li> <li>5. Zmniejszenie śmiertelności z powodu RSV:</li> </ol>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |     |                                                                         |
| <b>Porównanie skuteczności klinicznej szczepionek Arexvy oraz Abrysvo</b>                                                                                                                 | <p>Skuteczność kliniczna obu szczepionek jest porównywalna i wysoka, szczególnie w prewencji choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV.</p> <p>Arexvy może wykazywać nieco wyższą skuteczność ogólną (ponad 80%), co może być związane z obecnością adiuwantu.</p> <p>Z punktu widzenia populacji docelowej (osoby ≥65 lat z chorobami współistniejącymi), obie szczepionki są skuteczne i mogą być stosowane zamiennie, a wybór może być uzależniony od indywidualnych preferencji, profilu tolerancji lub dostępności.</p> <p>Podsumowanie: Tak, skuteczność kliniczną szczepionek Arexvy oraz Abrysvo można uznać za porównywalną, choć Arexvy może oferować nieco wyższą skuteczność w badaniach klinicznych. Oba preparaty spełniają kryteria skuteczności i bezpieczeństwa w populacji seniorów.</p> |     |                                                                         |
| <b>Udziały rynkowe preparatów Arexvy i Abrysvo w przypadku pozytywnych decyzji refundacyjnych w ocenianym wskazaniu</b>                                                                   | <b>Szczepionka</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |     | <b>Udziały w rynku poszczególnych preparatów w przypadku refundacji</b> |
|                                                                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |     | <b>I rok refundacji      II rok refundacji</b>                          |
|                                                                                                                                                                                           | <b>Odpłatność 50%</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |     |                                                                         |
|                                                                                                                                                                                           | Arexvy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 60% | 55%                                                                     |
|                                                                                                                                                                                           | Abrysvo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 40% | 45%                                                                     |
|                                                                                                                                                                                           | <b>Bezpłatny dostęp</b>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |     |                                                                         |
|                                                                                                                                                                                           | Arexvy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                | 55% | 50%                                                                     |
|                                                                                                                                                                                           | Abrysvo                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               | 45% | 50%                                                                     |

| Ekspert                                                                                                                | Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska<br>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                        | <p><b>Odpłatność 50%:</b></p> <p><i>Arexvy jako pierwsza wprowadzona na rynek, lepiej rozpoznawalna wśród lekarzy POZ i specjalistów, prawdopodobnie będzie dominować. Pacjenci skłonni do ponoszenia częściowych kosztów mogą preferować preparat o wyższej skuteczności – stąd szacunkowe 70% udziału.</i></p> <p><b>Bezpłatny dostęp:</b></p> <p><i>W przypadku zniesienia odpłatności, obydwie szczepionki będą bardziej dostępne dla szerokiej populacji. Różnice między nimi mogą być mniej odczuwalne dla pacjentów, a decyzje będą częściej zależne od dostępności szczepionki w placówkach i preferencji lekarzy. Dlatego przyjęto, że w II roku udział rynkowy może się wyrównać.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <p><b>Grupy pacjentów powyżej 65. roku, które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii</b></p>     | <p><b>Najbardziej skorzystają pacjenci ≥65 lat:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Z przewlekłymi chorobami płuc (POChP, astma, IPF),</li> <li>• Z przewlekłą niewydolnością serca i innymi chorobami sercowo-naczyniowymi:</li> <li>• Po przebytym udarze mózgu</li> <li>• Z cukrzycą typu 2,</li> <li>• Z przewlekłą niewydolnością nerek,</li> <li>• Z przewlekłą niewydolnością wątroby (np. zaawansowana NAFLD, marskość wątroby):</li> </ul> <p><i>W szczególności – pacjenci z wielochorobowością (współwystępowanie kilku powyższych schorzeń), którzy są najbardziej narażeni na ciężki przebieg RSV i powikłania. Dla tej grupy szczepienie Arexvy przyniesie najistotniejszą klinicznie poprawę bezpieczeństwa zdrowotnego.</i></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| <p><b>Problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji prewencji</b></p>                                    | <p><i>Problemy związane z aktualnymi opcjami prewencji RSV:</i></p> <p><b>1. Brak szeroko dostępnych szczepionek dla dorosłych w Polsce</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Do niedawna nie było zarejestrowanej szczepionki dla osób dorosłych przeciwko RSV – dopiero niedawno zarejestrowano szczepionki Arexvy i Abrysvo.</li> <li>• Brak powszechnego programu szczepień przeciw RSV.</li> <li>• Brak refundacji skutecznie ogranicza dostępność szczepień wśród seniorów, zwłaszcza tych z chorobami współistniejącymi.</li> </ul> <p><b>2. Niska świadomość ryzyka RSV wśród pacjentów i lekarzy</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RSV kojarzony jest głównie z infekcjami u dzieci.</li> <li>• Pacjenci w wieku podeszłym i lekarze POZ często nie zdają sobie sprawy z zagrożeń związanych z RSV dla seniorów (ciężki przebieg, hospitalizacje, zgony).</li> </ul> <p><b>3. Brak swoistej terapii przeciwwirusowej dla dorosłych</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Aktualnie brakuje skutecznych leków przeciwwirusowych specyficznie działających na RSV w populacji dorosłych.</li> <li>• Leczenie ma charakter objawowy (antybiotyki stosowane wtórnie w powikłaniach bakteryjnych, hospitalizacja, leczenie tlenem).</li> </ul> <p><b>4. Ograniczone możliwości profilaktyki biernej</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Istnieją monoklonalne przeciwciała (np. nirsevimab) stosowane u niemowląt, jednak nie są one dostępne ani rekomendowane w profilaktyce RSV u dorosłych.</li> </ul> <p><b>5. Wysokie koszty prewencji dla pacjentów</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Koszt szczepień pokrywany w całości lub częściowo przez pacjenta (nawet przy 50% refundacji) pozostaje istotną barierą finansową, szczególnie dla osób starszych o niskich dochodach.</li> </ul> <p><b>6. Brak zintegrowanych programów profilaktycznych</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak programów profilaktycznych obejmujących szczepienia RSV, podobnych do tych dotyczących grypy lub pneumokoków.</li> </ul> |
| <p><b>Rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogące poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu</b></p> | <p><b>1. Wprowadzenie szczepionki Arexvy na wykaz leków bezpłatnych dla osób 65+</b></p> <p><i>Usunięcie bariery kosztowej (szczepienie bezpłatne lub o bardzo niskim współpłaceniu) znacząco zwiększyłoby poziom wyszczepialności, podobnie jak w przypadku szczepionek przeciw grypie czy COVID-19.</i></p> <p><b>2. Uwzględnienie szczepień RSV w kalendarzu szczepień zalecanych dla dorosłych</b></p> <p><i>Włączenie szczepionki Arexvy do oficjalnych zaleceń Ministerstwa Zdrowia, podobnie jak szczepień przeciw pneumokokom lub grypie, zwiększyłoby świadomość lekarzy i pacjentów oraz zmniejszyło ryzyko pominięcia szczepienia.</i></p> <p><b>3. Finansowanie szczepień RSV w ramach opieki koordynowanej POZ</b></p> <p><i>Możliwość szczepienia pacjentów 65+ podczas wizyty kontrolnej w POZ (np. w ramach programu opieki nad przewlekłymi chorobami) – poprawiłoby dostępność i integrację opieki zdrowotnej.</i></p> <p><b>4. Prowadzenie szeroko zakrojonych kampanii edukacyjnych</b></p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Ekspert                                                                                                                               | Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska<br>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                                                                                                                       | <p>Kampanie skierowane zarówno do pacjentów, jak i lekarzy POZ oraz specjalistów, uświadamiające ryzyko zakażenia RSV, powikłania i korzyści ze szczepienia.</p> <p>5. Monitorowanie i raportowanie zakażeń RSV</p> <p>Rozbudowa systemu zgłaszania przypadków RSV w Polsce, po niedawnym wprowadzeniu obowiązku raportowania (od 2023 r.).</p> <p>Lepsze dane epidemiologiczne pomogłyby podejmować decyzje refundacyjne i organizacyjne na podstawie rzeczywistej skali problemu.</p> <p>6. Zintegrowane programy szczepień dla seniorów (pakiety szczepień)</p> <p>Możliwość łączenia szczepień RSV z innymi szczepieniami (przeciw grypie, pneumokokom, COVID-19) podczas jednej wizyty – zmniejszenie obciążenia pacjenta i systemu.</p> <p>7. Zaangażowanie farmaceutów w realizację szczepień</p> <p>Rozszerzenie uprawnień farmaceutów (podobnie jak w przypadku COVID-19) do podawania szczepionki Arexvy – poprawiłoby dostępność w środowiskach lokalnych.</p>                                                                                                                              |
| Potencjalne problemy związane ze stosowaniem ocenianej technologii                                                                    | <p>Mimo wysokiej skuteczności klinicznej szczepionki Arexvy, kluczowe wyzwania to:</p> <p>Niska świadomość RSV wśród pacjentów i lekarzy,</p> <p>Konieczność integracji szczepień z innymi programami zdrowotnymi dla seniorów,</p> <p>Kwestia refundacji i kosztów własnych pacjenta,</p> <p>Potrzeba jasnych wytycznych dotyczących stosowania obu szczepionek RSV dostępnych na rynku (Arexvy vs Abrysvo)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z refundacją szczepionki w omawianym wskazaniu                                 | <p><b>Największe ryzyka dotyczą:</b></p> <p>Nieprawidłowego kwalifikowania pacjentów (brak spełnienia kryteriów),</p> <p>Powielania szczepień z różnymi preparatami RSV,</p> <p>Braku kontroli dokumentacji medycznej i procedur refundacyjnych.</p> <p><b>Aby zapobiec nadużyciom, rekomenduje się:</b></p> <p>Jasne i precyzyjne kryteria kwalifikacji,</p> <p>System monitoringu (e-recepta, rejestry szczepień, kontrola NFZ),</p> <p>Właściwe szkolenia dla personelu POZ,</p> <p>Regularne audyty i kontrole.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii | <p>Najwięcej korzyści klinicznych ze szczepienia Arexvy odniosą pacjenci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z przewlekłymi chorobami płuc i serca,</li> <li>• z niewydolnością nerek lub wątroby,</li> <li>• po udarze mózgu,</li> <li>• z cukrzycą,</li> <li>• w wieku powyżej 75 lat.</li> </ul> <p>Są to pacjenci o najwyższym ryzyku hospitalizacji, ciężkich powikłań oraz zgonu z powodu zakażenia RSV, dlatego szczepienie w tej grupie ma szczególne znaczenie.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii          | <p>Szczepionka Arexvy jest ogólnie bezpieczna i skuteczna u osób <math>\geq 65</math> lat, jednak subpopulacje, które mogą nie skorzystać w pełni to:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• osoby w stanie terminalnym,</li> <li>• pacjenci z głęboką immunosupresją,</li> <li>• osoby z ciężkimi reakcjami alergicznymi na składniki szczepionki</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Kluczowe przyczyny, dla których we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia                                  | <p>Powinna być finansowana ze środków publicznych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wysokie ryzyko ciężkiego przebiegu choroby i hospitalizacji w populacji docelowej</li> <li>• Poprawa jakości życia pacjentów z wielochorobowością</li> <li>• Udowodniona skuteczność kliniczna szczepionki Arexvy</li> <li>• Doświadczenia z refundacją innych szczepionek (np. grypa, COVID-19)</li> <li>• Rekomendacje krajowe i międzynarodowe</li> <li>• Zniesienie bariery finansowej poprawi poziom wyszczepialności</li> <li>• Ekonomiczne uzasadnienie – oszczędności dla systemu</li> <li>• Zmniejszenie liczby hospitalizacji, leczenia powikłań oraz opieki długoterminowej dla seniorów po ciężkich infekcjach RSV wygeneruje oszczędności przewyższające koszt refundacji szczepionki</li> </ul> <p>Nie powinna być finansowana ze środków publicznych</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Koszt szczepionki – choć jednostkowy koszt szczepionki jest wysoki, potencjalne oszczędności związane z uniknięciem hospitalizacji i leczenia powikłań mogą go zrównoważyć.</li> </ul> |

| Ekspert    | Prof. dr hab. n. med. Ewelina Grywalska<br>Konsultant Wojewódzki w dziedzinie immunologii klinicznej                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|            | <ul style="list-style-type: none"> <li>Ograniczone dane epidemiologiczne RSV w Polsce – obecnie dostępne dane są w fazie gromadzenia, jednak tendencje obserwowane w innych krajach europejskich wskazują na wysoką istotność kliniczną zakażeń RSV w grupie 65+.</li> <li>Potrzeba alokacji środków na inne interwencje – refundacja szczepionki Arexvy wspiera profilaktykę w grupie wysokiego ryzyka, co może zmniejszyć ogólne koszty opieki zdrowotnej i tym samym nie stanowi konkurencji dla innych świadczeń.</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Inne uwagi | <p>Zważywszy na rosnące obciążenie systemu ochrony zdrowia wynikające z chorób układu oddechowego oraz starzejącej się populacji w Polsce, wdrożenie skutecznych strategii prewencyjnych, takich jak szczepienia przeciwko RSV, wydaje się być zasadne. Warto również rozważyć:</p> <p>Konieczność prowadzenia działań edukacyjnych skierowanych do personelu medycznego i pacjentów, zwiększających świadomość ryzyka RSV oraz korzyści ze szczepienia.</p> <p>Monitorowanie rzeczywiste efektywności szczepionki w warunkach krajowych (real-world evidence) po jej ewentualnym wprowadzeniu do refundacji, co umożliwi ocenę jej wpływu na hospitalizacje i powikłania w polskiej populacji.</p> <p>Uwzględnienie współistniejących programów profilaktycznych (np. szczepień przeciw grypie i COVID-19) w celu efektywnej integracji działań prewencyjnych w populacji osób starszych.</p> |

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem 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. (Dz. U. 2025 r. poz. 129), obecnie finansowana ze środków publicznych w Polsce jest:

- szczepionka Abrysvo, we wskazaniu: profilaktyka zakażeń RSV u pacjentów w wieku 60 lat i starszych oraz profilaktyka zakażeń RSV u niemowląt poprzez zaszczepienie matki w okresie ciąży.

Szczepionka jest objęta 50% refundacją w ramach grupy limitowej: 272.0 Szczepionki przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV). Zakres wskazań refundacyjnych obejmuje profilaktykę zakażeń RSV u pacjentów w wieku 60 lat i starszych oraz profilaktykę zakażeń RSV u niemowląt poprzez zaszczepienie matki w okresie ciąży.

**Tabela 14. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu**

| Nazwa, postać i dawka leku                                                | Opak.                                                                      | Kod GTIN       | CZN [PLN] | UCZ [PLN] | CHB [PLN] | CD [PLN] | WLF [PLN] | PO  | WDŚ [PLN] |
|---------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------|----------------|-----------|-----------|-----------|----------|-----------|-----|-----------|
| Abrysvo, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań | 1 fiol. proszku + amp.-strzyk. z rozpuszczalnikiem + adapter fiolki + igła | 05415062116210 | 685,00    | 739,80    | 784,19    | 817,72   | 817,72    | 50% | 408,86    |

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 1515. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

| Komparator                                                                                                                             | Uzasadnienie wnioskodawcy                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     | Ocena wyboru wg analityków Agencji                                 |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------|
| <ul style="list-style-type: none"> <li>Podstawowy:<br/>Brak szczepienia</li> <li>Uzupełniający:<br/>Szczepionka<br/>Abrysvo</li> </ul> | <p>Zgodnie z wytycznymi AOTMiT komparatorem dla ocenianej interwencji w pierwszej kolejności powinna być technologia stanowiąca aktualną praktykę w populacji docelowej w Polsce, która w wyniku pozytywnej decyzji refundacyjnej prawdopodobnie będzie przez nią zastępowana.</p> <p>Na dzień składania wniosku w Polsce w populacji wnioskowanej nie było refundowanych ani powszechnie stosowanych opcji zapobiegania zakażeniom RSV i związanym z nimi chorobom układu oddechowego w populacji osób dorosłych, dlatego podstawowym komparatorem dla ocenianej interwencji jest brak szczepienia ochronnego przeciwko RSV (z podaniem placebo lub bez).</p> <p>Dodatkowo, jako komparator uzupełniający uwzględniono produkt leczniczy Abrysvo, który – podobnie jak szczepionka Arexvy – posiada rejestrację we wskazaniu obejmującym profilaktykę zakażeń RSV u osób w wieku 60 lat i starszych. W momencie składania wniosku Abrysvo nie był jeszcze objęty finansowaniem ze środków publicznych, jednak oba preparaty wykazują zbliżony mechanizm działania i obejmują analogiczny zakres wskazań rejestracyjnych, co uzasadniało traktowanie ich jako alternatyw terapeutycznych. Podejście to okazało się zasadne w świetle niedawnej decyzji refundacyjnej, w wyniku której Abrysvo zostało objęte finansowaniem w populacji objętej wnioskiem.</p> | Wybór komparatora dokonany przez wnioskodawcę uznano za prawidłowy |

Biorąc pod uwagę, iż obecnie szczepionka Abrysvo podlega refundacji, we wskazaniu: „profilaktyka zakażeń RSV u pacjentów w wieku 60 lat”, wybór komparatora uznaje się za zasadny.

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

## 4. Ocena analizy klinicznej

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

### 4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

#### 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Arexvy – szczepionki przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV) w czynnym uodparnianiu dorosłych pacjentów w wieku 60 lat lub starszych, obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

**Tabela 16. Kryteria włączenia i wykluczenia do analizy klinicznej – etap I-III (źródło: AKL wnioskodawcy)**

| Parametr              | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                                               | Uwagi oceniającego |
|-----------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Populacja</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dorośli pacjenci w wieku 60 lat lub starsi<sup>a</sup></li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Dzieci, osoby dorosłe &lt;60. r.ż.</li> </ul>                                                                                               | -                  |
| <b>Interwencja</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Szczepienie ochronne przeciwko RSV z zastosowaniem RSVPreF3 OA (Arexvy) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.</li> <li>Szczepienia ochronne przeciwko RSV z zastosowaniem RSVPreF (Abrysvo) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego. (etap II i III).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          | <ul style="list-style-type: none"> <li>Inna interwencja, w tym szczepienia w schemacie innym niż przewidziane w charakterystyce produktu leczniczego (np. &gt;1 dawka).</li> </ul> | -                  |
| <b>Komparatory</b>    | <ul style="list-style-type: none"> <li>Brak szczepienia ochronnego przeciwko RSV, rozumiany jako brak jakiejkolwiek interwencji lub podanie PLC,</li> <li>Szczepienie ochronne przeciwko RSV z zastosowaniem RSVPreF (Abrysvo) w dawkowaniu zgodnym z charakterystyką produktu leczniczego.</li> <li>Brak komparatora (dla badań RWD).</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           | <ul style="list-style-type: none"> <li>Inny komparator</li> </ul>                                                                                                                  | -                  |
| <b>Punkty końcowe</b> | <p>Analiza skuteczności:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>LRTD o etiologii RSV,</li> <li>Ciężka LRTD o etiologii RSV,</li> <li>LRTD o etiologii RSV, wymagająca interwencji medycznej i/lub hospitalizacji,</li> <li>ARI o etiologii RSV,</li> <li>ARI o etiologii RSV, wymagająca interwencji medycznej i/lub hospitalizacji,</li> <li>Czas trwania epizodu LRTD/ARI,</li> <li>Zgon związany z RSV.</li> </ul> <p>PROs (ang. <i>patient-reported outcomes</i>):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Nasilenie objawów wg FLU-PRO,</li> <li>Jakość życia wg skali SF-12 / EQ-5D,</li> </ul> <p>Analiza bezpieczeństwa:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>AE, AE 3. stopnia, AE związane z interwencją,</li> <li>SAE, SAE związane z interwencją, SAE prowadzące do zgonu,</li> <li>AE/SAE szczegółowe raportowane u <math>\geq 0,5\%</math> pacjentów,</li> <li>AE szczególnego zainteresowania: pIMD, w tym zespół Guillaina-Barrégo.</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Inne punkty końcowe, w tym parametry farmakokinetyczne, farmakodynamiczne, immunogenność.</li> </ul>                                        | -                  |

| Parametr             | Kryteria włączenia                                                                                                                                                                                                                          | Kryteria wykluczenia                                                                                                                                     | Uwagi oceniającego |
|----------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|
| <b>Metodyka</b>      | <ul style="list-style-type: none"> <li>Przeglądy systematyczne</li> <li>Badania RCT (ang. <i>randomized controlled trial</i>), nRCT (ang. <i>non-randomized controlled trial</i>), RWD (etap II)</li> <li>Badania RWD (etap III)</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>Inna metodyka, w tym przeglądy niesystematyczne</li> <li>Opisy pojedynczych przypadków (etap II i III)</li> </ul> | -                  |
| <b>Inne kryteria</b> | -                                                                                                                                                                                                                                           | -                                                                                                                                                        | -                  |

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.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych oraz wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa szczepionki Arexvy w ochronie przed chorobami wywołanymi przez RSV, dokonano przeszukania m.in.: Medline (via PubMed), EMBASE (via Elsevier), The Cochrane Library, rejestry badań klinicznych (clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu) oraz referencji odnalezionych doniesień. Przeszukano również strony regulatorowych raportujące wyniki badań klinicznych (EMA, FDA).

Pełne przeszukanie źródeł informacji medycznych przeprowadzono w dniu: 15.07.2024 r., ostatnie przeszukania aktualizacyjne przeprowadzono w dniu: 22.10.2024 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo dla ocenianej interwencji i populacji docelowej w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

#### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono:

- 2 badania RCT

*Badanie ARESVi-006 wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie 3. fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki RSVPreF3 OA (Arexvy) w zapobieganiu zakażeniom RSV u pacjentów w wieku ≥60 lat.*

*Badanie RENOIR, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepione badanie 3. fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 1 dawki RSVPreF (Abrysvo) w zapobieganiu zakażeniom RSV u pacjentów w wieku ≥60 lat, którego głównym celem była ocena skuteczności RSVPreF względem PLC w zapobieganiu LRTD o potwierdzonej etiologii RSV w pierwszym sezonie RSV.*

- 9 opracowań wtórnych (Ricco 2024, Pang 2024, Zeng 2024, Wroblewski 2024, Boylan 2024, Du 2024, Sheshadri 2024, Wu 2024, Moreira 2024);
- 4 źródła dotyczące danych rzeczywistej praktyki klinicznej odnoszące się do - 7 badań (IVY, VISION, KPSC, VHA, Medicare/ESRD, Hause 2024, Lloyd 2024), w tym 5 analiz skuteczności rzeczywistej oraz 2 ukierunkowanych na ocenę bezpieczeństwa szczepień ochronnych przeciwko RSV. Publikacja pełnotekstowa była dostępna tylko dla jednego z badań – Hause 2024, w przypadku pozostałych, wyniki zostały zawarte w prezentacjach CDC oraz ACIP, w związku z czym raportowanie było niepełne.

*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.

Dodatkowo, w odpowiedzi na pismo ws. wymagań minimalnych, Wnioskodawca uzupełnił analizę kliniczną o wyniki przedstawione w publikacji Domnich 2025 opublikowanej po dacie złożenia wniosku.

W niniejszej analizie ograniczono się do przedstawienia jedynie wyników przeglądów systematycznych, które przedstawiają wyniki odrębnie dla poszczególnych szczepionek, tj. RSVpreF3 OA i RSVpreF (Zeng 2024, Boylan 2024, Ricco 2024, Wroblewski 2024, Du 2024, Sheshadri 2024).

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

##### Badania pierwotne

W tabelach poniżej przedstawiono skrótową charakterystykę RCT uwzględnionych w AKL wnioskodawcy.

**Tabela 17. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy**

| Badanie                                                                                                                                                                                                                                                          | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Arexvy</b>                                                                                                                                                                                                                                                    |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| <b>AReSVi-006 (NCT04886596)</b><br><b>Publikacja główna:</b> Papi 2023;<br><b>Publikacje dodatkowe:</b> Ison 2023, Feldman 2023, Curran 2024;<br><b>Dodatkowe:</b> raport EMA; raport FDA; raport NCT<br><b>Źródło finansowania:</b> GlaxoSmithKline Biologicals | <u>Typ badania:</u><br>Randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepione badanie 3 fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki RSVpreF3 OA stosowanej w dawce pojedynczej lub w dawkach powtarzanych corocznie w porównaniu do PLC w profilaktyce zakażeń RSV w populacji starszych dorosłych.<br><u>Hipoteza:</u><br>superiority<br><u>Analiza danych:</u><br><b>Analiza główna:</b> <i>Modified exposed set</i> - 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<br><b>Dodatkowo:</b> <i>Exposed set</i> - wszyscy pacjenci, którzy otrzymali co najmniej jedną dawkę interwencji<br><i>Per protocol Solicited safety set</i> – kohorta wybrana do szczegółowej oceny bezpieczeństwa bezpośredniego pod<br><u>Interwencja badania:</u><br>RSVpreF3 OA (Arexvy) 120 µg antygeny oraz bazujący na liposomach adjuwant ASO1E zawierający 25 µg pochodnej lipidu A oraz 25 µg QS21). | <u>Kryteria włączenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Wiek ≥60 lat w momencie pierwszego szczepienia, którzy mieszkają w ośrodku opieki długoterminowej lub poza nim;</li> <li>Gotowość pacjenta do przestrzegania protokołu badania, stwierdzona opinią badacza;</li> <li>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.</li> </ul> <u>Kryteria wykluczenia:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>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);</li> <li>Nadwrażliwość na składniki szczepionki lub lateks;</li> <li>Poważna lub niestabilizowana choroba przewlekła;</li> <li>Choroby neurologiczne, demencja lub inne stany ograniczające zdolności poznawcze pacjenta.</li> <li>Nawracające lub niekontrolowane zaburzenia neurologiczne lub drgawki uniemożliwiające spełnienie wymogów protokołu;</li> <li>Istotna choroba podstawowa, która w opinii badacza może uniemożliwić ukończenie badania (np. choroba zagrażająca życiu, która prawdopodobnie ograniczy przeżycie do mniej niż 3 lat);</li> </ul> | <u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>Skuteczność szczepionki (VE) zdefiniowana jako zapobieganie LRTD o etiologii RSV-A i/lub RSV-B (potwierdzone metodą RT-PCR);</li> </ul> <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> <li>LRTD związana z RSV potwierdzona metodą qRT-PCR, oddzielnie dla podtypu A i podtypu B RSV;</li> <li>LRTD związana z RSV-A i/lub RSV-B potwierdzona metodą qRT-PCR, w kategoriach wiekowych;</li> <li>LRTD związana z RSV-A i/lub RSV-B potwierdzona metodą qRT-PCR, w kategoriach według wyjściowych chorób współistniejących;</li> <li>LRTD związana z RSV-A i/lub RSV-B potwierdzona metodą qRT-PCR, według wyjściowego stanu sprawności;</li> <li>Ciężka LRTD związana z RSV-A i/lub RSV-B, potwierdzona metodą qRT-PCR;</li> <li>Ostra infekcja dróg oddechowych (ang. <i>acute respiratory infections</i>; ARI) związana z RSV-A i/lub RSV, potwierdzona metodą qRT-PCR.</li> <li>Przebieg LRTD o etiologii RSV (objawy, długość trwania, stopień ciężkości, konieczność hospitalizacji lub postępowania medycznego);</li> <li>Zgony w trakcie sezonu RSV;</li> </ul> |

| Badanie                          | Metodyka                                                                                                                                                                     | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                 |
|----------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                                  | <p><u>Grupa kontrolna:</u><br/> <b>PLC:</b> roztwór soli fizjologicznej podawany przed 1. oraz 2. sezonem RSV.<br/> <u>Okres obserwacji:</u><br/>           3 sezony RSV</p> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Każdy stan chorobowy, który w ocenie badacza powoduje, że wstrzyknięcie domięśniowe jest niebezpieczne;</li> <li>• 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;</li> <li>• 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;</li> <li>• Wcześniejsze szczepienie szczepionką przeciwko RSV;</li> <li>• Pacjenci obłożnie chorzy;</li> <li>• 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;</li> <li>• Udział jakiegokolwiek personelu badawczego lub osób na jego bezpośrednim utrzymaniu, członków rodziny lub gospodarstwa domowego;</li> <li>• 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.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <b>RSVPreF3 OA:</b> 12 467</li> <li>• <b>PLC:</b> 12 499</li> </ul> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u><br/> <b>RSVPreF3 OA:</b> 372/12 467 (3,0%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AE: 68 (0,5%);</li> <li>• AE inne niż SAE: 5 (0,0%);</li> <li>• Wycofane zgody: 162 (1,3%);</li> <li>• Przeniesienie z obszaru próbnego: 17 (0,1%);</li> <li>• Utrata z FU: 104 (0,8%);</li> <li>• Inne: 16 (0,1%).</li> </ul> <p><b>PLC:</b> 392/12 499 (3,1%):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• AE: 72 (0,6%);</li> <li>• AE inne niż SAE: 6 (0,0%);</li> <li>• Wycofane zgody: 173 (1,4%);</li> <li>• Przeniesienie z obszaru próbnego: 14 (0,1%);</li> <li>• Utrata z FU: 104 (0,8%);</li> <li>• Inne: 23 (0,2%).</li> </ul> | <ul style="list-style-type: none"> <li>• Jakość życia mierzona kwestionariuszami FLU-PRO, PGI-S;</li> <li>• Punkty końcowe raportowane przez pacjentów (PROs);</li> <li>• Immunogenność;</li> <li>• Bezpieczeństwo.</li> </ul> |
| <b>Abryso</b>                    |                                                                                                                                                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                |
| <b>RENOIR 2023</b><br>Walsh 2023 | <p><u>Typ badania:</u><br/>           randomizowane, podwójnie zaślepione, kontrolowane placebo w proporcjach 1:1,</p>                                                       | <p><u>Kryteria włączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• wiek ≥60 lat;</li> <li>• zdrowi uczestnicy lub zdrowi uczestnicy z istniejącą chorobą,</li> </ul>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      | <p><u>Pierwszorzędowe:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zapobieganie chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej</li> </ul>                                                                                    |

| Badanie                                                                                                                                                                   | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              | Populacja                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         | Punkty końcowe                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p><b>Abstrakty konferencyjne, listy:</b> Walsh 2024, Eiras 2024, Fukushima 2023</p> <p><b>Dodatkowe:</b> dane wnioskodawcy</p> <p><b>Źródło finansowania:</b> Pfizer</p> | <p>wieloośrodkowe (240 ośrodków), badanie III fazy, międzynarodowe (7 krajów)</p> <p><u>Hipoteza:</u> superiority</p> <p><u>Analiza danych:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- skuteczność – w populacji określonej jako z ang. <i>evaluable efficacy population</i>*</li> <li>- bezpieczeństwo – ocena wszystkim pacjentów, którzy otrzymali interwencję w ramach badania (z ang. <i>safety population</i>).</li> </ul> <p><u>Interwencja badania:</u></p> <p>Szczepionka RSVpreF (produkt Abrysvo) podawana domięśniowo w 1 dawce.</p> <p><u>Komparator:</u></p> <p>Placebo</p> <p><u>Okres obserwacji:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- pierwszy sezon epidemiczny: 8 lipca 2022 r.,</li> <li>- drugi sezon epidemiczny: 6 listopada 2023 r.</li> <li>- 14 lipca 2022 r. (analiza pośrednia ang. <i>interim analysis</i>)</li> </ul> | <p>zdefiniowaną jako choroba niewymagająca znaczących zmian w leczeniu lub hospitalizacji z powodu pogorszenia się choroby w ciągu 6 tygodni przed włączeniem do badania;</p> <p><u>Kryteria wyłączenia (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• skaza krwotoczna lub stan związany z przedłużonym krwawieniem;</li> <li>• poważna choroba przewlekła, w tym nowotwór złośliwy z przerzutami, schyłkowa niewydolność nerek z dializą lub bez, klinicznie niestabilna choroba serca, lub jakakolwiek inna choroba;</li> <li>• osoba z obniżoną odpornością, ze znanym lub podejrzanym niedoborem odporności;</li> <li>• nieprawidłowe wyniki badań laboratoryjnych;</li> <li>• przyjmowanie przewlekłego leczenia systemowego polegające na leczeniu immunosupresyjnym, w tym lekami cytotoksycznymi, przeciwciałami monoklonalnymi, kortykosteroidami ogólnoustrojowymi lub radioterapią (np. z powodu nowotworu lub choroby autoimmunologicznej, od 60 dni przed zastosowaniem interwencji badawczej lub planowanym przyjęciem w trakcie badania);</li> <li>• historia poważnych działań niepożądanych związanych ze szczepionką i/lub ciężkiej reakcji alergicznej na którykolwiek składnik interwencji;</li> <li>• przyjmowanie produktów krwiopochodnych, osoczipochodnych lub immunoglobulin w okresie 60 dni przed podaniem interwencji w ramach badania;</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p>RSVpreF: 17 215</p> <p>PLC: 17 069</p> <p><u>Utrata pacjentów z badania:</u></p> <p>RSVpreF: 3 942 (22,9%), w tym 869 (50,0%) pacjentów wycofało się po otrzymaniu zastrzyku, 424 (24,4%) pacjentów wycofało zgodę, 332 (19,1%) pacjentów z powodu utraty obserwacji, 52 (3,0%) pacjentów z powodu zgonu, 14 (0,8%) pacjentów z powodu decyzji lekarza, 11 (0,6%) pacjentów z powodu naruszenia protokołu, 10 (0,6%) pacjentów z powodu wystąpienia działań niepożądanych oraz 26 (1,5%) pacjentów z innych powodów.</p> <p>PLC: 3 947 (23,1%), w tym 941 (50,0%) pacjentów wycofało się po otrzymaniu zastrzyku, 507 (26,9%) pacjentów z powodu wycofania zgody, 322 (17,1%) pacjentów z powodu utraty obserwacji, 49 (2,6%) pacjentów z powodu zgonów, 26 (1,4%) pacjentów z powodu decyzji lekarza, 11 (0,6%) pacjentów naruszenia protokołu, 6 (0,3%) pacjentów z powodu zdarzeń niepożądanych oraz 20 (1,1%) pacjentów z innych powodów.</p> | <p>wirusem RSV (LRTI-RSV), z co najmniej dwoma oraz trzema objawami;</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• reakcje miejscowe występujące do 7 dni po podaniu interwencji w ramach badania;</li> <li>• zdarzenia ogólnoustrojowe występujące do 7 dni po podaniu interwencji w ramach badania;</li> <li>• zdarzenia niepożądane występujące w ciągu 1 miesiąca po podaniu interwencji w ramach badania;</li> <li>• odsetek uczestników zgłaszających nowo zdiagnozowany przewlekły stan chorobowy (ang. <i>newly diagnosed chronic medical condition</i>, NDCMC) w trakcie badania;</li> <li>• ciężkie zdarzenia niepożądane zgłaszane w trakcie badania</li> </ul> <p><u>Druugorzędowe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• skuteczność szczepionki w zapobieganiu pierwszemu epizodowi ostrej choroby układu oddechowego związanej z wirusem RS, definiowanego jako co najmniej jeden objaw ostrej choroby układu oddechowego w pierwszym sezonie zakażenia RSV;</li> <li>• średnie miano geometryczne (ang. <i>geometric mean titers</i>, GMT) przeciwciał dla RSV A i RSV B w każdym punkcie czasowym pobierania próbek krwi po szczepieniu i przed szczepieniem;</li> </ul> <p>średni geometryczny wzrost krotności (ang. <i>geometric mean fold rise</i>, GMFR) miana przeciwciał dla RSV A i RSV B w każdym punkcie czasowym pobierania próbek krwi po szczepieniu.</p> |

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

W celu określenia możliwości przeprowadzania porównania pośredniego z dostosowaniem (metoda Buchera) przeprowadzono analizę homogeniczności badań w zakresie metodyki, populacji, punktów końcowych oraz wyników uzyskanych w grupie referencyjnej. Nie zidentyfikowano istotnych różnic tj. o potencjalnym wpływie na wiarygodność porównania. Szczegółowe porównanie zostało przedstawione w rozdziale 4.1.3. AKL wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę ryzyka błędu systematycznego badań RCT przeprowadzono przy użyciu skali Cochrane (RoB2).

Ryzyko popełnienia błędu wynikającego z randomizacji, odstępstw od przypisanych interwencji, kompletności danych, pomiaru punktów końcowych oraz selekcji raportowanych wyników zarówno w badaniu AReSVi-006 oraz RENOIR oceniono jako niskie.

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

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 18. Skrócona ocena ryzyka popełnienia błędu systematycznego w skali Cochrane (RoB2) badań RCT dotyczących szczepień przeciwko RSV włączonych do analizy klinicznej (źródło: AKL wnioskodawcy)**

| Badanie           | Domena 1 | Domena 2 | Domena 3 | Domena 4 | Domena 5 | Podsumowanie |
|-------------------|----------|----------|----------|----------|----------|--------------|
| <b>AReSVi-006</b> | Niskie   | Niskie   | Niskie   | Niskie   | Niskie   | Niskie       |
| <b>RENOIR</b>     | 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.

Wnioskodawca również dokonał oceny jakości przeglądów systematycznych przy wykorzystaniu skali AMSTAR 2. Zgodnie z oceną wnioskodawcy przeglądy Pang 2024, Ricco 2024, Wu 2024 oraz Moreira 2024 charakteryzują się niską pewnością ogólną. Z kolei przeglądy Zeng 2024, Wroblewski 2024, Boylan 2024, Du 2024 oraz Sheshadri 2024 charakteryzują się krytycznie niską pewnością ogólną. Szczegółowa ocena została przedstawiona w aneksie E.4. AKL wnioskodawcy.

#### Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy:

Wnioskodawca nie wskazał ograniczeń dot. jakości badań.

#### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- W badaniu AReSVi-006 wykluczano pacjentów z poważnymi chorobami przewlekłymi i obniżoną odpornością. Niemniej, według kryteriów włączenie do badania mogli zostać włączeni pacjenci z ustabilizowanymi chorobami przewlekłymi takimi jak cukrzyca, nadciśnienie lub choroby kardiologiczne.
- Dodatkowo badanie AReSVi-006 obejmowało niewielki odsetek uczestników w wieku 80 lat i starszych.

#### 4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

##### Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

- Skuteczność wnioskowanej interwencji nie została wykazana u pacjentów w wieku  $\geq 80$  lat.

W podgrupie pacjentów  $\geq 80$  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  $\geq 70$  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  $\geq 80$  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.

##### Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

- Ze względu na brak badań bezpośrednio porównujących szczepionki Arexvy względem szczepionki Abrysvo, wnioskodawca na potrzebę analizy przeprowadził porównanie pośrednie metodą Buchera. Według wnioskodawcy homogeniczność pomiędzy badaniami była wystarczająca, aby móc uznać przeprowadzenie porównania pośredniego za możliwe i zasadne. Niemniej jednak, definicja uwzględnianych w analizie epizodów LRTD różniła się pomiędzy badaniami, co może wpływać na wiarygodność porównania przeprowadzonego przez wnioskodawcę. W badaniu AReSVi-006 LRTD definiowano jako 1. wystąpienie  $\geq 2$  objawów ze strony dolnego układu oddechowego, w tym  $\geq 1$  obiektywny objaw (signs) lub  $\geq 3$  subiektywne objawy (symptoms), o etiologii RSV potwierdzonej testem RT-PCR. W badaniu RENOIR natomiast, jako 2 oddzielne punkty końcowe raportowane 1. wystąpienie ARI z  $\geq 2$  lub  $\geq 3$  objawami zakażenia dolnych dróg oddechowych o etiologii RSV potwierdzonej testem RT-PCR. Dodatkowo porównanie 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.
- Dodatkowo ze względu na brak danych obejmujących trzeci sezon w badaniu RENOIR, nie jest możliwe przeprowadzenie porównania pośredniego pomiędzy szczepionkami w trzecim sezonie RSV.
- Nie odnaleziono badań RWE dot. bezpośrednio skuteczności i bezpieczeństwa jedynie produktu Arexvy.
- Brak jest długoterminowych wyników dotyczących skuteczności szczepionki Arexvy. Dostępne dane dotyczą I, II i III sezonu epidemicznego. Przy czym wyniki dotyczące skuteczności w III sezonie RSV pochodzą z abstraktu Ison 2024 oraz danych przedstawionych przez wnioskodawcę.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

W analizie przedstawiono wyniki dla 3 sezonów epidemicznych RSV raportowano w badaniu AReSVI-006. Data odcięcia dla analizy skuteczności dla 1. sezonu RSV – 11.04.2022 r., dla 2. sezonu RSV – 31.03.2023 r. oraz dla 3. sezonu RSV – 30.04.2024 r. (mediana okresu obserwacji: 30,6 mies.).

Pierwszorzędownym punktem końcowym 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 reakto-genności 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*).

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

#### 4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

##### Porównanie bezpośrednie RSVPreF3 OA vs PLC

###### Zapobieganie LRTD o etiologii RSV

Skuteczność RSVPreF3 OA w zapobieganiu LRTD związanej z RSV u pacjentów starszych dorosłych (w wieku  $\geq 60$  lat) względem PLC wyniosła w pierwszym sezonie RSV 82,6% (96,95%CI: 57,9; 94,1). W tym okresie raportowano 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 RSVPreF3 OA w porównaniu z PLC w drugim sezonie wyniosła 56,1% (97,5%CI: 28,2; 74,4). Z kolei do końca 2. Sezonu RSV (1+2 sezon) odnotowano skuteczność na poziomie 74,5% (95%CI: 60,0; 84,5).

Skuteczność szczepionki RSVpreF3 OA w porównaniu z PLC w trzecim sezonie wyniosła 48,0% (95%CI: 8,7; 72,0), a skuteczność do końca 3. sezonu wyniosła 62,9% (97,5%CI: 46,7; 74,8).

Poziom skuteczności był zależny od podtypu RSV i do końca 3. sezonu odnotowano VE na poziomie 69,8% (97,5%CI: 42,2; 85,7) w przypadku RSV A oraz 58,6% (97,5%CI: 35,9; 74,1) w przypadku RSV B. Do końca 3. sezonu potwierdzono również skuteczność szczepionki RSVPreF3 względem PLC ze względu na wiek w grupach: 60-69 r.ż. (VE = 60,3 (95%CI: 39,5; 74,8)), 70-79 r.ż. (VE = 70,6% (95%CI: 48,4; 84,3)),  $\geq 65$  r.ż. (VE = 82,7% (95%CI: 54,9; 94,8)) oraz  $\geq 70$  r.ż. (VE = 66,0% (95%CI: 44,3; 80,2)). Nie osiągnięto IS dla skuteczności szczepionki w grupie pacjentów w wieku  $\geq 80$  lat.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

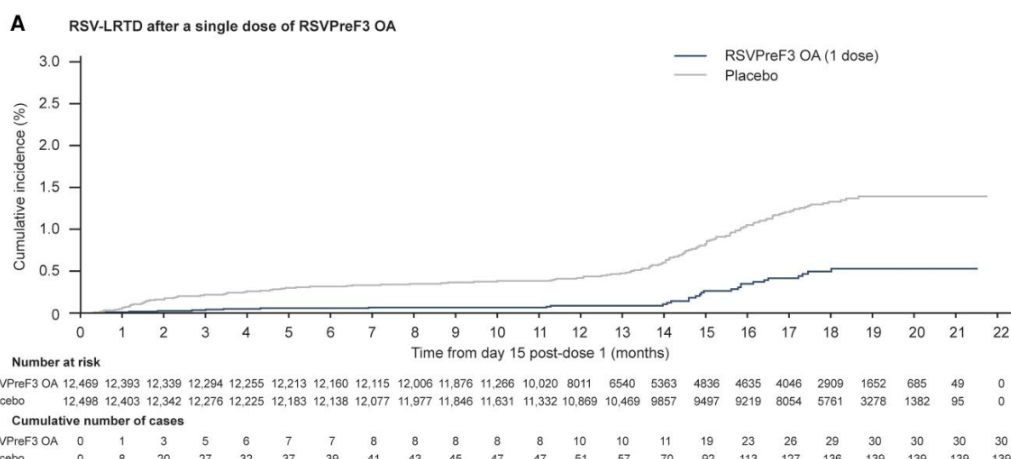
**Tabela 19. Skuteczność RSVPreF3 OA w zapobieganiu 1. epizodowi LRTD o etiologii RSV w porównaniu do PLC raportowana w badaniu AReSVi-066 (źródło: AKL wnioskodawcy)**

| Podgrupa                                                          | FU<br>[sezon<br>RSV] | RSVPreF3 OA     |                 | PLC                          |                 | RSVPreF3 OA vs PLC               |     |
|-------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|------------------------------|-----------------|----------------------------------|-----|
|                                                                   |                      | n/N (%)         | IR <sup>d</sup> | n/N (%)                      | IR <sup>d</sup> | VE % [95%CI] <sup>e</sup>        | NNV |
| Ogółem                                                            | 1                    | 7/12 466 (0,1)  | 1,0             | 40/12 494 (0,3)              | 5,8             | 82,6 [57,9; 94,1] <sup>b,f</sup> | 209 |
|                                                                   | 2                    | Bd              | Bd              | bd                           | bd              | 56,1 [28,2; 74,4] <sup>g</sup>   | bd  |
|                                                                   | 1+2                  | 30/12 469 (0,2) | 2,0             | 139/12 498 (1,1)             | 8,0             | 74,5 [60,0; 84,5]                | 167 |
|                                                                   | 1+2+3                | 48/12 468 (0,4) | 2,4             | 215/12 498 (1,7)             | 7,9             | 62,9 [46,7; 74,8] <sup>g</sup>   | 182 |
| Według podtypu RSV                                                |                      |                 |                 |                              |                 |                                  |     |
| RSV A                                                             | 1                    | 2/12 466 (<0,1) | 0,3             | 13/12 494 <sup>a</sup> (0,1) | 1,9             | 84,6 [32,1; 98,3] <sup>f</sup>   | 625 |
|                                                                   | 1+2                  | 6/12 469 (<0,1) | 0,4             | 48/12 498 (0,4)              | 2,8             | 85,2 [65,4; 94,8]                | 417 |
|                                                                   | 1+2+3                | 14/12 468 (0,1) | 0,7             | 80/12 498 (0,6)              | 2,9             | 69,8 [42,2; 85,7] <sup>g</sup>   | 455 |
| RSV B                                                             | 1                    | 5/12 466 (<0,1) | 0,7             | 26/12 494 <sup>a</sup> (0,2) | 3,8             | 80,9 [49,4; 94,3] <sup>f</sup>   | 323 |
|                                                                   | 1+2                  | 24/12 469 (0,2) | 1,6             | 90/12 498 (0,7)              | 5,2             | 68,5 [50,2; 80,8]                | 278 |
|                                                                   | 1+2+3                | 34/12 468 (0,3) | 1,7             | 135/12 498 (1,1)             | 4,9             | 58,6 [35,9; 74,1]                | 313 |
| 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] <sup>f</sup>   | 223 |
|                                                                   | 1+2                  | 17/6963 (0,1)   | 2,1             | 74/6981 (0,6)                | 7,7             | 72,9 [53,7; 85,0]                | 179 |
|                                                                   | 1+2+3                | 28/6962 (0,4)   | 2,5             | 117/6987 (1,7)               | 7,6             | 60,3 [39,5; 74,8]                | 197 |
| 70-79 r.ż.                                                        | 1                    | 1/4487 (<0,1)   | 0,4             | 16/4487 (0,4)                | 6,5             | 93,8 [60,2; 99,9] <sup>f</sup>   | 164 |
|                                                                   | 1+2                  | 9/4489 (0,1)    | 1,7             | 55/4489 (0,4)                | 8,8             | 80,7 [60,6; 91,6]                | 141 |
|                                                                   | 1+2+3                | 15/4489 (0,3)   | 2,1             | 85/4489 (1,9)                | 8,6             | 70,6 [48,4; 84,3]                | 154 |
| ≥ 65 r.ż.                                                         | 1                    | 5/9258 (0,1)    | 1,0             | 29/9325 (0,3)                | 5,7             | 82,7 [54,9; 94,8]                | 213 |
| ≥ 70 r.ż.                                                         | 1                    | 3/5503 (0,1)    | 1,0             | 19/5515 (0,3)                | 6,3             | 84,4 [46,9; 97,0] <sup>f</sup>   | 189 |
|                                                                   | 1+2                  | 13/5506 (0,1)   | 2,0             | 65/5517 (0,5)                | 8,5             | 76,4 [56,7; 88,1]                | 154 |
|                                                                   | 1+2+3                | 20/5506 (0,4)   | 2,3             | 98/5517 (1,8)                | 8,2             | 66,0 [44,3; 80,2]                | 170 |
| ≥ 80 r.ż.                                                         | 1                    | 2/1016 (0,2)    | 3,6             | 3/1028 (0,3)                 | 5,4             | 33,8 [-477,7; 94,5] <sup>f</sup> | 556 |
|                                                                   | 1+2                  | 4/1017 (<0,1)   | 3,5             | 10/1028 (0,1)                | 7,2             | 52,6 [-64,2; 89,2]               | 271 |
|                                                                   | 1+2+3                | 5/1017 (0,5)    | 3,3             | 13/1028 (1,3)                | 6,0             | 36,2 [-94,0; 82,5]               | 371 |
| Według czynników ryzyka szczególnego zainteresowania <sup>c</sup> |                      |                 |                 |                              |                 |                                  |     |
| Brak chorób współistniejących                                     | 1                    | 6/7529 (0,1)    | 1,5             | 22/7633 (0,3)                | 5,3             | 72,5 [30,0; 90,9] <sup>f</sup>   | 264 |
|                                                                   | 1+2                  | 14/7486 (0,1)   | 1,6             | 67/7579 (0,5)                | 6,4             | 75,0 [55,1; 87,0]                | 209 |
|                                                                   | 1+2+3                | 23/7454 (0,3)   | 1,9             | 99/7547 (1,3)                | 6,0             | 61,5 [38,6; 76,7]                | 244 |
| ≥ 1 czynnik ryzyka szczególnego zainteresowania                   | 1                    | 1/4937 (<0,1)   | 0,4             | 18/4861 (0,4)                | 6,6             | 94,6 [65,9; 99,9] <sup>f</sup>   | 162 |
|                                                                   | 1+2                  | 16/4983 (0,1)   | 2,7             | 72/4919 (0,6)                | 10,6            | 74,5 [55,7; 86,1]                | 127 |
|                                                                   | 1+2+3                | 25/5014 (0,5)   | 3,2             | 116/4951 (2,3)               | 10,8            | 64,7 [45,1; 78,1]                | 132 |
| ≥1 choroba krążeniowo-oddechowa <sup>h</sup>                      | 1                    | 1/2496 (<0,1)   | 0,7             | 12/2421 (0,5)                | 8,9             | 92,1 [46,7; 99,8] <sup>f</sup>   | 122 |
|                                                                   | 1+2                  | 10/2546 (0,1)   | 3,3             | 56/2479 (0,4)                | 16,4            | 80,1 [60,6; 91,0]                | 77  |
|                                                                   | 1+2+3                | 17/2577 (0,7)   | 4,2             | 85/2504 (3,4)                | 15,8            | 68,1 [45,7; 82,3]                | 87  |
| ≥1 choroba endokrynologiczna lub metaboliczna <sup>i</sup>        | 1                    | 0/3200 (0,0)    | 0,0             | 13/3234 (0,4)                | 7,2             | 100 [74,0; 100] <sup>f</sup>     | 139 |
|                                                                   | 1+2                  | 8/3229 (0,1)    | 2,1             | 32/3255 (0,3)                | 7,1             | 70,6 [34,8; 88,3]                | 200 |
|                                                                   | 1+2+3                | 12/3243 (0,4)   | 2,3             | 55/3274 (1,7)                | 7,7             | 63,9 [31,4; 82,5]                | 186 |
| ≥2 czynniki                                                       | 1                    | 1/2504 (<0,1)   | 0,7             | 12/2431 (0,5)                | 8,8             | 92,0 [46,1; 99,8] <sup>f</sup>   | 124 |

| Podgrupa                                         | FU [sezon RSV] | RSVPreF3 OA     |                 | PLC             |                 | RSVPreF3 OA vs PLC        |            |
|--------------------------------------------------|----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------------|------------|
|                                                  |                | n/N (%)         | IR <sup>d</sup> | n/N (%)         | IR <sup>d</sup> | VE % [95%CI] <sup>e</sup> | NNV        |
| ryzyka szczególnego zainteresowania <sup>f</sup> |                |                 |                 |                 |                 |                           |            |
| <b>Zapobieganie 1. epizodowi ciężkiej LRTD</b>   |                |                 |                 |                 |                 |                           |            |
| Ogółem                                           | 1              | 1/12 466 (<0,1) | 0,1             | 17/12 494 (0,1) | 2,5             | <b>94,1 [62,4; 99,9]</b>  | <b>417</b> |
|                                                  | 2              | bd              | bd              | bd              | bd              | <b>64,2 [6,2; 89,2]</b>   | bd         |
|                                                  | 1+2            | 7/12 469 (0,1)  | 0,5             | 48/12 498 (0,4) | 2,8             | <b>82,7 [61,6; 93,4]</b>  | <b>435</b> |
|                                                  | 1+2+3          | 15/12 468 (0,1) | 0,8             | 75/12 498       | 2,7             | <b>67,4 [42,4; 82,7]</b>  | <b>527</b> |

FU – okres obserwacji (ang. follow-up), IR – współczynnik zapadalności (ang. incidence rate), NNV – liczba pacjentów, jaką trzeba zaszczepić w celu uniknięcia zdarzenia (ang. number needed to vaccinate), PLC – placebo.

a) Dla jednego zdarzenia LRTD w grupie PLC podtyp RSV był nieznan. 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 wnioskodawcy. 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 1. Skumulowana zapadalność LRTD o etiologii RSV po podaniu 1 dawki RSVPreF3 OA lub PLC (źródło: Ison 2024, AKL wnioskodawcy)**

### Zapobieganie ARI o etiologii RSV

Skuteczność RSVPreF3 OA w zapobieganiu ARI związanej z RSV u pacjentów starszych dorosłych (w wieku  $\geq 60$  lat) względem PLC wyniosła w pierwszym sezonie RSV 71,7% (95%CI: 56,2; 82,3). W czasie trwania 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). Średni czas trwania epizdów 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), przy czym brak jest informacji dot. istotności statystycznej.

Skuteczność szczepionki RSVPreF3 OA w porównaniu z PLC w drugim sezonie wyniosła 40,6% (95%CI: 19,0; 57,0). Z kolei do końca 2. sezonu RSV (1+2 sezon) odnotowano skuteczność na poziomie 62,1% (95%CI: 52,1; 70,3). Do końca 3. sezonu RSV (1+2+3 sezon) skuteczność szczepionki RSVPreF3 wyniosła 51,1% (95%CI: 40,3; 60,2).

Poziom skuteczności był niezależny od podtypu RSV (do końca 1. sezonu: RSV A: VE = 71,9 (95%CI: 39,7; 88,2), RSV B: VE = 70,6 (95%CI: 49,6; 83,7)).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 20. Skuteczność RSVPreF3 OA w zapobieganiu 1. epizodowi ARI o etiologii RSV w porównaniu do PLC raportowana w badaniu AReSVi-066 (źródło: AKL wnioskodawcy)**

| Podgrupa                                                          | FU [sezon RSV] | RSVPreF3 OA      |                 | PLC                          |                 | RSVPreF3 OA vs PLC             |                  |
|-------------------------------------------------------------------|----------------|------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|--------------------------------|------------------|
|                                                                   |                | n/N (%)          | IR <sup>f</sup> | n/N (%)                      | IR <sup>f</sup> | VE % [95%CI] <sup>e</sup>      | NNV <sup>g</sup> |
| Ogółem                                                            | 1              | 27/12 466 (0,2)  | 3,9             | 95/12 494 (0,8)              | 13,9            | 71,7 [56,2; 82,3]              | 100              |
|                                                                   | 2              | Bd               | bd              | bd                           | bd              | 40,6 [19,0; 57,0] <sup>c</sup> | bd               |
|                                                                   | 1+2            | 94/12 469 (0,8)  | 6,4             | 292/12 498 (2,3)             | 17,0            | 62,1 [52,1; 70,3]              | 95               |
|                                                                   | 1+2+3          | 131/12 468 (1,1) | 6,7             | 428/12 498 (3,4)             | 15,8            | 51,1 [40,3; 60,2]              | 110              |
| Według podtypu RSV                                                |                |                  |                 |                              |                 |                                |                  |
| RSV A                                                             | 1              | 9/12 466 (0,1)   | 1,3             | 32/12 494 <sup>a</sup> (0,3) | 4,7             | 71,9 [39,7; 88,2]              | 295              |
| RSV B                                                             | 1              | 18/12 466 (0,1)  | 2,6             | 61/12 494 <sup>a</sup> (0,5) | 8,9             | 70,6 [49,6; 83,7]              | 159              |
| Według czynników ryzyka szczególnego zainteresowania <sup>c</sup> |                |                  |                 |                              |                 |                                |                  |
| Brak chorób współistniejących                                     | 1              | 19/7529 (0,3)    | 4,6             | 54/7633 (0,7)                | 13,1            | 64,4 [39,0; 80,1]              | 118              |
| ≥ 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               |
| ≥1 choroba krążeniowo-oddechowa <sup>h</sup>                      | 1              | 3/2496 (0,1)     | 2,1             | 24/2421 (1,0)                | 17,8            | 88,1 [60,9; 97,7]              | 64               |
| ≥1 choroba endokrynologiczna lub metaboliczna <sup>i</sup>        | 1              | 6/3200 (0,2)     | 3,3             | 29/3234 (0,9)                | 16,1            | 79,4 [49,4; 93,0]              | 79               |
| ≥2 czynniki ryzyka szczególnego zainteresowania <sup>i</sup>      | 1              | 3/2504 (0,1)     | 2,1             | 24/2431 (1,0)                | 17,7            | 88,0 [60,5; 97,7]              | 65               |

FU – okres obserwacji (ang. follow-up), IR – współczynnik zapadalności (ang. incidence rate), NNV – liczba pacjentów, jaką trzeba zaszczepić w celu uniknięcia zdarzenia (ang. number needed to vaccinate), PLC – placebo, VE – skuteczność szczepionki (ang. vaccine efficacy).

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].

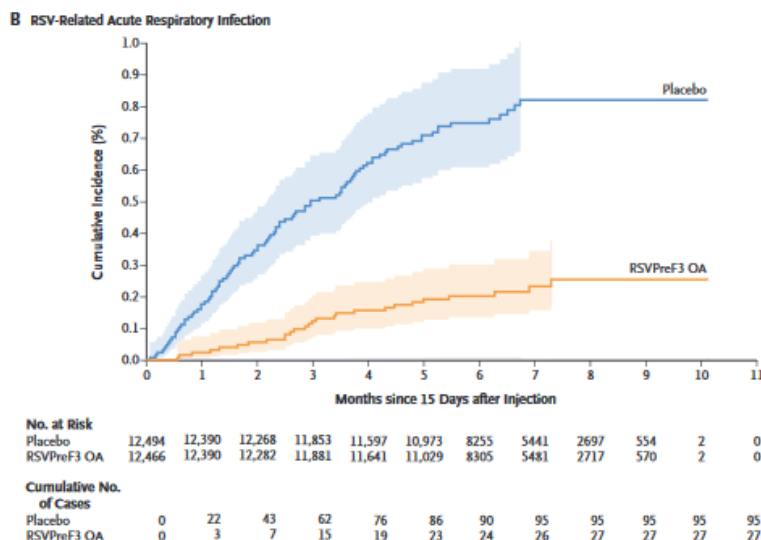
d) Spośród 27 przypadków ARI o etiologii RSV wśród uczestników z czynnikami ryzyka w obszarze układu sercowo-oddechowego, 24 przypadki dotyczyły uczestników z przewlekłą chorobą układu oddechowego lub płuc, natomiast 5 przypadków dotyczyło pacjentów z przewlekłą niewydolnością serca; e) Spośród 35 przypadków 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 wnioskodawcy.

**Tabela 21. Czas trwania ARI o etiologii RSV u pacjentów zaszczepionych RSVPreF3 OA w porównaniu do PLC raportowanym w badaniu AReSVi-066 (źródło: AKL wnioskodawcy)**

| Podgrupa | FU [sezon RSV] | RSVPreF3 OA |              | PLC |              | RSVPreF3 OA vs PLC      |
|----------|----------------|-------------|--------------|-----|--------------|-------------------------|
|          |                | N           | Średnia (SD) | N   | Średnia (SD) | MD [95%CI] <sup>a</sup> |
| Ogółem   | 1              | 27          | 12,8 (bd)    | 95  | 19,0 (bd)    | 6,2 [bd]                |

FU – okres obserwacji (ang. follow-up), MD – średnia różnica (ang. mean difference), SD – odchylenie standardowe (ang. standard deviation).

a) Obliczenia własne wnioskodawcy.



**Rysunek 2. Skumulowana zapadalności ARI o etiologii RSV po podaniu 1 dawki RSVPreF3 OA lub PLC (źródło: Papi 2023, AKL wnioskodawcy)**

#### Zapobieganie 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 IS 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). Skuteczność szczepionki do końca 3. sezonu wyniosła 58,6 (95%CI: 40,2; 72,0).

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). Skuteczność szczepionki do końca 3. sezonu wyniosła 70,2 (95%CI: 50,1; 83,1).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 22. Skuteczność RSVPreF3 OA w zapobieganiu zakażeniom RSV wymagającym interwencji medycznej w porównaniu do PLC raportowana w badaniu AReSVi-006 (źródło: AKL wnioskodawcy)**

| Podgrupa                                                    | FU<br>[sezon<br>RSV] | RSVPreF3 OA      |                 | PLC              |                 | RSVPreF3 OA vs PLC |                  |
|-------------------------------------------------------------|----------------------|------------------|-----------------|------------------|-----------------|--------------------|------------------|
|                                                             |                      | n/N (%)          | IR <sup>a</sup> | n/N (%)          | IR <sup>a</sup> | VE % [95%CI]       | NNV <sup>b</sup> |
| 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              |
|                                                             | 1+2                  | 12/12 469 (<0,1) | 0,8             | 63/12 498 (0,5)  | 3,6             | 73,1 [49,4; 86,9]  | 358              |
|                                                             | 1+2+3                | 18/12 468 (0,1)  | 0,9             | 95/12 498 (0,8)  | 3,5             | 70,2 [50,1; 83,1]  | 385              |
| ≥1 czynnik<br>ryzyka<br>szczególnego<br>zainteresowa<br>nia | 1                    | 1/4937 (<0,1)    | Bd              | 11/4861 (0,2)    | bd              | 91,2 [39,3; 99,8]  | bd               |
|                                                             | 1+2                  | 7/4983 (0,1)     | Bd              | 37/4919 (0,8)    | bd              | 73,5 [39,3; 90,1]  | bd               |
|                                                             | 1+2+3                | 9/5014 (0,2)     | 1,1             | 61/4951 (1,2)    | 5,7             | 77,0 [53,1; 90,0]  | 218              |
| 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              |
|                                                             | 1+2                  | 32/12 469 (0,3)  | 2,2             | 94/12 498 (0,8)  | 5,4             | 52,0 [27,3; 69,1]  | 313              |
|                                                             | 1+2+3                | 38/12 468 (0,3)  | Bd              | 142/12 498 (1,1) | bd              | 58,6 [40,2; 72,0]  | bd               |
| ≥1 czynnik                                                  | 1                    | 2/4937 (<0,1)    | Bd              | 18/4861 (0,4)    | bd              | 89,2 [54,9; 98,8]  | bd               |

| Podgrupa                                                                        | FU<br>[sezon<br>RSV] | RSVPreF3 OA     |                 | PLC             |                 | RSVPreF3 OA vs PLC  |                  |
|---------------------------------------------------------------------------------|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|---------------------|------------------|
|                                                                                 |                      | n/N (%)         | IR <sup>a</sup> | n/N (%)         | IR <sup>a</sup> | VE % [95%CI]        | NNV <sup>b</sup> |
| ryzyka<br>szczególnego<br>zainteresowa<br>nia                                   | 1+2                  | 15/4983 (0,3)   | Bd              | 53/4919 (1,1)   | bd              | 60,4 [28,2; 79,4]   | bd               |
|                                                                                 | 1+2+3                | 17/5014 (0,3)   | Bd              | 83/4951 (1,7)   | bd              | 68,5 [46,2; 82,6]   | bd               |
| 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               |
| 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               |

FU – okres obserwacji (ang. follow-up), IR – współczynnik zapadalności (ang. incidence rate), NNV – liczba pacjentów, jaką trzeba zaszczepić w celu uniknięcia zdarzenia (ang. number needed to vaccinate), PLC – placebo, VE – skuteczność szczepionki (ang. vaccine efficacy).

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

PROs

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

Nie wykazano, aby szczepionka RSVPreF3 OA miała istotnie statystycznie wpływ na ogólny wynik narzędzia FLU-PRO oraz ocenę jakości życia SF-12 i EQ-5D w trakcie trwania epizodu ARI. Jednocześnie jednak odnotowano, iż maksymalne nasilenie objawów z domeny oceny klatki piersiowej osiągało wartości niższe w grupie pacjentów zaszczepionych (mediana IQR = 1,07 (95%CI: 0,29; 2,21)) w porównaniu do pacjentów z grupy PLC (mediana IQR = 1,86 (95%CI: 1,43; 2,50);  $p = 0,0258$ ).

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 5.1.4. AKL wnioskodawcy.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 23.** \* (źródło AKL wnioskodawcy)

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

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 24.** \* (źródło AKL wnioskodawcy)

|  |  |  |  |  |
|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------|
|  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |

**Tabela 25.** (źródło AKL wnioskodawcy)

[illegible]

W wyniku przeprowadzonego przeszukania systematycznego baz informacji medycznej oraz dodatkowych źródeł informacji zidentyfikowano 9 przeglądów systematycznych dot. skuteczności oraz bezpieczeństwa szczepienia ochronnego przeciwko RSV z zastosowaniem RSVPreF3 OA (Arexvy) w ocenianej populacji.

Szczegółową charakterystykę przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 26. Opracowania wtórne - przeglądy systematyczne

| Badania wtórne                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Przegląd systematyczny                                                                                                                                                                                                                                                                                               | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Wyniki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| <b>Zeng 2024</b><br><u>Źródło finansowania:</u><br>National Natural Science Foundation of China, Tianjin Science and Technology Plan Project, Tianjin Health Technology Project, Tianjin Key Medical Discipline Construction Project<br><u>Konflikt interesów:</u><br>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów | <u>Cel:</u><br>Określenie efektywności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko RSV u niemowląt i osób starszych<br><u>Typ publikacji:</u><br>Przegląd systematyczny i metaanaliza<br><u>Typy badań:</u><br>RCT<br><u>Wyszukiwania:</u><br>Pubmed, Embase, Cochrane Library, ClinicalTrials.gov do 01.09.2023 r.                                                                              | W ocenie szczepionek Arexvy i Abrysvo uwzględniono wyniki następujących badań: RSVPref - badanie RENOIR (publikacje Walsh 2023), RSVPreF3 OA - badanie AReSVI-006 (publikacje Papi 2023, Ison 2024).<br><u>Skuteczność szczepionek wśród pacjentów w wieku 60 i starszych</u><br>Skuteczność szczepionki Abrysvo w zapobieganiu ostrej chorobie układu oddechowego związanej z wirusem RS (RSV-ARI) wyniosła 62,1% (95%CI: 38,1; 76,8). Z kolei skuteczność szczepionki Arexvy w tym punkcie końcowym wyniosła 71,5% (95%CI: 56,3; 81,4).<br>Skuteczność Abrysvo i Arexvy w zakresie zapobiegania RSV-LRTI z $\geq 2$ objawami oszacowano na następującym poziomie: Abrysvo VE=66,7%; 95%CI: 34,1; 83,1; Arexvy: VE=82,5%; 95%CI: 60,8; 92,1).<br>W zakresie zapobiegania ciężkiemu RSV-LRTI z $\geq 3$ objawami (ang. severe RSV-LRTD) skuteczność szczepionki Abrysvo oszacowano na poziomie 85,7% (95%CI: 37,1; 96,8). W przypadku szczepionki Arexvy, skuteczność wyniosła 94,1% (95%CI: 55,7; 99,2).<br><u>Bezpieczeństwo szczepionek wśród pacjentów w wieku 60 i starszych</u><br>Nie odnotowano IS różnic w odniesieniu do występowania jakiegokolwiek zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych u pacjentów z grupy RSVpref i grupie placebo (RR=1,05; 95%CI: 0,98; 1,13). W odniesieniu do szczepionki Arexvy, jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane zaobserwowano IS częściej u pacjentów zaszczepionych RSVPreF3 OA względem grupy placebo. Nie raportowano IS różnic w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych.<br><u>Wnioski:</u> Uzyskane wyniki wskazują na potencjalną skuteczność szczepionki przeciwko RSV, bez widocznych niepokojących doniesień w zakresie bezpieczeństwa. Niemniej potrzebne jest przeprowadzenie badań RWE celem potwierdzenia wyników uzyskanych w badaniach klinicznych |
| <b>Boylan 2024</b><br><u>Źródło finansowania:</u><br>Brak<br><u>Konflikt interesów:</u><br>Autorzy zadeklarowali konflikt interesów                                                                                                                                                                                  | <u>Cel:</u><br>Zgromadzenie i zgłoszenie danych dotyczących bezpieczeństwa i skuteczności szczepionek przeciwko RSV u pacjentów z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc (PoCHP).<br><u>Typ publikacji:</u><br>przegląd systematyczny i metaanaliza<br><u>Typy badań:</u><br>RCT<br><u>Wyszukiwania:</u><br>Medline, Embase, International Pharmaceutical Abstracts, ClinicalTrials.gov i FDA) | Zarówno w badaniu 3 fazy dla szczepionki Abrysvo, jak i Arexvy nie oceniano skuteczności szczepionki w subpopulacji pacjentów PoCHP. Pacjenci z przewlekłą obturacyjną chorobą płuc zostali zakwalifikowani w badaniu klinicznym dla Arexvy, jako pacjenci ze stabilnymi chorobami przewlekłymi.<br><u>Wnioski</u><br>Celem uzasadnia skuteczności przeciwko RSV w populacji pacjentów z POCHP konieczne jest przeprowadzenie odrębnych badań klinicznych oraz analiz podgrup pacjentów z POCHP uwzględnionych w ramach istniejących badań.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| <b>Riccò 2024</b><br><u>Źródło finansowania:</u><br>Brak<br><u>Konflikt interesów:</u><br>Autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów                                                                                                                                                                             | <u>Cel:</u><br>Ocena skuteczności szczepienia przeciwko RSV w zapobieganiu chorób dolnych dróg oddechowych (LRTD) u pacjentów w wieku 60 lat i starszych<br><u>Typ publikacji:</u>                                                                                                                                                                                                          | W ocenie szczepionek Abrysvo i Arexvy uwzględniono wyniki następujących badań: RSVPref - badanie Renoir (publikacje Walsh 2023), RSVPreF3 OA - badanie AReSVI-006 (publikacje Papi 2023, Ison 2024).<br><b>Skuteczność szczepionki I sezonie</b><br>Skuteczność szczepionki Abrysvo przeciwko syncytialnemu wirusowi oddechowemu u osób starszych (w wieku $\geq 60$ lat) z ostrą chorobą układu oddechowego wyniosła 62,4% (95%CI: 38,6; 77,0%), z kolei skuteczność szczepionki Arexvy wyniosła 65,9% (95%CI: 49,1; 77,1).(...)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |

| Badania wtórne                                                                                                                                           |                                                                                                                                                                                                                                                                                             |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Przegląd systematyczny                                                                                                                                   | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                                                                    | Wyniki                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|                                                                                                                                                          | <p>przegląd systematyczny i metaanaliza</p> <p><u>Typy badań:</u><br/>RCT</p> <p><u>Wyszukiwania:</u><br/>Pubmed, Embase, Scopus, medRxiv do 31.03.2024 r.</p>                                                                                                                              | <p>W odniesieniu do zapobiegania RSV-LRTI z <math>\geq 3</math> objawami, skuteczność szczepionki Abrysvo wyniosła 85,8% (95%CI: 37,7; 96,8), a szczepionki Arexvy 80,9% (95%CI: 64,6; 89,7).</p> <p><b>Skuteczność w dalszym okresie obserwacji (kontynuacja badań)</b></p> <p>Dane dotyczące RSVpreF obejmowały 6 miesięcy drugiego sezonu. Na podstawie tych danych obliczono skumulowaną skuteczność szczepionki w ciągu dwóch sezonów. W przypadku Abrysvo, skuteczność w zapobieganiu RSV-ARI w ciągu obu sezonów wynosiła 52,45% (95%CI: 38,64; 63,11) i w zapobieganiu RSV-LRTI z <math>\geq 3</math> objawami 84,36% (95%CI: 59,88; 93,91). W przypadku zapobiegania RSV-LRTI z <math>\geq 3</math> objawami autorzy publikacji Riccò 2024 obliczyli przewidywaną skuteczność szczepionki RSVpreF na koniec drugiego sezonu i wynosiła ona 77,8% (95%CI: 51,4; 91,1). Z kolei skumulowana skuteczność Arexvy w ciągu dwóch sezonów w zapobieganiu RSV-ARI wynosiła 67,73% (95%CI: 59,34; 74,39) i w zapobieganiu RSV-LRTI z <math>\geq 3</math> objawami 78,38% (95%CI: 67,93; 85,41).</p> <p><u>Wnioski:</u> uzyskane wyniki wskazują na skuteczność szczepienia przeciwko RSV u starszych pacjentów w zapobieganiu LRTD, szczególnie w poważnych przypadkach z 3 objawami lub więcej. Niemniej, ograniczona moc statystyczna uwzględnionych badań w zakresie oceny hospitalizacji i poważnych powikłań (w tym zgonów), brak pełnych danych i różnice w czasie trwania okresów obserwacji oraz brak spójnych definicji punktów końcowych, wskazują na konieczność lepszego raportowania danych z trwających RCT.</p> |
| <p><b>Wroblewski 2024</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/>Brak</p> <p><u>Konflikt interesów:</u><br/>Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p> | <p><u>Cel:</u><br/>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko RSV u starszych dorosłych</p> <p><u>Typ publikacji:</u><br/>Przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <p><u>Typy badań:</u><br/><u>RCT</u></p> <p><u>Wyszukiwania:</u><br/>PubMed, Embase (do 27.02.2024)</p> | <p><u>Wnioski</u></p> <p>Jak wskazują autorzy przeglądu, RSVpreF3 OA zmniejsza ryzyko rozwoju LRTD związanej z RSV o 82,6% u pacjentów w wieku <math>\geq 60</math> lat. Z kolei skuteczność RSVpreF3 OA w zapobieganiu ciężkiej LRTD związanej z RSV wyniosła 94,1%. Wyniki badania 3. fazy potwierdzają, że pojedyncza 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 <math>\geq 60</math> lat w trakcie jednego sezonu RSV, niezależnie od podtypu RSV powodującego zakażenie, a także niezależnie od chorób współistniejących i stanu kruchości pacjenta.</p> <p>Skuteczność RSVpreF w zapobieganiu LRTD (<math>\geq 2</math> objawy) związanym z RSV wynosi natomiast 67% oraz 85,7% dla LRTD zdefiniowanym jako wystąpienie <math>\geq 3</math> objawów zakażenia.</p> <p>W podsumowaniu autorzy stwierdzają, że szczepionki RSVpreF3 OA i RSVpreF skutecznie zapobiegają LRTD związanej z zakażeniem RSV u osób w wieku <math>\geq 60</math> lat i charakteryzują się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.</p> <p>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.</p>                                                                                                                                                                                                                        |
| <p><b>Du 2024</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/>Brak</p> <p><u>Konflikt interesów:</u><br/>Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p>         | <p><u>Cel:</u><br/>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa szczepionek przeciwko RSV u dorosłych</p> <p><u>Typ publikacji:</u><br/>Przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <p><u>Typy badań:</u><br/>RCT</p> <p><u>Wyszukiwania:</u><br/>PubMed, ClinicalTrials.gov</p>                      | <p><u>Wnioski</u></p> <p>Autorzy przeglądu wskazują, że w przypadku dwóch szczepionek z przedfuzyjnym białkiem F – Arexvy oraz Abrysvo, istnieją silne dowody naukowe potwierdzające ich skuteczność i bezpieczeństwo.</p> <p>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 <math>\geq 3</math> objawów zakażenia wynosi 87% zarówno u osób starszych, a także u osób młodych i w średnim wieku.</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| <p><b>Sheshadri 2024</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u><br/>Brak</p>                                                                                 | <p><u>Cel:</u><br/>Ocena skuteczności i bezpieczeństwa</p>                                                                                                                                                                                                                                  | <p><u>Wnioski</u></p> <p>Autorzy przeglądu wskazują, że szczepionki przeciwko RSV ukierunkowane na przedfuzyjne białko F (RSVpreF i RSVpreF3 OA)</p>                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |

| Badania wtórne                                                                 |                                                                                                                                                                                                                                                       |                                                                                                                                                                                                                                                      |
|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Przegląd systematyczny                                                         | Metodyka                                                                                                                                                                                                                                              | Wyniki                                                                                                                                                                                                                                               |
| <p><u>Konflikt interesów:</u><br/>Autorzy zadeklarowali konflikt interesów</p> | <p>szczepionek przeciwko RSV u pacjentów dorosłych, w tym u osób z chorobami układu oddechowego</p> <p><u>Typ publikacji:</u><br/>Przegląd systematyczny bez metaanalizy</p> <p><u>Typy badań:</u><br/>RCT</p> <p><u>Wyszukiwania:</u><br/>PubMed</p> | <p>można zalecić osobom dorosłym &gt;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.</p> |

ARI – ostra infekcja dróg oddechowych (acute respiratory illness), LRTD – choroba dolnych dróg oddechowych (ang. lower respiratory tract disease), LRTI – Infekcja dolnych dróg oddechowych (ang. lower respiratory tract infection), RR – ryzyko względne (relative risk, risk ratio), VE – skuteczność szczepionki (ang. vaccine efficacy)

### Skuteczność rzeczywista

We wszystkich uwzględnionych badaniach (7 badań) 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.

W analizach danych z RWD (IVY, VISION, VHA, Medicare/ESRD, KPSC, Hause 2024, Lloyd 2024) pochodzących z amerykańskich baz medycznych 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%). 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  $\geq 75$  lub  $\geq 80$  lat. Efekt ochronny szczepień przeciwko RSV obserwowano także w szczególnie narażonych podgrupach pacjentów immunoniekompetentnych oraz ze schyłkową niewydolnością nerek.

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%.

Szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdziale 5.3.1 oraz Aneks A.3 AKL wnioskodawcy.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Porównanie bezpośrednie RSVPreF3 OA vs PLC

Analiza reaktywności 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 AE. Zdarzenia 3. stopnia raportowane były 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. W kohorcie *solicited set* zdarzenia inne niż te przewidziane jako związane z reaktywnością (*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], 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.

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).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 27. Punkty końcowe dot. bezpieczeństwa raportowane w badaniu AReSVi-006 po przyjęciu pierwszej dawki RSVPreF3 OA lub PLC (źródło: AKL wnioskodawcy)**

| Punkt końcowy                                                                    | FU       | RSVPreF3 OA        | PLC                | RSVPreF3 OA vs PLC       |                                   |
|----------------------------------------------------------------------------------|----------|--------------------|--------------------|--------------------------|-----------------------------------|
|                                                                                  |          | n/N (%)            | n/N (%)            | RR [95% CI] <sup>a</sup> | NNH/RD [95% CI] <sup>a</sup>      |
| Analiza w kohorcie <i>solicited set</i> <sup>d</sup>                             |          |                    |                    |                          |                                   |
| 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]                    |
| 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]                 |
| 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]        |
| 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] |
| Analiza w populacji ogółem ( <i>Exposed set</i> )                                |          |                    |                    |                          |                                   |
| AE <sup>c</sup> ogółem                                                           | 30 dni   | 4117/12 467 (33,0) | 2229/12 499 (17,8) | 1,85 [1,77; 1,94]        | NNH = 6 [6; 7]                    |
| AE <sup>c</sup> 3. stopnia                                                       | 30 dni   | 246/12 467 (2,0)   | 158/12 499 (1,3)   | 1,56 [1,28; 1,90]        | NNH = 141 [97; 252]               |
| AE <sup>c</sup> 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]                    |
| AE <sup>c</sup> 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]              |
| 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]        |
| 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]     |
| 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]       |
| 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]       |

| Punkt końcowy                                      | FU       | RSVPreF3 OA            | PLC                    | RSVPreF3 OA vs PLC       |                              |
|----------------------------------------------------|----------|------------------------|------------------------|--------------------------|------------------------------|
|                                                    |          | n/N (%)                | n/N (%)                | RR [95% CI] <sup>a</sup> | NNH/RD [95% CI] <sup>a</sup> |
| 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]  |
| SAE prowadzące do zgonu związane z interwencją/PLC | 1 sezon  | 3 <sup>b</sup> /12 467 | 3 <sup>b</sup> /12 467 | ND                       | ND                           |

a) Obliczenia własne wnioskodawcy.

b) W punkcie odcięcia danych informacje o zgonach były nadal zaślepienie. 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 reaktywnością (*unsolicited*), w tym związane z reaktywnością 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 reaktywnością. Zdarzenia związane z reaktywnością raportowane poza kohortą *solicited set* zareportowane zostały w analizie dla 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).

**Tabela 28. Szczegółowe AE raportowane w badaniu AReSVi-006 po przyjęciu pierwszej dawki RSVPreF3 OA lub PLC w 1. sezonie RSV (źródło: AKL wnioskodawcy)**

| Punkt końcowy                                                                                                            | RSVPreF3 OA        | PLC              | RSVPreF3 OA vs PLC       |                                |
|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------|------------------|--------------------------|--------------------------------|
|                                                                                                                          | n/N (%)            | n/N (%)          | RR [95% CI] <sup>a</sup> | NNH/RD [95% CI] <sup>a</sup>   |
| <b>SAE raportowane u ≥0,5% uczestników, FU = 1 sezon RSV</b>                                                             |                    |                  |                          |                                |
| Zakażenia i infekcje ogółem                                                                                              | 107/12 467 (0,9)   | 115/12 499 (0,9) | 0,93 [0,72; 1,21]        | RD = -0,001 [-0,003; 0,002]    |
| 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]  |
| 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]     |
| 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] |
| 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]   |
| <b>SAE raportowane u ≥0,5% uczestników, FU = 3 sezony RSV</b>                                                            |                    |                  |                          |                                |
| 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]          |
| 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]   |
| <b>AE uznane za związane z interwencją (<i>unsolicited</i><sup>b</sup>) raportowane u ≥0,5% uczestników, FU = 30 dni</b> |                    |                  |                          |                                |
| 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]                 |
| Reakcje w miejscu wstrzyknięcia                                                                                          | 2362/12 467 (18,9) | 267/12 499 (2,1) | 8,87 [7,83; 10,04]       | NNH = 5 [5; 6]                 |
| Ból w miejscu wstrzyknięcia                                                                                              | 1936/12 467 (15,5) | 172/12 499 (1,4) | 11,28 [9,67; 13,16]      | NNH = 7 [6; 7]                 |

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

| Punkt końcowy                                                         | RSVPreF3 OA      | PLC             | RSVPreF3 OA vs PLC       |                                    |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------|-----------------|--------------------------|------------------------------------|
|                                                                       | n/N (%)          | n/N (%)         | RR [95% CI] <sup>a</sup> | NNH/RD [95% CI] <sup>a</sup>       |
| Ból stawów                                                            | 62/12 467 (0,5)  | 21/12 499 (0,2) | <b>2,96 [1,81; 4,85]</b> | <b>NNH = 303 [211; 536]</b>        |
| 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] |
| 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]         |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem                                  | 115/12 467 (0,9) | 55/12 499 (0,4) | <b>2,10 [1,52; 2,89]</b> | <b>NNH = 207 [145; 359]</b>        |
| Nudności i wymioty                                                    | 61/12 467 (0,5)  | 16/12 499 (0,1) | <b>3,82 [2,21; 6,62]</b> | <b>NNH = 276 [200; 447]</b>        |
| Nudności                                                              | 55/12 467 (0,4)  | 15/12 499 (0,1) | <b>3,68 [2,08; 6,50]</b> | <b>NNH = 311 [221; 526]</b>        |

NEC – niezakwalifikowane gdzie indziej (ang. *not elsewhere coded*).

a) Obliczenia własne wnioskodawcy.

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

**Tabela 29. Choroby o możliwym immunologicznym podłożu (pIMD), raportowane w badaniu AReSVi-006 po podaniu RSVPreF3 OA lub PLC (źródło: AKL wnioskodawcy)**

| Punkt końcowy                                                     | RSVPreF3 OA               | PLC                       | RSVPreF3 OA vs PLC    |                                        |
|-------------------------------------------------------------------|---------------------------|---------------------------|-----------------------|----------------------------------------|
|                                                                   | n/N (%)                   | n/N (%)                   | RR [95% CI]           | NNH/RD [95% CI]                        |
| FU = 6 mies.                                                      |                           |                           |                       |                                        |
| <b>pIMD ogółem</b>                                                | 40/12 467 (0,3)           | 34/12 499 (0,3)           | 1,18 [0,75; 1,86]     | RD = 0,0005 [-0,0009; 0,0018]          |
| <b>pIMD związane z interwencją/PLC</b>                            | 7/12 467 (0,1)            | 5/12 499 (<0,1)           | 1,40 [0,45; 4,42]     | RD = 0,0002 [-0,0004; 0,0007]          |
| 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]          |
| 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]         |
| 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]          |
| 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]          |
| 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] |
| 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]          |
| Zaburzenia nerwu czaszkowego twarzowego                           | 4 <sup>a</sup> /12 467    | 4 <sup>a</sup> /12 499    | ND                    | ND                                     |
| Zespół Guillaina-Barrégo                                          | 0/12 467 <sup>b</sup> (0) | 0/12 499 <sup>b</sup> (0) | 1,003 [0,020; 50,522] | RD = 0,0000 [-0,0002; 0,0002]          |
| 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]         |

| Punkt końcowy                                                         | RSVPreF3 OA            | PLC                    | RSVPreF3 OA vs PLC  |                                |
|-----------------------------------------------------------------------|------------------------|------------------------|---------------------|--------------------------------|
|                                                                       | n/N (%)                | n/N (%)                | RR [95% CI]         | NNH/RD [95% CI]                |
| 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] |
| Zaburzenia serca ogółem                                               | 4 <sup>a</sup> /12 467 | 4 <sup>a</sup> /12 499 | ND                  | ND                             |
| Zaburzenia żołądkowo-jelitowe ogółem                                  | 4 <sup>a</sup> /12 467 | 4 <sup>a</sup> /12 499 | ND                  | ND                             |
| 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]  |
| <b>FU = 3 sezony</b>                                                  |                        |                        |                     |                                |
| 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]  |

pMID – choroby o możliwym immunologicznym podłożu (ang. potential immune-mediated disease); NEC – niezakwalifikowane gdzie indziej (ang. *not elsewhere coded*);

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

b) W oparciu o dane przedstawione w raporcie EMA. 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).

Tabela 30.

(źródło: AKL wnioskodawcy)



### Profil bezpieczeństwa – RWD

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.

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%). Analiza zgłoszeń VAERS zgodnie 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.

Szczegółowe informacje przedstawiono w rozdziale 5.3.2 AKL wnioskodawcy.

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

Nie zidentyfikowano dodatkowych informacji na podstawie innych źródeł.

##### 4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

7 stycznia 2025 roku FDA wydała komunikat bezpieczeństwa, w którym poinformowała o konieczności dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia zespołu Guillaina-Barrégo (GBS) do ulotek informacyjnych szczepionek przeciwko wirusowi syncytialnemu oddechowemu (RSV), w tym Arexvy. Decyzja ta opiera się na wynikach badań po wprowadzeniu do obrotu, które sugerują zwiększone ryzyko wystąpienia GBS w ciągu 42 dni po szczepieniu. W przypadku osób, które otrzymały Arexvy, oszacowano dodatkowe 7 przypadków GBS na milion dawek podanych osobom w wieku 65 lat i starszym.

W bazie VigiAcces łącznie zarejestrowano 7448 zdarzeń niepożądanych. Najczęściej raportowano zaburzenie ogólne i stany w miejscu podania (n=3989; 25%), urazy, zatrucia i powikłania związane z procedurami medycznym (n= 2034; 13%), zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej (n=1605; 10%). W grupie pacjentów 65-74 lata zarejestrowano 2061 zdarzeń niepożądanych (29%), a w grupie powyżej 75 r. ż 2169 (23%). Inne zdarzenia niepożądane: Działania niepożądane o charakterze ogólnym i miejscowym (25%), zaburzenia w obrębie układu nerwowego (11%), w tym zespół Guillaina-Barré zarejestrowano u 121 osób (dostęp do danych z 27.04.2025 r.).

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa przeprowadzono dodatkowo analizę zgłoszeń AE do bazy FDA – FAERS (FDA Adverse Event Reporting System). Dotychczas, do bazy zgłoszono łącznie 5 zdarzeń dla produktu leczniczego Arexvy, w tym jedno w grupie wiekowej 65-85 lat.

#### URPL

Na stronie Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz EMA nie odnaleziono żadnych informacji, ani komunikatów bezpieczeństwa dot. stosowania ocenianej interwencji.

#### EMA

Na dzień 29 kwietnia 2025 roku Europejska Agencja Leków (EMA) nie opublikowała żadnych komunikatów dotyczących bezpieczeństwa szczepionki Arexvy.

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

#### ChPL

##### Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

W grupie uczestniczących w badaniu pacjentów w wieku 60 lat i starszych (ponad 12 000 osób dorosłych, które otrzymały jedną dawkę szczepionki Arexvy i ponad 12 000, które otrzymały placebo; okres obserwacji wynoszący około 12 miesięcy), najczęściej zgłaszanymi działaniami niepożądanymi były: ból w miejscu wstrzyknięcia (61%), zmęczenie (34%), ból mięśni (29%), ból głowy (28%) i ból stawów (18%). Zazwyczaj te działania niepożądane miały nasilenie lekkie do umiarkowanego i ustępowały w ciągu kilku dni po szczepieniu. Większość innych działań niepożądanych występowała niezbyt często i była zgłaszana z podobną częstością w obu badanych grupach.

### 4.3. Komentarz Agencji

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Arexvy – szczepionki przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV) w czynnym uodparnianiu dorosłych pacjentów w wieku 60 lat lub starszych, obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka.

#### Badania pierwotne

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych wnioskodawcy włączono 2 RCT – AreSVi-066 oraz RENOIR. Badanie ARESVi-006 to wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepię badanie 3. fazy oceniające skuteczność i bezpieczeństwo szczepionki RSVPreF3 OA (Arexvy) w zapobieganiu zakażeniom RSV u pacjentów w wieku  $\geq 60$  lat względem placebo. Projekt badania przewidywał ocenę skuteczności 2. i 3. dawki preparatu. Okres obserwacji wynosił 3 sezony RSV.

Badanie RENOIR to wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepię badanie 3. fazy, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo 1 dawki RSVPreF (Abrysvo). Głównym punktem końcowym w badaniu była ocena skuteczności RSVPreF względem PLC w zapobieganiu RSV-LRTD w pierwszym sezonie epidemicznym. W ramach badania oceniano także skuteczność interwencji w zapobieganiu ARI o potwierdzonej etiologii RSV oraz hospitalizacji z powodu RSV.

W badaniu ARESVi-006 wykazano skuteczność RSVPreF3 OA w zapobieganiu LRTD związanej z RSV u pacjentów starszych dorosłych (w wieku  $\geq 60$  lat) względem PLC na poziomie 82,6% (95%CI: 57,9; 94,1) w pierwszym sezonie RSV, 56,1% (95%CI: 28,2; 74,4) w drugim sezonie RSV oraz 48,0% (95%CI: 8,7; 72,0) w trzecim sezonie RSV. Z kolei do końca 2. sezonu RSV (1+2 sezon) odnotowano skuteczność na poziomie 74,5% (95%CI: 60,0; 84,5), a do końca 3. sezonu (1+2+3 sezon) 62,9 (95%CI: 46,7; 74,8).

Poziom skuteczności szczepionki Arexvy był zależny od podtypu RSV. Do końca 3. sezonu odnotowano VE na poziomie 69,8% (95%CI: 42,2; 85,7) w przypadku RSV A oraz 58,6% (95%CI: 35,9; 74,1) w przypadku RSV B. Do końca 3. sezonu potwierdzono również skuteczność szczepionki RSVPreF3 względem PLC ze względu na wiek w grupach: 60-69 r.ż. (VE = 60,3 (95%CI: 39,5; 74,8)), 70-79 r.ż. (VE = 70,6% (95%CI: 48,4; 84,3) oraz  $\geq 70$  r.ż. (VE = 66,0% (95%CI: 44,3; 80,2)). Nie osiągnięto IS dla skuteczności szczepionki w grupie pacjentów w wieku  $\geq 80$  lat.

Skuteczność Arexvy w zapobieganiu ARI związanej z RSV u pacjentów starszych dorosłych (w wieku  $\geq 60$  lat) względem PLC wyniosła w pierwszym sezonie RSV 71,7% (95%CI: 56,2; 82,3). W czasie trwania 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). Średni czas trwania epizodów ARI związanych z RSV był krótszy w grupie otrzymującej wnioskowaną technologię niż w grupie kontrolnej (12,8 dnia vs 19,8 dnia; MD = 6,2 dnia), przy czym brak jest informacji dot. istotności statystycznej. Skuteczność szczepionki RSVPreF3 OA w porównaniu z PLC w drugim sezonie wyniosła 40,6% (95%CI: 19,0; 57,0). Z kolei do końca 2. sezonu RSV (1+2 sezon) odnotowano skuteczność na poziomie 62,1% (95%CI: 52,1; 70,3), a do końca 3. sezonu RSV (1+2+3 sezon) 51,1% (95%CI: 40,3; 60,2). Nie wykazano zależności VE od podtypu RSV.

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 IS mniej (n = 8, IR = 1,2 / 1000 osobo-lat) niż w grupie PLC (n = 38, IR = 3,5 / 1000 osobo-lat).

Szczepienie z zastosowaniem RSVPreF3 OA nie wpływa na jakość życia pacjentów (wg skal SF-12 i EQ-5D) oraz średnie nasilenie objawów (wg FLU-PRO) w czasie trwania epizodu ARI wywołanej RSV, natomiast u zaszczepionych pacjentów obserwuje się IS 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.

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.

### Opracowania wtórne

W wyniku przeprowadzonego przeszukania systematycznego baz informacji medycznej oraz dodatkowych źródeł informacji zidentyfikowano 9 przeglądów systematycznych dot. skuteczności oraz bezpieczeństwa szczepienia ochronnego przeciwko RSV z zastosowaniem RSVPreF3 OA (Arexvy) w ocenianej populacji: Zeng 2024, Boylan 2024, Ricco 2024, Pang 2024, Wroblewski 2024, Du 2024, Sheshadri 2024, Wu 2024, Moreira 2024.

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.

### Badania RWD

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  $\geq 80$  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 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.

W dniu 07.01.2025 r. FDA wydała komunikat bezpieczeństwa, w którym poinformowała o konieczności dodania ostrzeżenia o ryzyku wystąpienia zespołu Guillaina-Barrégo (GBS) do ulotek informacyjnych szczepionek przeciwko wirusowi syncytialnemu oddechowemu (RSV), w tym Arexvy.

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

Wnioskodawca wskazuje, że *osobnym przypadkiem jest występowanie zespołu Guillaina-Barrégo (zapalenie nerwów obwodowych), stanowiącego poważne powikłanie szczepień ochronnych w populacji osób starszych.*

*Przeprowadzona analiza wskazuje co prawda na częstsze występowanie tego powikłania u osób, którym podano RSVPreF3 OA, należy jednak podkreślić, że występowanie zespołu Guillaina-Barrégo jest efektem ekstremalnie rzadkim, z zapadalnością na poziomie 3-10 / 1 milion dawek w grupie osób, którym podano RSVPreF3 OA. W związku z tym uwzględnienie występowania omawianego zdarzenia niepożądanego nie będzie miało wpływu na wyniki ilościowe i wnioski z przeprowadzonej analizy.*

W ramach podstawowych ograniczeń należy wskazać brak badań z randomizacją bezpośrednio porównujących Arexvy i Abrysvo we wnioskowanej populacji. Celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa ww. terapii wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera. Niemniej trzeba mieć na uwadze, że tego rodzaju porównania zawsze wiążą się niższą wiarygodnością uzyskanych wyników. Wynika to m.in. z samej metodyki oraz heterogeniczności uwzględnionych prób klinicznych. Dodatkowo należy wskazać na brak możliwości porównania skuteczności szczepionek Arexvy i Abrysvo w 3. sezonie.

Ponadto należy wskazać, na brak długoterminowych wyników dotyczących skuteczności szampionki Arexvy. Dostępne dane dotyczą I., II. i III. sezonu epidemicznego.

## 5. Ocena analizy ekonomicznej

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

### 5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

#### 5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy jest ocena opłacalności produktu leczniczego Arexvy (szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV, ang. respiratory syncytial virus); rekombinowana, z adiuwantem) w czynnym uodpornieniu w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych wywoływanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych.

##### Technika analityczna

W przypadku porównania Arexvy z:

- brakiem profilaktyki analizę przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności,

##### Porównywane interwencje

Interwencją ocenianą jest szczepienie ochronne przeciwko RSV z zastosowaniem RSVPreF3 OA (Arexvy).

Jako komparator obrano:

- brak szczepienia ochronnego przeciwko RSV, rozumiany jako brak jakiejkolwiek interwencji (lub podanie placebo, PLC),
- szczepienie ochronne przeciwko RSV z zastosowaniem RSVPreF (Abrysvo)

##### Perspektywa

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

##### Horyzont czasowy

###### CUA

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (z uwzględnieniem szczegółowego modelowania efektów zdrowotnych przez pierwsze 5 lat).

##### Dyskontowanie

W scenariuszu podstawowym CUA analizy przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5,0% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

##### Model

W analizie CUA wykorzystano model globalny opracowany w programie Microsoft Excel i udostępniony przez wnioskodawcę. Model został adaptowany do warunków polskich poprzez implementację odpowiednich danych i dostosowanie zakresu uwzględnionych obliczeń.

*Model globalny został skonstruowany jako statyczny wielokohortowy model Markowa (static multi-cohort model). Oryginalnie model dzieli całą populację na maksymalnie 7 kohort ze względu na grupy wiekowe (5-letnie dla osób*

w wieku 60-89, tj. 60-64, 65-69, itd. oraz grupę wiekową  $\geq 90$  lat). Na początku model przypisuje liczbę osób ze zdefiniowanej populacji docelowej do poszczególnych kohort wiekowych. W obliczeniach modelu każda kohorta analizowana jest w wybranym, maksymalnie dożywoznym horyzoncie czasowym w kolejnych cyklach o długości jednego miesiąca.

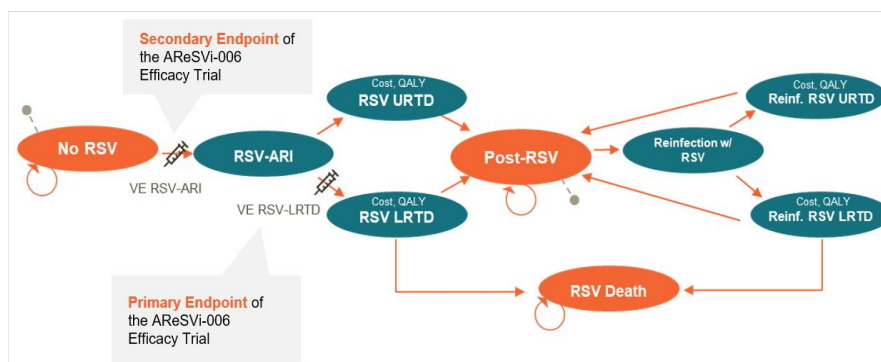
Dla każdej ze strategii, do modelu wszystkie osoby z kohorty wchodzi w stan zdrowia Brak RSV (No RSV). W kolejnych cyklach możliwe jest pozostanie w tym stanie zdrowia oraz w każdym cyklu część osób z kohorty przechodzi do stanu zdrowia RSV-ARI, czyli wystąpienie infekcji dróg oddechowych spowodowane przez RSV. (...) W modelu zachorowania RSV podzielone są na 2 stany, zdefiniowane przez miejsce występowania objawów infekcji dróg oddechowych: RSV LRTD (w przypadku objawów w dolnych drogach oddechowych, ang. lower respiratory tract disease) oraz RSV UR TD (w przypadku objawów w górnych drogach oddechowych, ang. upper respiratory tract disease). Osoby, które wychodzą ze stanów zdrowia RSV UR TD i RSV LRTD przechodzą do stanu po RSV (Post-RSV), który jest tożsamy z zakończeniem infekcji / choroby spowodowanej RSV. W kolejnych cyklach możliwe jest ponowne zachorowanie, co na schemacie zaznaczono jako stany Reinfection of RSV / RSV UR TD / RSV LRTD, a następnie powraca się do stanu Post-RSV.

Ze stanów RSV LRTD oraz reinfection RSV LRTD występuje podwyższone ryzyko zgonu w porównaniu z ryzykiem zgonu w populacji ogólnej, co oznaczono jako przejście do stanu RSV Death. Na podstawie liczba zgonów z tych stanów obliczana jest liczba zgonów spowodowana bezpośrednio z powodu RSV (są to zgony których nie byłoby, gdyby nie wystąpiła choroba) oraz wyznaczone są utracone lata życia oraz QALY. W stanie No RSV oraz Post-RSV ryzyko zgonu jest jak w populacji ogólnej (tablice trwania życia). Ze stanów RSV UR TD oraz reinfection RSV UR TD ryzyko zgonu nie występuje (przez jeden miesięczny cykl), aby nie zawyżać liczby zgonów (i tym samym utraconych lat życia oraz utraconych QALY) spowodowanych bezpośrednio przez RSV.

W modelu dla stanów tymczasowych związanych z wystąpieniem RSV mogą być przypisane zdarzenia związane ze zużyciem zasobów opieki zdrowotnej (wizyty lekarskie, hospitalizacje, itp.), koszty leczenia oraz spadki użyteczności. Dla stanów No RSV oraz post RSV nie występują spadki użyteczności (przypisane są wartości użyteczności, jak dla populacji ogólnej) oraz w stanach tych nie występują zdarzenia związane ze zużyciem zasobów opieki zdrowotnej i nie są generowane koszty. Stan RSV Death jest stanem absorbującym.

Zdarzenia niepożądane związane ze szczepieniem oraz długoterminowe następstwa zakażenia RSV (np. astma) nie zostały uwzględnione w modelu.

Schemat modelu został przedstawiony na poniższym rysunku.



Rysunek 3. Struktura modelu - analiza kosztów-użyteczności (źródło AKL wnioskodawcy)

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Charakterystyka populacji

Populację docelową AE wnioskodawcy stanowią dorośli pacjenci w wieku 60 lat lub starsi.

Liczebność i strukturę demograficzną populacji docelowej określono na podstawie danych „Rocznika demograficznego 2023” (stan ludności na koniec 31.XII.2022 r.), opublikowanego przez GUS. Liczba osób spełniająca kryteria włączenia do populacji docelowej jest równa liczbie osób z populacji ogólnej w wieku 60 lat i więcej. Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 31. Struktura demograficzna populacji docelowej (źródło AE wnioskodawcy)**

| Grupa wiekowa  | Liczba osób z populacji ogólnej | Struktura populacji docelowej |
|----------------|---------------------------------|-------------------------------|
| 60-64 lata     | 2 444 255                       | 24,9%                         |
| 65-69 lat      | 2 513 554                       | 25,7%                         |
| 70-74 lata     | 2 053 284                       | 21,0%                         |
| 75-79 lat      | 1 186 305                       | 12,1%                         |
| 80-84 lata     | 801 434                         | 8,2%                          |
| 85-89 lat      | 524 638                         | 5,4%                          |
| ≥ 90 lat       | 274 240                         | 2,8%                          |
| razem ≥ 60 lat | 9 797 710                       | 100%                          |

**Dane epidemiologiczne**

Zachorowalność RSV w populacji docelowej przyjęto na podstawie danych z międzynarodowego rejestru RESCEU (*REspiratory Syncytial virus Consortium in Europe*), wynoszącą 5,67% w każdej uwzględnionej grupie wiekowej.

W odniesieniu do sezonowości RSV również nie odnaleziono polskich danych dot. rozkładu zakażeń RSV w populacji dorosłych. Z tego względu rozkład częstości zakażeń RSV w Polsce w podziale na miesiące kalendarzowe przyjęto na podstawie danych uzyskanych z publikacji Rząd 2022, w której analizowano 57 552 hospitalizacji z powodu RSV mających miejsce pomiędzy 2010 a 2020 rokiem u dzieci poniżej 5. roku życia w Polsce.

Przyjęto, że dane dla sezonowości RSV oraz objawów RSV (LRTD / UTRI) są takie same bez względu na wiek pacjenta z populacji docelowej.

Wartości uwzględnione w modelu przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 32. Dane epidemiologiczne (zachorowalność, odsetek RSV LRTD) wśród RSV dotyczące RSV uwzględnione w modelu (źródło: AE wnioskodawcy)**

| Kategoria                         | Wartość | Źródło                |
|-----------------------------------|---------|-----------------------|
| <b>Zachorowalność RSV</b>         | 5,67%   | RESCEU (Korsten 2021) |
| <b>Odsetek RSV LRTD wśród RSV</b> | 50,2%   | Badanie AReSVI-006    |

**Tabela 33. Dane epidemiologiczne (sezonowość) wśród RSV dotyczące RSV uwzględnione w modelu (źródło: AE wnioskodawcy)**

| Miesiąc | Analiza podstawowa | Analiza wrażliwości | Miesiąc | Analiza podstawowa | Analiza wrażliwości |
|---------|--------------------|---------------------|---------|--------------------|---------------------|
| I       | 13 325             | 23,2%               | VII     | 190                | 0,3%                |
| II      | 18 023             | 31,3%               | VIII    | 63                 | 0,1%                |
| III     | 13 262             | 23,0%               | IX      | 253                | 0,4%                |
| IV      | 4 632              | 8,0%                | X       | 380                | 0,7%                |
| V       | 1 332              | 2,3%                | XI      | 952                | 1,7%                |
| VI      | 444                | 0,8%                | XII     | 4 696              | 8,2%                |

Szczegółowy opis założeń dot. przebiegu RSV uwzględnionych w modelu wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 3.2. AE wnioskodawcy (wersja 1.5)

**Wykorzystanie zasobów opieki zdrowotnej**

W AE wnioskodawcy przyjęto, że korzystanie z zasobów opieki zdrowotnej dotyczy wyłącznie RSV LRTD, zaś w przypadku RSV URTD chorzy nie korzystają z profesjonalnej opieki medycznej, a jedyną konsekwencją zachorowania jest spadek użyteczności stanu zdrowia w czasie trwania choroby.

W model uwzględniono wykorzystanie następujących zasobów: wizyty POZ, hospitalizacje na oddziale oraz hospitalizacje na OAiIT. *Korzystanie z zasobów opieki zdrowotnej w przebiegu RSV określono w następujący sposób:*

- w pierwszej kolejności przyjęto, że chorzy korzystają z opieki POZ,
- część chorych spośród korzystających z opieki POZ jest hospitalizowanych na oddziale szpitalnym,
- część chorych spośród hospitalizowanych na oddziale szpitalnym będzie dodatkowo hospitalizowanych na OAiIT.

W poniższej tabeli przedstawiono podsumowanie podstawowych danych dot. odsetków pacjentów, którzy będą korzystać z zasobów opieki zdrowotnej z powodu RSV w populacji docelowej.

**Tabela 34. Korzystanie z zasobów opieki zdrowotnej – dane podstawowe przyjęte w analizie wnioskodawcy**

| Grupa wiekowa | Korzystających z opieki POZ z powodu LRTD RSV | Odsetek chorych hospitalizowanych z powodu LRTD RSV | Hospitalizacje w przebiegu RSV wymagające pobytu na OAiIT |
|---------------|-----------------------------------------------|-----------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------|
| 60-64         | 60,8%                                         | 2,21%                                               | 19,1%                                                     |
| 65-69         |                                               | 6,62%                                               |                                                           |
| 70-74         |                                               | 6,62%                                               |                                                           |
| 75-79         |                                               | 11,19%                                              |                                                           |
| 80-84         |                                               | 11,19%                                              |                                                           |
| 85-89         |                                               | 11,19%                                              |                                                           |
| ≥ 90          |                                               | 11,19%                                              |                                                           |
| Źródło        | RESCEU (Korsten 2021)                         | Belongia 2018                                       | Dane literaturowe                                         |

Szczegółowy opis założeń dot. przebiegu RSV uwzględnionych w modelu wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 3.2.4 AE wnioskodawcy (wersja 1.5).

### Skuteczność kliniczna/parametry kliniczne

#### CUA

Parametry kliniczne i skuteczność szczepionki Arexvy zaczerpnięto z badania AReSVi-006. W modelu uwzględniono skuteczność interwencji ocenianej dla następujących punktów końcowych: zapobieganie zakażeniom RSV ARI oraz zapobieganie zakażeniom RSV LRTD. Ponadto założono stopniowy zanik efektu zdrowotnego dla obu tych punktów końcowych. Na podstawie danych dla tych dwóch punktów końcowych w modelu obliczana jest również skuteczność dla punktu końcowego zapobieganie zakażeń RSV URTD (zachorowania RSV ARI zawierają przypadki RSV LRTD oraz RSV URTD).

### Śmiertelność związana z RSV

Ryzyko zgonu w stanie LRTD RSV w poszczególnych grupach wiekowych obliczono wykorzystując dane dot. ryzyka zgonu w trakcie hospitalizacji raportowane w rejestrze duńskim i niemieckim skompilowane z danymi o odsetku chorych hospitalizowanych z powodu LRTD RSV.

Wartości uwzględnione w modelu wnioskodawcy zestawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 35. Ryzyko zgonu ze stanu LRTD RSV – dane w analizie (źródło: AE wnioskodawcy)**

| Grupa wiekowa | Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji w przebiegu RSV | Ryzyko hospitalizacji z powodu LRTD RSV | Ryzyko zgonu ze stanu LRTD RSV |
|---------------|-------------------------------------------------------|-----------------------------------------|--------------------------------|
| 60-64         | 4,28%                                                 | 2,21%                                   | 0,09%                          |
| 65-69         | 5,93%                                                 | 6,62%                                   | 0,39%                          |
| 70-74         | 5,93%                                                 | 6,62%                                   | 0,39%                          |
| 75-79         | 10,18%                                                | 11,19%                                  | 1,14%                          |
| 80-84         | 14,28%                                                | 11,19%                                  | 1,60%                          |
| 85-89         | 15,33%                                                | 11,19%                                  | 1,71%                          |
| ≥ 90          | 15,33%                                                | 11,19%                                  | 1,71%                          |
| Źródło        | Zagraniczne bazy danych                               | Belongia 2018                           | Obliczenia własne              |

Szczegółowy opis założeń dot. śmiertelności uwzględnionych w modelu wnioskodawcy przedstawiono w rozdz. 3.3. AE wnioskodawcy (wersja 1.5)

### Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszt szczepionek,
- koszt leczenia powikłań RSV;
- koszt hospitalizacji na oddziale szpitalnym z powodu LRTD RSV;
- koszt pobytu na OAiIT z powodu LRTD RSV.

Koszty leczenia powikłań RSV uwzględniono wyłącznie w analizie CUA.

### Koszty szczepionki i szczepienia

- Koszt interwencji – szczepionka Arexvy

Proponowaną cenę zbytu netto szczepionki Arexvy wraz z ceną detaliczną oraz hurtową zawarto w tabeli poniżej.

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

**Tabela 36. Koszty szczepionki Arexvy**

| Nazwa leku, opakowanie | CZN [PLN] | CHB [PLN] | CD [PLN] | WLF [PLN] | Odpłatność | Dopłata pacjenta | Koszt NFZ [PLN] |
|------------------------|-----------|-----------|----------|-----------|------------|------------------|-----------------|
|                        |           |           |          |           |            |                  |                 |

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

- Koszt komparatora – szczepionka Abrysvo

Od 1 kwietnia 2025 r. szczepionka Abrysvo jest finansowana ze środków publicznych w ramach wykazu otwartego w grupie limitowej 272.0 – szczepionki przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV).

Dla wskazania profilaktyka zakażeń RSV u pacjentów w wieku 60 lat i starszych szczepionka jest finansowana przy 50% odpłatności pacjenta (osoby w wieku 60-65 lata) lub jej koszt jest w całości ponoszony przez płatnika publicznego dla osób w wieku 65 lat i więcej, ponieważ produkt leczniczy widnieje również na liście 65+.

**Tabela 37. Koszt szczepionki Abrysvo (komparator)**

| Nazwa leku, opakowanie                                                              | CZN [PLN] | CHB [PLN] | CD [PLN] | WLF [PLN] | Odpłatność            | Dopłata pacjenta                 | Koszt NFZ [PLN]              |
|-------------------------------------------------------------------------------------|-----------|-----------|----------|-----------|-----------------------|----------------------------------|------------------------------|
| Abrysvo; 1 fiol. proszku + amp.-strzyk. z rozpuszczalnikiem + adapter fiolki + igła | 685,00    | 784,19    | 817,72   | 817,72    | 50% / 0% <sup>a</sup> | 408,86 zł / 0,00 zł <sup>a</sup> | 408,86 / 817,72 <sup>a</sup> |

Profilaktyka zakażeń RSV u pacjentów w wieku 60 lat i starszych | U osób powyżej 65 roku życia we wszystkich wskazaniach objętych refundacją

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

#### Koszty powikłań RSV

- Koszt hospitalizacji

Średni koszt hospitalizacji w przebiegu choroby spowodowanej RSV wyznaczono w oparciu wycenę następujących grup JGP:

- D18 Zapalenie płuc nietypowe,
- D45 Leczenie niewydolności oddychania przy zastosowaniu nieinwazyjnej wentylacji mechanicznej (NWM) > 17 r.ż.,
- D46 POChP i inne obturacyjne choroby układu oddechowego,
- D48 Zapalenie płuc oraz

Oszacowany średni koszt hospitalizacji na oddziale szpitalnym wyniósł 5 428,99 zł. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 38. Koszt hospitalizacji na oddziale szpitalnym przyjęty w modelu (źródło AE wnioskodawcy)**

| Kod grupy JGP | Liczba hosp. rozliczonych u pacjentów >60 r.ż. w roku 2023 | Wartość punktowa | Cena punktu          | Koszt hospitalizacji |
|---------------|------------------------------------------------------------|------------------|----------------------|----------------------|
| D18           | 15 446                                                     | 4 252            | 1,76 zł <sup>a</sup> | 7 483,52 zł          |
| D45           | 2 447                                                      | 13 083           |                      | 23 026,08 zł         |
| D46           | 18 113                                                     | 2 306            |                      | 4 058,56 zł          |
| D48           | 16 486                                                     | 1 602            |                      | 2 819,52 zł          |
| D52           | 15 822                                                     | 2 835            |                      | 4 989,60 zł          |
| Średni koszt  |                                                            |                  |                      | 5 428,99 zł          |

- Koszt pobytu na OAiIT (Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii)

Wycena pobytu na OAiIT zależy od osiąganego przez pacjentów wyniku w skali TISS-28, w przypadku dorosłych osób możliwe jest osiągnięcie wyniku w zakresie od 19 do 77 punktów (59 możliwych ocen) i wycena punktowa, zgodnie z Zarządzeniem Nr 37/2024/DSOZ mieści się w zakresie od 850,68 do 4 380,48 pkt za osobodzień pobytu (...).

Nie zidentyfikowano danych, które pozwalałyby na określenie rozkładu punktacji TISS-28, u dorosłych pacjentów przebywających na oddziale z powodu RSV. W związku z tym koszt osobodnia pobytu na OAiIT wyznaczono jako średni koszt osobodni możliwych do rozliczenia na OAiIT. Wycenę punktową określono na podstawie danych z

Informatora o Umowach NFZ [53] dla umów zawartych na realizację świadczeń z zakresu ‘Anestezjologia i Intensywna Terapija – hospitalizacja (kod: 03.4260.040.02)’ w drugiej połowie 2024 r

Ponadto, przyjęto, że średni czas pobytu na OAiT wynosi 7 dni (6 osobodni).

Podsumowanie kosztów pobytu dorosłych pacjentów na OAiT w przebiegu choroby spowodowanej RSV przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 39. Koszt całego pobytu na OAiT – dane w obliczeniach (źródło AE wnioskodawcy)

| Wariant           | Wynik w skali TISS-28 | Wartość punktowa osobodnia | Cena punktu          | Koszt osobodnia pobytu [zł] | Średni czas pobytu | Średni czas pobytu – liczba osobodni | Łączny koszt [zł] |
|-------------------|-----------------------|----------------------------|----------------------|-----------------------------|--------------------|--------------------------------------|-------------------|
| Średnia wycena    | od 19 do 77 punktów   | 3 234,11                   | 1,76 zł <sup>b</sup> | 5 707,67                    | 7 dni              | 6 osobodni                           | 34 246            |
| Minimalna wycena  | 19 punktów            | 850,68                     |                      | 1 501,31                    |                    |                                      | 9 008             |
| Maksymalna wycena | 50-77 punktów         | 4 380,48                   |                      | 7 730,82                    |                    |                                      | 46 385            |

a) średnia wycena dla 59 produktów; b) zgodnie danymi o zawartych umowach (na dzień 10.09.2024) zawarto umowy na łączną kwotę 17 935 842,56 zł na realizację 10 162 908,47 produktów

Użyteczności stanów zdrowia

W modelu wnioskodawcy uwzględniono spadek użyteczności dla stanów zdrowia związanych z RSV, osobno dla RSV LRTD i osobno dla RSV URTD. W związku z tym, że obliczenia analizy prowadzone są w dożywotnim horyzoncie czasowym, uwzględnione jest również QALY utracone z powodu przedwczesnych zgonów z powodu RSV dla osób z populacji docelowej.

W celu określenia wartości spadków użyteczności dla stanów związanych z RSV wykorzystano wyniki przeprowadzonego przeglądu systematycznego. Do oszacowania utraconych QALY wykorzystano polskie dane dotyczące użyteczności w populacji ogólnej (publikacja Golicki 2021).

W tabeli poniżej przedstawiono dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia uwzględnione w modelu wnioskodawcy w populacji docelowej niniejszej analizy.

Tabela 40. Użyteczności stanów zdrowia – dane podstawowe (źródło: AE wnioskodawcy)

| Grupa wiekowa | Użyteczność populacji ogólnej <sup>a</sup> | Spadek użyteczności z powodu LRTD RSV | Spadek użyteczności z powodu URTD RSV |
|---------------|--------------------------------------------|---------------------------------------|---------------------------------------|
| 60-64         | 0,90                                       | 0,00583                               | 0,01250                               |
| 65-69         | 0,86                                       |                                       |                                       |
| 70-74         | 0,86                                       |                                       |                                       |
| 75-79         | 0,76                                       |                                       |                                       |
| 80-84         | 0,76                                       |                                       |                                       |
| 85-89         | 0,76                                       |                                       |                                       |
| ≥ 90          | 0,76                                       |                                       |                                       |
| Źródło        | Golicki 2021                               | Mao 2022                              |                                       |

a) do obliczenia utraconych QALY z powodu zgonów z powodu RSV

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

#### Arexvy vs brak szczepienia – CUA

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy zastosowanie szczepionki Arexvy vs braku szczepienia jest [REDACTED]. Oszacowana wartość parametru ICUR w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) wyniosła 123 864 PLN/QALY i 261 670 PLN/QALY z perspektywy wspólnej.

Oszacowana wartości ICUR w perspektywie NFZ znajduje się poniżej progu opłacalności<sup>3</sup>, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Wartość ICUR dla porównania przeprowadzonego w perspektywie wspólnej jest wyższa od obowiązującego progu opłacalności.

Szczegóły przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 41. Wyniki oceny ekonomicznej – analiza CUA (źródło: AE wnioskodawcy)**

| Parametr                   | Arexvy          | Brak szczepienia | Arexvy              | Brak szczepienia |
|----------------------------|-----------------|------------------|---------------------|------------------|
|                            | Perspektywa NFZ |                  | Perspektywa wspólna |                  |
| Perspektywa NFZ            |                 |                  |                     |                  |
| Koszt całkowity [PLN]      | 1 000 000       | 1 000 000        | 1 000 000           | 1 000 000        |
| Koszt inkrementalny [PLN]  | 1 000 000       |                  | 1 000 000           |                  |
| Utrata QALY z powodu RSV   | 0,000 000       | 0,000 000        | 0,000 000           | 0,000 000        |
| Efekt inkrementalny [QALY] | 0,000 000       |                  | 0,000 000           |                  |
| ICUR [PLN/QALY]            | 123 864         |                  | 261 670             |                  |

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

| [REDACTED] | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |
|------------|------------|------------|------------|------------|
|            | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] | [REDACTED] |
| [REDACTED] | [REDACTED] |            | [REDACTED] |            |

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

#### Arexvy vs brak szczepienia

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

<sup>3</sup> 217 641 zł/QALY

### **Arexvy vs Abrysvo**

W związku z brakiem odnalezienia badań randomizowanych porównujących wnioskowaną technologię oraz refundowany komparator (tj. produkt Abrysvo) zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Z uwagi na to, iż analiza ekonomiczna dot. porównania szczepionek Abrysvo i Arexvy została przeprowadzona

### **5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości**

**W ramach uzupełnień AE dot. zaktualizowanego wskazania refundacyjnego nie uwzględniono wyników analizy wrażliwości.** W związku z tym, poniżej przedstawiono oszacowania analityków Agencji przeprowadzone przy użyciu modelu wnioskodawcy.

Poniżej przedstawiono jednokierunkową deterministyczną analizę wrażliwości, w ramach której testowano alternatywne wartości parametrów przeprowadzonej analizy kosztów-użyteczności:

- stóp dyskontowych,
- charakterystyki populacji docelowej,
- przebiegu RSV (zachorowalność, sezonowość, występowanie objawów),
- zużycia zasobów opieki zdrowotnej z powodu RSV,
- ryzyka zgonu z powodu RSV,
- skuteczności szczepionki Arexvy,
- strategii prowadzenia szczepień (miesiąc podania),
- użyteczności stanów zdrowia,
- kosztów leczenia powikłań RSV (hospitalizacje, OAiT).

Szczegółowy opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6. AE wnioskodawcy.

### **Wariant dodatkowy**

W AE wnioskodawcy przedstawiono natomiast wyniki podstawowe analizy ekonomicznej przy założeniu, że szczepionka Arexvy zostanie włączona na listę 65+. Uzyskane wyniki przedstawiają poniższe tabele.

Tabela 43. [redacted] (źródło: AE wnioskodawcy)

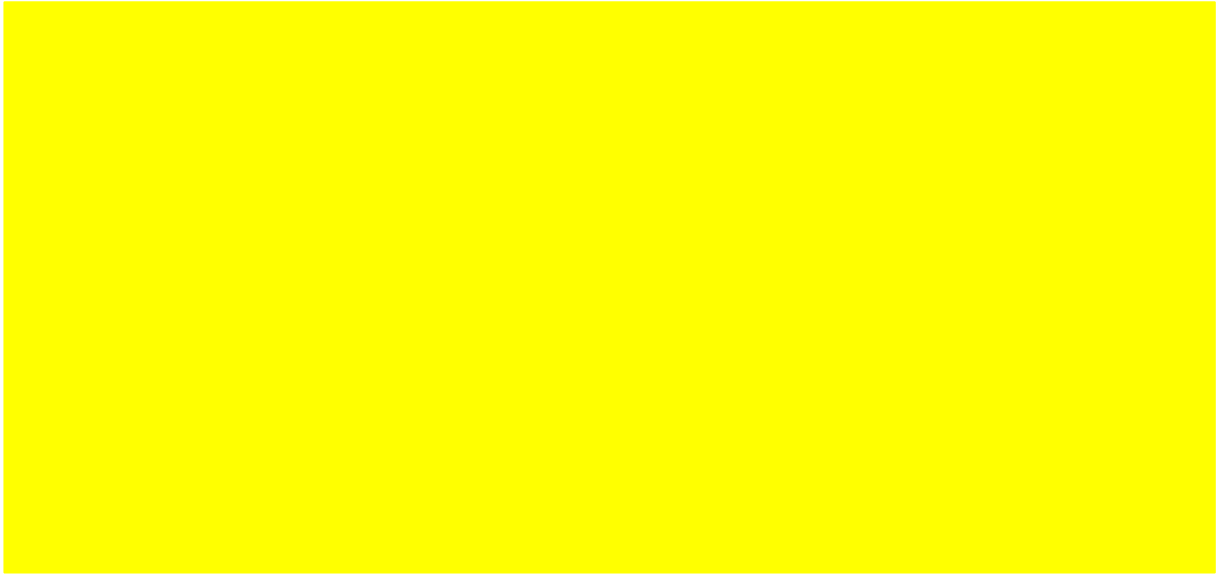
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|------------|------------|------------|
|            | [redacted] |            |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Tabela 44. [redacted] (źródło AE: wnioskodawcy)

| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
|------------|------------|------------|------------|
| [redacted] |            |            |            |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |
| [redacted] |            |            |            |
| [redacted] | [redacted] | [redacted] | [redacted] |

Analiza probabilistyczna

[redacted] Uzyskane wyniki przedstawiono na wykresie poniżej.



Rysunek 4. [redacted]

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 45. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

| Parametr                                                                           | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego |
|------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|------------------------|
| Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)? | TAK                        | -                      |

| Parametr                                                                                                                           | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?                                                                               | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?                                                                             | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?                                                                    | TAK                        | W AE wnioskodawcy jako komparatory dla szczepionki Arexvy przyjęto brak szczepienia oraz aktualnie refundowaną w Polsce szczepionkę Abrysvo. Dodatkowy komentarz dot. komparatorów zawarto w rodz. 3.6 niniejszej AWA.                                                                                                                                                                            |
| Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?                                                                | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?                                                    | TAK                        | W analizach przedstawiono oszacowania z perspektywy płatnika publicznego i z perspektywy wspólnej. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu refundacją szczepionki Arexvy będzie dostępna dla pacjentów w aptece na receptę przy [REDAKTOWANO]. Dodatkowo przedstawiono wariant uwzględniający zamieszczenie produktu Arexvy na wykazie 65+ (bezpłatny dostęp dla pacjenta w wieku 65+). |
| Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny? | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?                                                                                            | ?                          | Analizę przeprowadzono w dożywnym horyzoncie czasowym (do maksymalnej długości życia 99 lat). Komentarz w rozdz. 5.3.1.                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?      | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?                                                                          | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                 |
| Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?                                           | ?                          | Nie dokonano aktualizacji przeglądu analiz ekonomicznych oraz badań dot. użyteczności pod kątem nowej, rozszerzonej populacji.                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?                                                                         | TAK//?                     | W modelu ekonomicznym uwzględnione zostały użyteczności dla populacji generalnej oraz zmniejszenie użyteczności spowodowane koniecznością leczenia zakażeń RSV. Komentarz w rozdz. 5.3.1.                                                                                                                                                                                                         |
| Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?                                                                                            | ?                          | Wnioskodawca w ramach aktualizacji analizy ekonomicznej nie przedstawił wyników deterministycznej oraz probabilistycznej analizy wrażliwości dot. CUA, obejmującej wnioskowaną populację docelową. Przeliczenia zostały przeprowadzone przez analityków Agencji z wykorzystaniem modelu elektronicznego. [REDAKTOWANO]                                                                            |

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenia według wnioskodawcy (rozdział 9 AE – wersja 1.5):

##### Analiza kosztów-użyteczności

- *Metodyka analizy (CUA) dla porównania Arexvy względem braku profilaktyki została określono na podstawie wyników porównania pośredniego przeprowadzonego w ramach analizy klinicznej. A zatem ograniczenia analizy klinicznej przekładają się na ograniczenia niniejszej analizy.*
- *Obliczenia analizy zostały przeprowadzone w oparciu o model globalny dostarczony przez Zamawiającego. Ograniczenia modelu globalnego, które wynikają np. z jego struktury czy też przyjmowanych upraszczających założeń, stanowią jednocześnie ograniczenia niniejszej analizy.*

- *Do określenia zachorowalności z powodu RSV oraz danych dotyczących przebiegu choroby dróg oddechowych z powodu zakażenia RSV (m.in. ryzyko hospitalizacji, ryzyko zgonu) wykorzystano dane zagraniczne. W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono polskich danych w tym zakresie, które można byłoby wykorzystać w obliczeniach.*
- *W analizie przyjęto, że skuteczność szczepionki Arexvy utrzymuje się przez 5 kolejnych sezonów zakażeń RSV. Opublikowane wyniki badania dowiodły skuteczności szczepionki przez 3 kolejne sezony od momentu jej podania.*
- *Analogicznie jak w oryginalnym modelu, nie uwzględniono powikłań długoterminowych RSV, np. astmy. Tym samym pominięto wszelkie długoterminowe koszty leczenia następstw choroby oraz możliwe spadki użyteczności dla stanów zdrowia osób po przebytej chorobie.*
- *Nie uwzględniono polskich danych dotyczących spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami zdrowotnymi w przebiegu RSV. W trakcie prac nad analizą nie odnaleziono takich danych.*
- *Do określenia kosztu hospitalizacji na oddziale z powodu RSV uwzględniono wycenę 5 grup JGP. W praktyce szpitale mogą rozliczać takie hospitalizacje w innych grupach. Kod ICD-10 dla rozpoznania RSV u dorosłych chorych jest przypisany tylko do jednej grupy (JGP D46).*
- *Koszt hospitalizacji na OAiT obliczono przy arbitralnym założeniu o stanie zdrowia pacjentów w skali TISS-28 oraz czas takiej hospitalizacji przyjęto na podstawie danych z publikacji o przebiegu hospitalizacji chorych z zapaleniem płuc.*

#### **Ograniczenie zidentyfikowane przez analityków Agencji:**

- Głównym ograniczeniem analizy jest brak długoterminowych danych skuteczności dla wnioskowanej technologii oraz ograniczone czasowo tj. do 3 sezonu epidemicznego dane dot. zanikania skuteczności szczepionki Arexvy co powoduje konieczność ekstrapolacji wyników badania ARESVi-006 na dłuższy horyzont czasowy, co wpływa na niepewność wyników. Ponadto w kontekście długoterminowej skuteczności szczepionki Arexvy, nie odniesiono się do kwestii konieczności przyjęcia kolejnej dawki szczepionki, co również wiąże się z niepewnością.
- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie czasowym. Biorąc pod uwagę brak długoterminowych danych dot. szczepionki Arexvy oraz wpływu szczepionki na wieloletnią ochronę po podaniu jednej dawki przyjęcie dożywotnego horyzontu czasowego wiąże się z niepewnością.
- Zgodnie z ChPL, szczepionka Arexvy jest wskazana do czynnego uodporniania w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych oraz u osób dorosłych w wieku od 50 do 59 lat ze zwiększonym ryzykiem zachorowania na chorobę wywołaną przez RSV. Szczepionkę tę należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.

Podczas procesu uzupełnień wymagań minimalnych, biorąc pod uwagę, iż od 1 kwietnia 2025 r. we wskazaniu *Profilaktyka zakażeń RSV u pacjentów w wieku 60 lat i starszych* refundacji podlega szczepionka Abrysvo oraz wskazanie zarejestrowane a dla szczepionki Arexvy, wnioskodawca dokonał zmiany wskazania objętego wnioskiem refundacyjnym dla szczepionki Arexvy na następujące: *czynne uodpornienie w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych*. Pierwotne wnioskowane wskazanie obejmowało natomiast: *czynne uodpornienie w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak: przewlekła choroba płuc, przewlekła choroba*

serca, stan po przebytych udarach, cukrzyca, przewlekła niewydolność nerek, przewlekła niewydolność wątroby.

W związku z powyższym ostateczną wersję analiz AE i BIA przekazanych przez wnioskodawcę *stanowią wersje 1.5 i 2.0 dla każdej z analiz, z których wersje 1.5 uwzględniają uzupełnienie wymagań minimalnych, a wersje 2.0 stanowią suplement uwzględniający zmianę wnioskowanego wskazania*. Przy tym należy podkreślić, iż w ramach wskazanego powyżej suplementu AE zaprezentowano dane wejściowe uwzględnione dla grupy wiekowej 60-64 lata oraz zmiany w porównaniu z wersją analizy 1.5. Przyjęto na podstawie AKL, że skuteczność ocenianej interwencji względem braku profilaktyki RSV jest taka sama bez względu na analizowaną grupę pacjentów. Jednocześnie nie przedstawiono szerszego omówienia sposobu modelowania uwzględnionych danych. Nie podając uzasadnienia, w populacji docelowej przyjęto analogiczne dane m.in. w zakresie zachorowalności RSV i korzystania ze świadczeń opieki zdrowotnej jak w przypadku pierwotnie wnioskowanej tj. populacji osób dorosłych w wieku 65 lat i starszych obarczonych dodatkowymi czynnikami ryzyka.

Nie przeprowadzono również aktualizacji walidacji konwergencji względem nowego rozszerzonego wskazania. Ponadto, ze względu na brak prezentacji wyników analizy wrażliwości w ramach otrzymanych uzupełnień w przedmiotowej AWA przedstawiono oszacowania analityków Agencji przeprowadzone przy użyciu modelu wnioskodawcy.

Nie dokonano aktualizacji przeglądu analiz ekonomicznych oraz badań dot. użyteczności pod kątem nowej, rozszerzonej populacji.

- Rozkład częstości zakażeń RSV w Polsce w podziale na miesiące kalendarzowe przyjęto na podstawie danych uzyskanych dla populacji pediatrycznej. Wnioskodawca wskazuje, że rozkład z podziałem na miesiące kalendarzowe w populacji dorosłych w Polsce będzie analogiczny, jednakże z powodu braku danych epidemiologicznych dot. dorosłych powyższe założenie należy uznać za niepewne.

### 5.3.2. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

#### Walidacja wewnętrzna

Poprawność modelu została sprawdzona poprzez sprawdzenie wykorzystanych formuł obliczeniowych. Ponadto przeanalizowano wyniki symulacji oraz testowano scenariusze skrajnych wartości parametrów.

#### Walidacja konwergencji

Wnioskodawca celem dokonania walidacji konwergencji modelu porównał wyniki przeprowadzonej analizy z wynikami innych analiz ekonomicznych odnalezionych w ramach systematycznego przeszukania: Moghadas 2024, Moghadas 2023, Shoukat 2024, Wang 2024 oraz Molnar 2024. Zidentyfikowano również 4 analizy przedstawione pierwotnie w krótkiej formie abstraktów konferencyjnych (Zarkadoulas 2024, Weize 2023) oraz jedną analizę w formie posteru konferencyjnego (Puggina 2023).

W ramach publikacji Moghadas 2024 przedstawiono porównanie efektywności kosztowej dwóch programów szczepień w USA: szczepionki Abrysvo i szczepionki Arexvy. Ocena obejmowała jeden lub dwa sezony infekcyjne, a wyniki zaprezentowano z perspektywy społecznej. Do modelowania wykorzystano symulację zdarzeń dyskretnych oraz dane dot. parametrów epidemiologicznych związanych z częstością hospitalizacji pacjentów z zakażeniem RSV, częstością wizyt ambulatoryjnych i zgonów.

*Ze względu na znaczne różnice w zakresie metodyki analiz Moghadas 2023 i 2024 oraz Shoukat 2024 względem przedmiotowej analizy wnioskodawca wskazuje na brak możliwości uwzględnienia kluczowych danych wejściowych z tych analiz w modelu wykorzystanym w niniejszej analizie.*

W ramach publikacji Wang 2023 oceniano efektywność kosztową programów szczepień z zastosowaniem dwóch szczepionek: Abrysvo i Arexvy w porównaniu z brakiem zastosowania szczepienia. Do modelowania wykorzystano drzewo decyzyjne. Ocena obejmowała dwa sezony infekcyjne, a wyniki zaprezentowano z perspektywy płatnika. Do modelowania wykorzystano symulację częstości zakażeń RSV, hospitalizacji, zgonów, bezpośrednich kosztów medycznych oraz utraconych QALY. W zależności od przyjętej ceny oszacowana wartość parametru ICUR dla szczepienia Arexvy wyniosła od 47 485 do 219 299 \$/QALY.

*W 4 odnalezionych analizach, przedstawionych w ramach konferencji ISPOR Europa 2024, uwzględniono 5-letni czas trwania efektu zdrowotnego dla szczepionki Arexvy. W 3 z nich (Waize 2024, Zarkadoulas 2024 (Grecja) Zarkadoulas 2024 (Austria)) założenia dotyczące efektywności są takie same jak przyjęto w niniejszej analizie. W Zarkadoulas 2024 (Szwecja) założenia te nieznacznie różnią się. Wyniki tych analiz przedstawione są w ujęciu całej modelowanej kohorty a nie dla pojedynczego pacjenta, jak w niniejszej analizie jednakże na podstawie*

wyników populacyjnych dla liczby osób, którym zostanie podana szczepionka oraz różnicy dla skumulowanych QALY, można wyznaczyć różnicę QALY na pojedynczego pacjenta dla porównania Arexvy vs brak profilaktyki. Różnice w przeliczeniu na jednego pacjenta przedstawiono w tabeli.

**Tabela 46. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości – analiza CUA**

| Analiza               | Populacja analizy                                                                                                                                                                  | Różnica QALY na pacjenta – Arexvy vs brak profilaktyki |
|-----------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------|
| Waize 2024 [61]       | 1) wiek $\geq 60$ lat<br>2) wiek $\geq 75$ lat lub 60-74 lata z co najmniej jedną chorobą przewlekłą<br>3) wiek $\geq 60$ lat lub 50-59 lat z co najmniej jedną chorobą przewlekłą | 0,0081<br>0,0100<br>0,0080                             |
| Zarkadoulas 2024 [58] | 1) wiek $\geq 70$ lat<br>2) wiek 60-69 lat z co najmniej jedną chorobą przewlekłą                                                                                                  | 0,0099<br>0,0137                                       |
| Zarkadoulas 2024 [60] | 1) wiek $\geq 75$ lat<br>2) wiek 60-74 z co najmniej jedną chorobą przewlekłą                                                                                                      | 0,0091<br>0,0083                                       |
| Zarkadoulas 2024 [59] | 1) wiek $\geq 75$ lat<br>2) wiek 60-74 z co najmniej jedną chorobą przewlekłą                                                                                                      | 0,0101<br>0,0112                                       |

## Walidacja zewnętrzna

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej

### 5.3.3. Obliczenia własne Agencji

### Oszacowania CMA z uwzględnieniem RSS Abrysvo

Wyniki oszacowani przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 47.**

|  |  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |  |

|  |  |  |  |  |  |  |
|--|--|--|--|--|--|--|
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |
|  |  |  |  |  |  |  |

## 5.4. Komentarz Agencji

Dla porównania Arexvy względem braku szczepienia ochronnego przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Zgodnie z wynikami CUA wnioskodawcy, zastosowanie szczepionki Arexvy vs braku szczepienia jest . Oszacowana wartość parametru ICUR w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) wyniosła 123 864 PLN/QALY i 261 670 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartości ICUR w perspektywie NFZ znajduje się poniżej progu opłacalności.

W AE wnioskodawcy przedstawiono również wyniki podstawowe analizy ekonomicznej przy założeniu, że szczepionka Arexvy zostanie włączona na listę 65+. Wartość ICUR dla przeprowadzonego porównania wynosi

Wartość ICUR dla powyższego oszacowania pozostaje bez zmian w perspektywie wspólnej.

Jednocześnie, oszacowania przy założeniu włączenia Arexvy na listę 65+ wskazują, że koszt zastosowania Arexvy w profilaktyce zakażeń RSV w populacji docelowej

zł.

Jako główne ograniczenie analizy należy wskazać brak długoterminowych danych skuteczności dla wnioskowanej technologii oraz ograniczone czasowo dane dot. zanikania skuteczności szczepionki Arexvy (w analizie przyjęto, że skuteczność szczepionki Arexvy utrzymuje się przez 5 kolejnych sezonów zakażeń RSV, przy czym opublikowane wyniki dotyczą 3 kolejnych sezonu od momentu jej podania).

Dodatkowo ze względu na brak danych polskich w modelu ekonomicznym niektóre dane wejściowe przyjęto na podstawie danych zagranicznych np. dane epidemiologiczne (zachorowalność, sezonowość RSV), dane wykorzystane do oszacowania wartości utraconych lat życia i utraconego QALY oraz danych dla populacji pediatrycznej (rozkład częstości zakażeń RSV w Polsce w podziale na miesiące kalendarzowe).



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

##### Cel analizy

Celem analizy wnioskodawcy jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Arexvy (szczepionki przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV, ang. respiratory syncytial virus); rekombinowanej, 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.

##### Perspektywa

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

##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 2-letnim horyzoncie czasowym (zakładane rozpoczęcie refundacji od 1 lipca 2025 r., dostęp w sezonach infekcyjnych 2025/2026 oraz 2026/2027).

##### Kluczowe założenia

W analizie porównano scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym.

##### Scenariusz „istniejący”

W scenariuszu istniejącym przyjęto, że obecnie refundacji podlega szczepionka Abrysvo w populacji docelowej dla szczepionki Arexvy.

##### Scenariusz „nowy”

W scenariuszu nowym przyjęto, że w populacji docelowej refundacji podlegać będą szczepionki Arexvy i Abrysvo. Rozważono 2 warianty: 1) podstawowy, w którym Arexvy jest finansowana w ramach wykazu otwartego dla wszystkich osób z populacji docelowej, oraz 2) dodatkowy, w którym Arexvy jest finansowana w ramach wykazu otwartego z odpłatnością dla osób do 65 roku życia oraz jest bezpłatna dla osób od 65 r.ż. (lista 65+).

##### Analiza wrażliwości

W ramach uzupełnienia dla nowej populacji nie przedstawiono analizy wrażliwości.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

Populację wnioskowaną stanowią osoby od 60 r.ż. Na podstawie prognozy demograficznej GUS na lata 2023-2060 jako główny wariant wybrano wariant średni prognozy.

Następnie oszacowano rozpowszechnienie szczepień przeciwko RSV na podstawie udziałów szczepień przeciwko grypie i pneumokokom z uwzględnieniem wyższych udziałów dla osób powyżej 65 r.ż.

Na podstawie danych sprzedażowych szczepionki Prevenar 13 (przeciwko pneumokokom) wyznaczono rozpowszechnienie szczepień w 1. i 2. roku refundacji. Preparat Prevenar 13 jest refundowany od roku 2022 i został wpisany na listę bezpłatnych leków od 65 r.ż. od września 2023 r. Na tej podstawie oszacowano poziom wyszczepialności w dwóch wariantach – przyjmując jako jeden wariant poziom wyszczepialności z pierwszych 8 mies. roku 2023 (brak na liście dla pacjentów 65+), a jako drugi poziom wyszczepialności z okresu od września 2023 do czerwca 2024 r. na liście dla pacjentów 65+).

Na podstawie danych sprzedażowych szczepionki VaxigripTetra (przeciwno grypie) w populacji 65+ wyznaczono wyszczepialność w 1. i 2. roku refundacji.

Wnioskodawca wskazuje, że odsetki wyszczepialności przeciwno grypie są stosunkowo wysokie, co może wiązać się m.in. z niską odpłatnością dla pacjenta. Dlatego przyjęto, że w populacji 65+ przy braku dopłaty pacjenta odsetek wyszczepialności będzie analogiczny. W grupie 60-64 lata przyjęto, że odsetek wyszczepialności będzie wyższy niż w przypadku szczepionki Prevenar 13 przy braku bezpłatnych szczepionek dla populacji 65+, ale niższy niż w przypadku wpisania tego preparatu na listę bezpłatnych leków dla pacjentów 65+.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 48. Prognozowane poziomy wyszczepialności szczepionkami przeciwno RSV [rozdz. 2.6 BIA w wersji 1.5 wnioskodawcy]**

| Rozpowszechnienie szczepień                      | I rok | II rok | Komentarz                                                                                                                                                        |
|--------------------------------------------------|-------|--------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>Prevenar 13</b>                               |       |        |                                                                                                                                                                  |
| Przy założeniu braku na liście dla pacjentów 65+ | 0,35% | 0,30%  | -                                                                                                                                                                |
| Przy założeniu wpisu na listę dla pacjentów 65+  | 1,82% | 1,82%  | Założono taki sam poziom wyszczepialności w II roku; oszacowano 5,2-krotny wzrost wyszczepialności względem braku wpisania na listę 65+                          |
| <b>VaxigripTetra</b>                             |       |        |                                                                                                                                                                  |
| Rozpowszechnienie w sezonach 2028/29 i 2019/2020 | 3,62% | 4,33%  | Oszacowany odsetek wyszczepialności w populacji 65+ z odpłatnością                                                                                               |
| <b>Rozpowszechnienie szczepień przeciwno RSV</b> |       |        |                                                                                                                                                                  |
| W grupie 60+(50% odpłatności)                    | 0,69% | 0,83%  | Oszacowane jako iloraz rozpowszechnienia szczepień przeciwno grypie i krotności wzrostu wyszczepialności po wprowadzeniu bezpłatnych szczepień dla pacjentów 65+ |
| W grupie 65+ (bezpłatnie)                        | 3,62% | 4,33%  | Założono taki sam poziom wyszczepialności jak oszacowano dla grypy (oszacowanie dla pierwotnie wnioskowanej populacji)                                           |
| W grupie 65+ (bezpłatnie)                        | 1,99% | 2,32%  | Średni odsetek wyszczepialności szczepionkami przeciwno pneumokokom i grypie; założenie przyjęte dla nowej populacji                                             |

W scenariuszu nowym przyjęto że dla osób z populacji docelowej będą finansowane szczepionki Arexvy oraz Abrysvo. Rozważono 2 warianty: 1) podstawowy, w którym Arexvy jest finansowana w ramach wykazu otwartego z odpłatnością dla wszystkich osób z populacji docelowej, oraz 2) dodatkowy, w którym Arexvy jest finansowana w ramach wykazu otwartego z odpłatnością dla osób do 65 roku życia oraz jest bezpłatna dla osób od 65 r.ż. (lista 65+). W scenariuszu nowym łączny odsetek pacjentów, którzy zostaną zaszczepieni jest taki sam jak w scenariuszu istniejącym.

W przypadku dostępności obu szczepionek na tych samych zasadach założono, że ich udziały w grupie wiekowej wynoszą 50:50. W przypadku gdy na liście 65+ dostępna jest tylko jedna szczepionka, przyjęto arbitralnie, że udziały dzielą się w stosunku 80:20 (częściej stosowana szczepionka z listy 65+).

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 49. Rozpowszechnienie szczepień przeciwno RSV względem udziałów poszczególnych preparatów w scenariuszu nowym [rozdz. 2.2.2. BIA w wersji 2.0 wnioskodawcy]**

| Parametr                  | I rok (2025/2026) | II rok (2026/2027) |
|---------------------------|-------------------|--------------------|
| <b>Analiza podstawowa</b> |                   |                    |
| 60-64 lat                 | 0,69%             | 0,83%              |
| Arexvy                    | 0,35%             | 0,41%              |
| Abrysvo                   | 0,35%             | 0,41%              |
| 65+ lat                   | 1,99%             | 2,32%              |

| Parametr                 | I rok (2025/2026) | II rok (2026/2027) |
|--------------------------|-------------------|--------------------|
| Arexvy                   | 0,40%             | 0,46%              |
| Abrysvo                  | 1,59%             | 1,85%              |
| <b>Analiza dodatkowa</b> |                   |                    |
| 60-64 lat                | 0,69%             | 0,83%              |
| Arexvy                   | 0,35%             | 0,41%              |
| Abrysvo                  | 0,35%             | 0,41%              |
| 65+ lat                  | 1,99%             | 2,32%              |
| Arexvy                   | 0,99%             | 1,16%              |
| Abrysvo                  | 0,99%             | 1,16%              |

Oszacowanie populacji docelowej przedstawiono w poniższej tabeli.

**Tabela 50. Etapy oszacowania liczebności populacji docelowej**

| Etap oszacowań |                                                     |                              | Liczebność/odsetek |                    | Źródło/komentarz                                                                                                                                                                   |
|----------------|-----------------------------------------------------|------------------------------|--------------------|--------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
|                |                                                     |                              | I rok (2025/2026)  | II rok (2026/2027) |                                                                                                                                                                                    |
| A              | Liczba pacjentów 60+ wg prognozy GUS                | 60-64 lat                    | 2 177 251          | 2 128 757          | Scenariusz średni prognozy GUS na lata 2023-2060                                                                                                                                   |
|                |                                                     | 65+ lat                      | 7 837 678          | 7 936 602          |                                                                                                                                                                                    |
|                |                                                     | 60+ lat                      | 10 014 929         | 10 065 359         |                                                                                                                                                                                    |
| B              | Wyszczepialność przeciwko RSV                       | 60-64 lat                    | 0,35%              | 0,41%              | Założenie wnioskodawcy na podst. danych wyszczepialności przeciwko grypie i pneumokokom z uwzględnieniem wyższych udziałów dla populacji 65+ oraz prognozowanymi udziałami w rynku |
|                |                                                     | 65+ lat (analiza podstawowa) | 0,40%              | 0,46%              |                                                                                                                                                                                    |
|                |                                                     | 65+ lat (analiza dodatkowa)  | 0,99%              | 1,16%              |                                                                                                                                                                                    |
| C1             | Liczebność populacji docelowej (wariant podstawowy) | 60-64 lat                    |                    |                    | A x B = C<br>(dla odpowiedniego wariantu)                                                                                                                                          |
|                |                                                     | 65+ lat                      |                    |                    |                                                                                                                                                                                    |
|                |                                                     | 60+ lat                      | 38 658             | 45 552             |                                                                                                                                                                                    |
| C2             | Liczebność populacji docelowej (wariant dodatkowy)  | 60-64 lat                    |                    |                    | A x B = C<br>(dla odpowiedniego wariantu)                                                                                                                                          |
|                |                                                     | 65+ lat                      |                    |                    |                                                                                                                                                                                    |
|                |                                                     | 60+ lat                      |                    |                    |                                                                                                                                                                                    |

## Koszty

W modelu uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- koszty interwencji (szczepionek),
- koszty leczenia powikłań RSV:
  - koszty hospitalizacji z powodu LRTD RSV,
  - koszty pobytu na OAiT z powodu LRTD RSV.

Szczegółowe dane przedstawiono w rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Prognozowana łączna liczba pacjentów stosujących szczepionkę Arexvy w wariantcie podstawowym scenariusza nowego wynosi 38 658 pacjentów w I. roku oraz 45 552 w II. roku analizy, natomiast w wariantcie dodatkowym scenariusza nowego wynosi [ ] pacjentów w I. roku oraz [ ] w II. roku analizy.

Tabela 51. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

| Populacja                                                                           | I rok      | II rok     |
|-------------------------------------------------------------------------------------|------------|------------|
| Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku                                        | 10 014 929 | 10 065 359 |
| Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana                  | 0*         |            |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (wariant podstawowy) | 38 658     | 45 552     |
| Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (wariant dodatkowy)  |            |            |

\* dane wnioskodawcy. Zgodnie z danymi CeZ receptę na produkt Arexvy w 2024 r. zrealizowało 469 pacjentów w wieku 60 lat i starszych.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie podstawowym, zakładającym refundację na poziomie dla wszystkich osób z populacji docelowej, w przypadku objęcia refundacją szczepionki Arexvy we wnioskowanym wskazaniu w perspektywie NFZ nastąpi spadek wydatków płatnika publicznego o ok. 10,12 mln zł w I roku refundacji oraz ok. 11,96 mln zł w II roku refundacji. W perspektywie wspólnej nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 5,20 mln zł w I roku refundacji oraz ok. 6,13 mln zł w II roku refundacji. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 52. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy wariant podstawowy [mln PLN]

| Kategoria kosztów            | Perspektywa NFZ |        | Perspektywa wspólna |        |
|------------------------------|-----------------|--------|---------------------|--------|
|                              | I rok           | II rok | I rok               | II rok |
| <b>Scenariusz istniejący</b> |                 |        |                     |        |
| Koszty wnioskowanego leku    | 0               | 0      | 0                   | 0      |
| Koszty pozostałe             | 363,51          | 388,78 | 369,68              | 395,98 |
| Koszty sumaryczne            | 363,51          | 388,78 | 369,68              | 395,98 |
| <b>Scenariusz nowy</b>       |                 |        |                     |        |
| Koszty wnioskowanego leku    |                 |        |                     |        |
| Koszty pozostałe             |                 |        |                     |        |
| Koszty sumaryczne            |                 |        |                     |        |
| <b>Koszty inkrementalne</b>  |                 |        |                     |        |
| Koszty wnioskowanego leku    |                 |        |                     |        |
| Koszty pozostałe             |                 |        |                     |        |
| Koszty sumaryczne            | -10,12          | -11,96 | 5,20                | 6,13   |

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariantcie dodatkowym, zakładającym refundację na poziomie dla osób w wieku 60-64 lata oraz bezpłatny dostęp dla pacjentów od 65 r.ż., w przypadku objęcia refundacją szczepionki Arexvy we wnioskowanym wskazaniu w perspektywie NFZ nastąpi wydatków płatnika publicznego o ok. zł w I roku refundacji oraz ok. zł w II roku refundacji. W perspektywie wspólnej nastąpi wydatków płatnika publicznego o ok. zł w I roku refundacji oraz ok. zł w II roku refundacji. Szczegóły zawarto w poniższej tabeli.

Tabela 53. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy wariant dodatkowy [mln PLN]

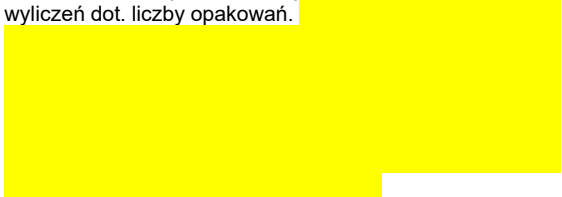
| Kategoria kosztów            | Perspektywa NFZ |        | Perspektywa wspólna |        |
|------------------------------|-----------------|--------|---------------------|--------|
|                              | I rok           | II rok | I rok               | II rok |
| <b>Scenariusz istniejący</b> |                 |        |                     |        |
| Koszty wnioskowanego leku    | 0               | 0      | 0                   | 0      |
| Koszty pozostałe             | 363,51          | 388,78 | 369,68              | 395,98 |
| Koszty sumaryczne            | 363,51          | 388,78 | 369,68              | 395,98 |

| Kategoria kosztów           | Perspektywa NFZ |        | Perspektywa wspólna |        |
|-----------------------------|-----------------|--------|---------------------|--------|
|                             | I rok           | II rok | I rok               | II rok |
| <b>Scenariusz nowy</b>      |                 |        |                     |        |
| Koszty wnioskowanego leku   |                 |        |                     |        |
| Koszty pozostałe            |                 |        |                     |        |
| Koszty sumaryczne           |                 |        |                     |        |
| <b>Koszty inkrementalne</b> |                 |        |                     |        |
| Koszty wnioskowanego leku   |                 |        |                     |        |
| Koszty pozostałe            |                 |        |                     |        |
| Koszty sumaryczne           |                 |        |                     |        |

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 54. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

| Parametr                                                                                                                                                                                                                         | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?                                                                                     | ?                          | Wnioskodawca uwzględnił liczebność populacji w wieku 60 lat i starszych na podstawie prognozy GUS. Oszacowania oparto o liczne założenia, w tym odsetki wyszczepialności dla innych rodzajów szczepionek oraz arbitralnie przyjęte udziały w rynku. Powyższe wpływa na niepewność oszacowań. Szczegółowy komentarz przedstawiono poniżej, w rozdz. 6.3.1.                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?                                                                                                                                                                              | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku? | TAK                        | -                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                              |
| Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?                                                                                                                                             | ?                          | Wnioskodawca uwzględnił refundowaną od niedawna szczepionkę Abrysvo, jednakże dostępne dane NFZ i opinie eksperckie nie pozwalają na potwierdzenie przyjętych przez wnioskodawcę założeń. Wg danych CeZ za rok 2024 szczepionka Arexvy była przypisywana częściej (469) niż szczepionka Abrysvo (66). Na większe wykorzystanie szczepionki Arexvy wskazała również ekspertka ankietowana przez Agencję.                                                                                                                                                                                                                        |
| Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?                                                         | ?                          | Wnioskodawca uwzględnił w scenariuszu istniejącym populację stosującą szczepionkę Abrysvo. Nie uwzględniono populacji, która nie stosowała dotychczas szczepienia, a która mogłaby zdecydować się na szczepienie po rozpoczęciu refundacji produktu Arexvy. Powyższe może wpływać na wyniki analizy i stanowi niepewność wnioskowania.<br>Jednocześnie wg danych CeZ za rok 2024 szczepionka Arexvy była przypisywana częściej niż szczepionka Abrysvo, wnioskodawca jako podstawowy wariant przyjął założenie, że Arexvy będzie przepisywane rzadziej, co nie znajduje potwierdzenia w danych sprzedażowych za poprzedni rok. |

| Parametr                                                                                                                              | Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd) | Komentarz oceniającego                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ? | ?                          | Szczepionka Abrysvo jest refundowana we wnioskowanym wskazaniu od 1 kwietnia 2025 r. Jest ona dostępna w aptekach z dopłatą 50% dla pacjentów od 60 r.ż. oraz bezpłatnie dla pacjentów od 65 r.ż. Jest to zbyt krótki okres obserwacji dla szacowania wielkości sprzedaży.<br>Z danych CeZ wynika, że w roku 2024 w tej grupie pacjentów zrealizowano więcej recept na preparat Arexvy (469) niż Abrysvo (66).<br>Na podstawie dostępnych danych NFZ dot. wystawianych recept nie można jednoznacznie określić w jaki sposób będzie kształtowała się sprzedaż wnioskowanej technologii po objęciu jej refundacją, również sytuacja refundacyjna Abrysvo, ze względu na bardzo krótki okres jej refundacji, nie pozwala na przewidywanie przyszłej sprzedaży. |
| Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?                            | NIE                        | W modelu ani w pliku tekstowym AWB nie przedstawiono wyliczeń dot. liczby opakowań.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?                          | TAK                        | Przyjęty w analizie wnioskodawcy poziom odpłatności –  spełnia kryteria o których mowa w art. 14 ustawy o refundacji.<br>Komentarz do przyjętego poziomu odpłatności znajduje się w rozdziale 3.1.2 AWA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?                                | ?                          | Wnioskodawca przyjął założenie o utworzeniu nowej grupy limitowej. Nie przetestowano możliwości włączenia Arexvy do istniejącej grupy limitowej. Komentarz do uzasadnienia refundacji w ramach nowej grupy limitowej dla wnioskowanej technologii przedstawiono w rozdziale 3.1.2.3 niniejszej AWA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                          |
| Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?                                                                                | ?                          | Wnioskodawca w ramach aktualizacji analizy wpływu na budżet nie przedstawił wyników minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowań. Powyższe stanowi niezgodność z wymaganiami minimalnymi.<br>Nie przedstawiono również analizy wrażliwości z uwzględnieniem zmian innych parametrów. Niemniej istnieje możliwość przetestowania wariantów w modelu elektronicznym wnioskodawcy.<br>Przedstawiono jedynie dodatkowy wariant analizy uwzględniający możliwe włączenie preparatu Arexvy na listę bezpłatnych leków dla pacjentów 65+.                                                                                                                                                                                                                          |

### 6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

#### Ograniczenie ABW według wnioskodawcy (rozdz. 6 AWB w wersji 1.5 wnioskodawcy):

- Analiza wpływu na budżet wykorzystuje dane kosztowe określone w ramach analizy ekonomicznej i opiera się na przeprowadzonej w niej symulacji wpływu szczepień na częstość zachorowań i występowanie powikłań zakażeń RSV. W związku z tym ograniczenia analizy ekonomicznej mają zastosowanie także w niniejszej analizie.

Przeprowadzone oszacowania epidemiologiczne opierają się na danych z różnych polskich źródeł dotyczących chorobowości czynników ryzyka ciężkiego przebiegu infekcji RSV uwzględnionych w definicji populacji docelowej. W badaniu Polsenior 2 oraz raporcie GUS dotyczącym stanu zdrowia ludności Polski przedstawiono dane ankietowe. Wykorzystanie danych tego typu obarczone jest niepewnością związaną z przenoszeniem wyników określonych na ograniczonej próbie badanej na całą populację. Pozostałe wykorzystane źródła raportują liczbę pacjentów z danym rozpoznaniem widoczną z poziomu NFZ – potencjalnie więc mogą w niektórych przypadkach niedoszacowywać realnej epidemiologii analizowanych jednostek chorobowych. Z uwagi na brak możliwości określenia

epidemiologii wszystkich czynników ryzyka na podstawie jednego źródła, współczynniki chorobowości dla poszczególnych czynników określono jako średnie ze wszystkich źródeł, w których takie dane były raportowane i nie budziły wątpliwości co do ich wiarygodności. Kompilacja danych z różnych źródeł wpływa na niepewność przeprowadzonych obliczeń.

- *Rozpowszechnienie szczepień przeciw RSV w przypadku ich finansowania ze środków publicznych oparto na oszacowaniach dotyczących poziomu wyszczepialności dla szczepionek przeciw grypie. W rzeczywistości chęć skorzystania ze szczepienia przeciw RSV w populacji docelowej niniejszej analizy może nie odpowiadać sytuacji obserwowanej w przypadku profilaktyki grypy. Uznano jednak, że dane dotyczące rozpowszechnienia szczepionek przeciwko grypie zmodyfikowane na podstawie wzrost wyszczepialności szczepionki przeciwko pneumokokom po wejściu na listę 65+, mogą w dobrym stopniu przybliżać potencjalne rozpowszechnienie szczepionek przeciw RSV.*

#### Komentarz analityków Agencji:

Oszacowanie populacji docelowej polegało na przemnożeniu oszacowanej na podstawie prognozy GUS liczebności osób w wieku 60 i więcej lat przez odsetek wyszczepialności oszacowany na podstawie danych dla szczepień przeciwko grypie i pneumokokom oraz przewidywanych udziałów w rynku (w wariancie podstawowym w grupie 60-64 lata 0,35% w I. i 0,41% w II. roku analizy, w grupie 65+ 0,40% w I. i 0,46% w II. roku analizy). Ze względu na niedawne rozpoczęcie refundacji innej szczepionki przeciwko RSV nie ma jeszcze danych dotyczących kształtowania się rynku po rozpoczęciu refundacji. Dane sprzedażowe z roku 2024 sugerują wyższy udział w rynku szczepionki Arexvy. Wnioskodawca uwzględnił założenie, że preparat Arexvy będzie stosowany rzadziej. Takie założenia są obarczone niepewnością.

- *Udziały preparatów Arexvy i Abrysvo w populacji docelowej określono arbitralnie. Biorąc pod uwagę krótki okres dostępności obu szczepionek, brak jest danych, które pozwoliłyby w sposób pewny przewidzieć częstość ich stosowania. W szczególności udział preparatu w rynku może zależeć od jego dostępności w aptekach, osobistych preferencji świadczeniobiorców oraz potencjalnie od wysokości dopłaty pacjenta – aktualnie brak jest danych pozwalających na określenie różnic cenowych analizowanych preparatów.*

#### Komentarz analityków Agencji:

Z danych CeZ uzyskanych przez Agencję wynika, że w populacji 60+ w roku 2024 zrealizowano więcej recept na szczepionkę Arexvy (469) niż Abrysvo (66). Założenia przedstawione w wersji analizy 1.5 uwzględniały te dane. W wersji 2.0 analizy przyjęto inne założenia. Nie przedstawiono uzasadnienia takiego podejścia (znacznie mniej popularne Abrysvo w analizie wnioskodawcy przejmując 80% rynku, mimo bardzo krótkiego okresu refundacji) ani analizy wrażliwości w tym zakresie. W oszacowaniu wielkości populacji nie uwzględniono pacjentów już zaszczepionych.

Ankietowana przez Agencję ekspertka, prof. Grywalska wskazuje, że w przypadku wpisania na listę leków bezpłatnych szczepionki Arexvy wzrost poziomu wyszczepialności jest bardzo prawdopodobny (*Można spodziewać się zwiększenia poziomu wyszczepialności z obecnych 10-20% (odpłatność 50%) do poziomu 30-50% lub wyższego (przy bezpłatnym dostępie), szczególnie przy odpowiedniej kampanii edukacyjnej i dostępności w POZ. (...) przy odpowiednim wsparciu systemowym – nawet do 60%.*). Ekspertka wskazuje ponadto, że szczepionka Arexvy jest obecnie bardziej rozpoznawalna. W opinii pani profesor Arexvy posiada wyższe dane dot. skuteczności i szersze doświadczenie kliniczne. Natomiast szczepionka Abrysvo nie posiada adjuwantu, co może być zaletą wśród pacjentów obawiających się działań niepożądanych. Pani profesor wskazuje, że w przypadku odpłatności 50% wyższy odsetek pacjentów może wybierać Arexvy (60% i 55% odpowiednio w I. i II. roku refundacji), a w przypadku bezpłatnego dostępu 55% w I. roku i 50% w II. roku refundacji. Wskazane przez ekspertkę większa popularność preparatu Arexvy znajduje potwierdzenie w danych CeZ.

### **6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości**

Wnioskodawca nie przedstawił wyników wariantów minimalnego i maksymalnego, które są wymagane zgodnie z rozporządzeniem ws. wymagań minimalnych jakie muszą spełniać analizy.

### **6.3.3. Obliczenia własne Agencji**

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała błędów.

Tabela 55. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania analityków Agencji [mln PLN]

| Kategoria kosztów                             | Perspektywa NFZ |        | Perspektywa wspólna |        |
|-----------------------------------------------|-----------------|--------|---------------------|--------|
|                                               | I rok           | II rok | I rok               | II rok |
| Wydatki inkrementalne w wariancie podstawowym |                 |        |                     |        |
| Koszty wnioskowanego leku                     |                 |        |                     |        |
| Koszty pozostałe                              |                 |        |                     |        |
| Koszty sumaryczne                             |                 |        |                     |        |
| Wydatki inkrementalne w wariancie dodatkowym  |                 |        |                     |        |
| Koszty wnioskowanego leku                     |                 |        |                     |        |
| Koszty pozostałe                              |                 |        |                     |        |
| Koszty sumaryczne                             |                 |        |                     |        |

## 6.4. Komentarz Agencji

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Arexvy (szczepionki przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV, ang. respiratory syncytial virus); rekombinowanej, 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.

Prognozowana łączna liczba pacjentów stosujących szczepionkę Arexvy w wariancie podstawowym scenariusza nowego wynosi 38 658 pacjentów w I. roku oraz 45 552 w II. roku analizy, natomiast w wariancie dodatkowym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w I. roku oraz [redacted] w II. roku analizy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, zakładającym refundację na poziomie 50% dla wszystkich osób z populacji docelowej, w przypadku objęcia refundacją szczepionki Arexvy we wnioskowanym wskazaniu w perspektywie NFZ nastąpi spadek wydatków płatnika publicznego o ok. 10,12 mln zł w I roku refundacji oraz ok. 11,96 mln zł w II roku refundacji. W perspektywie wspólnej nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 5,20 mln zł w I roku refundacji oraz ok. 6,13 mln zł w II roku refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie dodatkowym, zakładającym refundację na poziomie 50% dla osób w wieku 60-64 lata oraz bezpłatny dostęp dla pacjentów od 65 r. ż. w przypadku objęcia refundacją szczepionki Arexvy we wnioskowanym wskazaniu w perspektywie NFZ nastąpi [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] zł w I roku refundacji oraz ok. [redacted] zł w II roku refundacji. W perspektywie wspólnej nastąpi [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] zł w I roku refundacji oraz ok. [redacted] zł w II roku refundacji.

Najważniejszymi ograniczeniami analizy są te związane z oszacowaniem wielkości populacji docelowej. Wnioskodawca uwzględnia liczebność populacji w wieku 60 lat i starszych na podstawie prognozy GUS. Przy czym finalne oszacowania populacji docelowej oparto o liczne założenia, w tym odsetki wyszczepialności dla innych rodzajów szczepionek oraz arbitralnie przyjęte udziały w rynku. Ponadto wnioskodawca uwzględnił w scenariuszu istniejącym wyłącznie populację stosującą szczepionkę Abrysvo. Nie uwzględniono populacji, która nie stosowała dotychczas szczepienia, a która mogłaby zdecydować się na szczepienie po rozpoczęciu refundacji produktu Arexvy. Jednocześnie analiza nie zawiera oszacowań wariantu minimalnego i maksymalnego, co stanowi niezgodność z wymaganiami minimalnymi. Powyższe może wpływać na wyniki analizy i stanowi niepewność wnioskowania.

## **7. Uwagi do zapisów programu lekowego**

Nie dotyczy.

## 8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania szczepionki Arexvy we wskazaniu w prewencji RSV u pacjentów dorosłych w wieku 60 lat lub starszych przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- Szkocja – <http://www.scottishmedicines.org.uk/>
- Walia – <http://www.awmsg.org/>
- Irlandia – <http://www.ncpe.ie/>
- Kanada – <http://www.cadth.ca/> oraz <http://www.pcodr.ca>
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>
- Holandia – <http://www.zorginstituutnederland.nl/>
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>
- Australia – <http://www.health.gov.au>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.04.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Arexvy, RSVpreF3 OA. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne: jedną pozytywną (HAS 2024), drugą negatywną (PBAC 2024).

Francuska Agencja HAS wydała pozytywną rekomendację dotyczącą sezonowego szczepienia osób w wieku 75 lat i starszych przeciwko wirusowi RSV, aby ograniczyć liczbę infekcji dolnych dróg oddechowych. Zaleca także szczepienie osób w wieku 65-74 lata z chorobami układu oddechowego lub sercowego. Agencja HAS nie wypowiedziała się na temat konieczności szczepienia przypominającego.

Australijski PBAC wydał negatywną rekomendację, nie zalecając szczepionki Arexvy (RSVpreF3 OA) do objęcia Narodowym Programem Szczepień. Chociaż uznano, że szczepionka wykazuje lepszą skuteczność niż brak szczepienia, PBAC uznał współczynnik efektywności kosztowej za zbyt wysoki, co było głównym powodem odrzucenia, zwłaszcza w przypadku osób w wieku 60-74 lata oraz rdzennych mieszkańców.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 56. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Arexvy**

| Organizacja, rok          | Wskazanie                                                                                                       | Treść i uzasadnienie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |
|---------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>HAS 2024 (Francja)</b> | Strategia szczepień w zakresie zapobiegania zakażeniom wirusem RSV u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych. | <p>Rekomendacja <b>pozytywna</b>.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>HAS <b>zaleca</b> sezonowe szczepienie osób w wieku 75 lat i starszych przeciwko wirusowi RSV, w celu ograniczenia liczby ostrych infekcji dolnych dróg oddechowych związanych z RSV.</p> <p>HAS uznaje, że zarówno szczepionka Arexvy, jak i szczepionka Abrysvo mogą być stosowane w ramach tej rekomendacji.</p> <p>Ponadto, HAS zaleca szczepienie osób w wieku 65 lat i starszych, które cierpią na przewlekłe choroby układu oddechowego (w szczególności POChP) lub choroby serca (w szczególności niewydolność serca), mogące prowadzić do dekompensacji w przypadku zakażenia RSV.</p> <p>HAS przypomina, że szczepionka Arexvy może być podawana jednocześnie ze szczepionkami inaktywowanymi przeciwko sezonowej grypie (standardowa dawka bez adiuwantu, wysoka dawka bez adiuwantu lub standardowa dawka z adiuwantem), natomiast szczepionka Abrysvo — ze szczepionką przeciwko grypie sezonowej (czterowalentna, powierzchniowe antygeny, inaktywowana, z adiuwantem).</p> <p>Ponadto, biorąc pod uwagę, że skuteczność szczepienia przypominającego szczepionką Arexvy jest podobna do skuteczności osiągniętej po jednej dawce na przestrzeni dwóch sezonów, oraz w oczekiwaniu na wyniki trwających badań dotyczących skuteczności dawki przypominającej i czasu utrzymywania się ochrony w przypadku szczepionki Abrysvo, HAS na tym etapie nie wypowiada się na temat zasadności i konieczności powtarzania szczepienia po szczepieniu podstawowym.</p> |

| Organizacja, rok             | Wskazanie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             | Treść i uzasadnienie                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
|------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <b>PBAC 2024 (Australia)</b> | <p>Zapobieganie infekcji RSV w dolnych drogach oddechowych (LRTD), zgodnie z dwoma alternatywnymi harmonogramami szczepień:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>wśród dorosłych w wieku <math>\geq 60</math> lat (zgodnie z wskazaniem TGA),</li> <li>wśród dorosłych w wieku <math>\geq 75</math> lat (zgodnie z przypadkiem bazowym Australian Technical Advisory Group on Immunisation [ATAGI]).</li> </ol> | <p><b>Rekomendacja negatywna</b></p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>PBAC nie zalecił, aby szczepionka przeciwko wirusowi RSV (Arexvy, RSVpreF3 OA) została uznana za szczepionkę objętą Narodową Ustawą o Zdrowiu z 1953 roku (National Health Act 1953) w celu zapobiegania chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirusa RSV.</p> <p>Wnioskujący zaproponował dwa alternatywne harmonogramy szczepień w ramach Narodowego Programu Szczepień:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>dla dorosłych w wieku <math>\geq 60</math> lat, oraz</li> <li>dla dorosłych w wieku <math>\geq 75</math> lat.</li> </ol> <p>PBAC odnotował, że ATAGI (ang. Australian Technical Advisory Group on Immunisation) poparło włączenie szczepienia dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>pacjentów w wieku 75 lat i starszych,</li> <li>rdzennych mieszkańców (First Nations) w wieku 60-74 lata,</li> <li>oraz osób w wieku 60-74 lata z chorobami zwiększającymi ryzyko ciężkiego przebiegu infekcji RSV.</li> </ul> <p>PBAC uznał, że szczepionka wykazuje lepszą skuteczność niż brak szczepienia i ma akceptowalny profil bezpieczeństwa. Jednak stwierdzono, że inkrementalny współczynnik koszt-efektywności (ICER) był nieakceptowalnie wysoki i niepewny zarówno dla dorosłych <math>\geq 60</math> lat, jak i dla dorosłych <math>\geq 75</math> lat.</p> <p>PBAC zauważył, że efektywność kosztowa szczepionki RSVpreF3 OA w przypadku rdzennych mieszkańców oraz osób wysokiego ryzyka w wieku 60-74 lata pozostaje nieznana, ponieważ nie została uwzględniona we wniosku.</p> <p>Głównym powodem odrzucenia wniosku była przedstawiona analiza ekonomiczna.</p> |

Skróty: ATAGI – Australian Technical Advisory Group on Immunisation, HAS: Haute Autorité de Santé, ICER – inkrementalny współczynnik kosztu-efektywności (ang. Incremental Cost-Effectiveness Ratio), LRTD – choroba dolnych dróg oddechowych (ang. Lower Respiratory Tract Disease), PBAC – Pharmaceutical Benefits Advisory Committee, POChP – przewlekła obturacyjna choroba płuc, RSV – syncytialny wirus oddechowy (ang. Respiratory Syncytial Virus)

## 9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 57. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

| Państwo       | Poziom refundacji            | Warunki i ograniczenia refundacji                                                                           | Instrumenty dzielenia ryzyka |
|---------------|------------------------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------|
| Austria       | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Belgia        | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Bułgaria      | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Chorwacja     | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Cypr          | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Czechy        | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Dania         | Tak, brak dodatkowych danych | Dla osób powyżej 60. roku życia z POChP                                                                     | Nie dotyczy                  |
| Estonia       | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Finlandia     | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Francja       | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Grecja        | Refundowany, 100%            | Dla wszystkich pacjentów powyżej 75. roku życia i pacjentów w wieku 60-74 lat z chorobami współistniejącymi | Nie dotyczy                  |
| Hiszpania     | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Holandia      | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Irlandia      | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Islandia      | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Liechtenstein | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Litwa         | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Luksemburg    | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Łotwa         | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Malta         | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Niemcy        | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Norwegia      | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Portugalia    | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Rumunia       | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Słowacja      | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Słowenia      | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Szwajcaria    | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Szwecja       | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Węgry         | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |
| Włochy        | Nierefundowany               | Nie dotyczy                                                                                                 | Nie dotyczy                  |

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Arexvy jest finansowany w 2 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Nie przedstawiono informacji o instrumentach dzielenia ryzyka. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka przedstawiono w tabeli powyżej.

## 10. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 08.01.2025 r. znak PLR.4500.3924.2024.6.WMO (data wpływu do AOTMiT 08.01.2025 r.) Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r. poz. 930, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu:

- Arexvy, szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi dróg oddechowych (RSV) (rekombinowana, z adiuwantem), proszek i zawiesina do sporządzania zawiesiny do wstrzykiwań, 1 fiol., GTIN: 05909991513610

we wskazaniu: czynne uodpornienie w celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych wywoływanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u osób dorosłych w wieku 60 lat i starszych.

### Problem zdrowotny

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

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

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

### Alternatywne technologie medyczne

Jako komparator główny w analizach Wnioskodawca wybrał brak szczepienia, natomiast jako komparator dodatkowy szczepionkę Abrysvo. Analitycy uznali wybór komparatora za zasadny.

### Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego badań pierwotnych wnioskodawcy włączono 1 RCT – AreSVi-066 dot. skuteczności szczepionki Arexvy względem braku szczepień. Zidentyfikowano 9 przeglądów systematycznych dot. skuteczności oraz bezpieczeństwa szczepienia ochronnego przeciwko RSV z zastosowaniem RSVPreF3 OA (Arexvy): Zeng 2024, Boylan 2024, Ricco 2024, Pang 2024, Wroblewski 2024, Du 2024, Sheshadri 2024, Wu 2024, Moreira 2024 oraz 4 źródła dotyczące danych rzeczywistej praktyki klinicznej odnoszące się do 7 badań (IVY, VISION, KPSC, VHA, Medicare/ESRD, Hause 2024, Lloyd 2024).

W badaniu ARESVi-006 wykazano skuteczność RSVPreF3 OA w zapobieganiu LRTD związanej z RSV u pacjentów starszych dorosłych (w wieku  $\geq 60$  lat) względem PLC na poziomie 82,6% (95%CI: 57,9; 94,1) w pierwszym sezonie RSV, 56,1% (97,5%CI: 28,2; 74,4) w drugim sezonie RSV oraz 48,0% (95%CI: 8,7; 72,0) w trzecim sezonie RSV. Z kolei do końca 2. sezonu RSV (1+2 sezon) odnotowano skuteczność na poziomie 74,5% (95%CI: 60,0; 84,5), a do końca 3. sezonu (1+2+3 sezon) 62,9 (97,5%CI: 46,7; 74,8).

Wykazano zależność od podtypu RSV. Skuteczność Arexvy w zapobieganiu ARI związanej z RSV u pacjentów starszych dorosłych względem PLC wyniosła w pierwszym sezonie RSV 71,7% (95%CI: 56,2; 82,3). Z kolei do końca 2. sezonu RSV (1+2 sezon) odnotowano skuteczność na poziomie 62,1% (95%CI: 52,1; 70,3), a do końca 3. sezonu RSV (1+2+3 sezon) 51,1% (95%CI: 40,3; 60,2). Nie wykazano zależności od podtypu RSV.

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.

Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają doniesienia z badań eksperymentalnych.

W ramach podstawowych ograniczeń analizy klinicznej należy wskazać brak badań z randomizacją bezpośrednio porównujących szczepionki Arexvy i Abrysvo we wnioskowanej populacji. Celem oceny skuteczności i bezpieczeństwa ww. terapii wnioskodawca przedstawił wyniki porównania pośredniego przeprowadzonego metodą Buchera. Niemniej trzeba mieć na uwadze, że tego rodzaju porównania zawsze wiążą się niższą wiarygodnością uzyskanych wyników. Wynika to m.in. z samej metodyki oraz heterogeniczności uwzględnionych prób klinicznych. Dodatkowo należy wskazać na brak możliwości porównania skuteczności szczepionek Arexvy i Abrysvo w 3. sezonie.

Ponadto należy wskazać, na brak długoterminowych wyników dotyczących skuteczności szczepionki Arexvy. Dostępne dane dotyczą I., II. i III. sezonu epidemicznego.

### Analiza bezpieczeństwa

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.

Wnioskodawca wskazuje, że osobnym przypadkiem jest występowanie zespołu Guillaina-Barrégo (zapalenie nerwów obwodowych), stanowiącego poważne powikłanie szczepień ochronnych w populacji osób starszych. Przeprowadzona analiza wskazuje co prawda na częstsze występowanie tego powikłania u osób, którym podano RSVPreF3 OA, należy jednak podkreślić, że występowanie zespołu Guillaina-Barrégo jest efektem ekstremalnie rzadkim, z zapadalnością na poziomie 3-10 / 1 milion dawek w grupie osób, którym podano RSVPreF3 OA. W związku z tym uwzględnienie występowania omawianego zdarzenia niepożądanego nie będzie miało wpływu na wyniki ilościowe i wnioski z przeprowadzonej analizy.

### Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Dla porównania Arexvy względem braku szczepienia ochronnego przeprowadzono analizę kosztów-użyteczności (CUA).

Zgodnie z wynikami CUA wnioskodawcy, zastosowanie szczepionki Arexvy vs braku szczepienia jest [redacted]. Oszacowana wartość parametru ICUR w perspektywie płatnika publicznego (NFZ) wyniosła 123 864 PLN/QALY i 261 670 PLN/QALY z perspektywy wspólnej. Oszacowana wartości ICUR w perspektywie NFZ znajduje się poniżej progu opłacalności.

W AE wnioskodawcy przedstawiono również wyniki podstawowe analizy ekonomicznej przy założeniu, że szczepionka Arexvy zostanie włączona na listę 65+. Wartość ICUR dla przeprowadzonego porównania wynosi [redacted]

Wartość ICUR dla powyższego oszacowania pozostaje bez zmian w perspektywie wspólnej.

Jednocześnie, oszacowania przy założeniu włączenia Arexvy na listę 65+ wskazują, że koszt zastosowania Arexvy w profilaktyce zakażeń RSV w populacji docelowej

zł.

Jako główne ograniczenie analizy należy wskazać brak długoterminowych danych skuteczności dla wnioskowanej technologii oraz ograniczone czasowo dane dot. zanikania skuteczności szczepionki Arexvy (w analizie przyjęto, że skuteczność szczepionki Arexvy utrzymuje się przez 5 kolejnych sezonów zakażeń RSV, przy czym opublikowane wyniki dotyczą 3 kolejnych sezonów od momentu jej podania).

Dodatkowo ze względu na brak danych polskich w modelu ekonomicznym niektóre dane wejściowe przyjęto na podstawie danych zagranicznych np. dane epidemiologiczne (zachorowalność, sezonowość RSV), dane wykorzystane do oszacowania wartości utraconych lat życia i utraconego QALY oraz danych dla populacji pediatrycznej (rozkład częstości zakażeń RSV w Polsce w podziale na miesiące kalendarzowe).

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet wnioskodawcy jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Arexvy (szczepionki przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV, ang. respiratory syncytial virus); rekombinowanej, 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) wywołanej przez RSV.

Prognozowana łączna liczba pacjentów stosujących szczepionkę Arexvy w wariancie podstawowym scenariusza nowego wynosi 38 658 pacjentów w I. roku oraz 45 552 w II. roku analizy, natomiast w wariancie dodatkowym scenariusza nowego wynosi [redacted] pacjentów w I. roku oraz [redacted] w II. roku analizy.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie podstawowym, zakładającym refundację na poziomie 50% dla wszystkich osób z populacji docelowej, w przypadku objęcia refundacją szczepionki Arexvy we wnioskowanym wskazaniu w perspektywie NFZ nastąpi spadek wydatków płatnika publicznego o ok. 10,12 mln zł w I roku refundacji oraz ok. 11,96 mln zł w II roku refundacji. W perspektywie wspólnej nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 5,20 mln zł w I roku refundacji oraz ok. 6,13 mln zł w II roku refundacji.

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy w wariancie dodatkowym, zakładającym refundację na poziomie 50% dla osób w wieku 60-64 lata oraz bezpłatny dostęp dla pacjentów od 65 r. ż. w przypadku objęcia refundacją szczepionki Arexvy we wnioskowanym wskazaniu w perspektywie NFZ nastąpi [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] zł w I roku refundacji oraz ok. [redacted] zł w II roku refundacji. W perspektywie wspólnej nastąpi [redacted] wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted] zł w I roku refundacji oraz ok. [redacted] zł w II roku refundacji.

Najważniejszymi ograniczeniami analizy są te związane z oszacowaniem wielkości populacji docelowej. Wnioskodawca uwzględniła liczebność populacji w wieku 60 lat i starszych na podstawie prognozy GUS. Przy czym finalne oszacowania populacji docelowej oparto o liczne założenia, w tym odsetki wyszczepialności dla innych rodzajów szczepionek oraz arbitralnie przyjęte udziały w rynku. Ponadto wnioskodawca uwzględniła w scenariuszu istniejącym wyłącznie populację stosującą szczepionkę Abrysvo. Nie uwzględniono populacji, która nie stosowała dotychczas szczepienia, a która mogłaby zdecydować się na szczepienie po rozpoczęciu refundacji produktu Arexvy. Jednocześnie analiza nie zawiera oszacowań wariantu minimalnego i maksymalnego, co stanowi niezgodność z wymaganiami minimalnymi. Powyższe może wpływać na wyniki analizy i stanowi niepewność wnioskowania.

**Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 28.04.2025 r. przy zastosowaniu słów kluczowych Arexvy, RSVpreF3 OA. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne: jedną pozytywną (HAS 2024), drugą negatywną (PBAC 2024).

Agencja HAS wydała pozytywną rekomendację dotyczącą sezonowego szczepienia osób w wieku 75 lat i starszych przeciwko wirusowi RSV, aby ograniczyć liczbę infekcji dolnych dróg oddechowych. Zaleca także szczepienie osób w wieku 65-74 lata z chorobami układu oddechowego lub sercowego. HAS nie wypowiedział się na temat konieczności szczepienia przypominającego.

PBAC wydał negatywną rekomendację, nie zalecając szczepionki Arexvy (RSVpreF3 OA) do objęcia Narodowym Programem Szczepień. Chociaż uznano, że szczepionka wykazuje lepszą skuteczność niż brak szczepienia, PBAC uznał współczynnik efektywności kosztowej za zbyt wysoki, co było głównym powodem odrzucenia, zwłaszcza w przypadku osób w wieku 60-74 lata oraz rdzennych mieszkańców.

## 11. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 58. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

| Wykaz niezgodności                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  | Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)                                          | Komentarz oceniającego                                                                                               |
|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| <p>Analiza podstawowa nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1–4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (<b>§ 5 ust. 2 pkt 6 Rozporządzenia</b>).</p> <p><u>Wyjaśnienie:</u> W ramach analizy ekonomicznej wnioskodawca przyjął założenia, które nie zostały w sposób wystarczający uzasadnione:</p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1) brak jest informacji na temat uwzględnienia zmian skuteczności szczepionki w zależności od wieku populacji i grup ryzyka;</li> <li>2) w modelu nie uwzględniono zdarzeń niepożądanych związanych ze szczepieniem. W modelu dostarczonym przez Zamawiającego prawdopodobieństwa wystąpienia tych zdarzeń zostały wyzerowane. W modelu dostosowanym do warunków polskich przyjęto analogicznie. Powyższe założenie wymaga szerszego uzasadnienia m.in. w kontekście danych z rzeczywistej praktyki klinicznej w zakresie występowania np. zespołu Guillaina-Barrégo stanowiącego poważne powikłanie szczepień ochronnych w populacji osób starszych.</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) ?</li> <li>2) ?</li> </ol> | <ol style="list-style-type: none"> <li>1) Przedstawiono wyjaśnienie</li> <li>2) Przedstawiono wyjaśnienie</li> </ol> |

## 12. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

|                |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
|----------------|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Boylan 2024    | 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. <i>Biologics</i> 4(1):17–29                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
| Curran 2024    | Curran D, Matthews S, Cabrera ES, Pérez SN, Brevia LP, Rämet 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. <i>Influenza and Other Respiratory Viruses</i> 18(2):e13236                                                                                                                                                              |
| Domnich 2025   | 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. <i>Medicina (Kaunas)</i> 61(1):67                                                                                                                                                                                                                                                                                                                        |
| Du 2024        | 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. <i>Journal of Infection</i> 89(2):106211.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Feldman 2023   | 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. <i>Clin Infect Dis</i> 78(1):202–209                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| Hause 2024     | Hause AM. (2024) Early Safety Findings Among Persons Aged ≥60 Years Who Received a Respiratory Syncytial Virus Vaccine — United States, May 3, 2023–April 14, 2024. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep</i> 73(21):489–494                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                  |
| Ison 2024      | 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. <i>Clin Infect Dis</i> 78(6):1732–1744.                                                                                                                                                                                                                    |
| Ison 2024 a    | 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 ≥ 60 Years of Age Over 3 RSV Seasons. <i>CHEST</i> ; październik 2024; Boston, USA.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                     |
| Ison 2024 b    | 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: <a href="https://papers.ssrn.com/abstract=5011569">https://papers.ssrn.com/abstract=5011569</a> (27.11.2024). |
| Lloyd 2024     | 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: <a href="https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-06-26-28/06-RSV-Adult-Lloyd-508.pdf">https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-06-26-28/06-RSV-Adult-Lloyd-508.pdf</a> (7.8.2024).                                                                                                                                              |
| Moreira 2024   | 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. <i>Eur Geriatr Med</i> .                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Munjal 2024    | Munjal I. (2024) RSVpreF Adult Clinical Development Update. Advisory Committee on Immunization Practices., Atlanta Dostęp: <a href="https://stacks.cdc.gov/view/cdc/157866">https://stacks.cdc.gov/view/cdc/157866</a> (7.8.2024)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| Pang 2024      | 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. <i>BMC Public Health</i> 24(1):1244.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
| Papi 2023      | 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. <i>N Engl J Med</i> 388(7):595–608                                                                                                                                                                                                                                                                           |
| Payne 2024     | 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. <i>The Lancet</i> 404(10462):1547–1559                                                                                                                       |
| Ricco 2024     | 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. <i>Vaccines</i> 12(5):500.                                                                                                                                                                                                                                                                                |
| Sheshadri 2024 | Sheshadri A, Evans SE. (2024) Respiratory Syncytial Virus Vaccination in the Adult Pulmonary Patient. <i>CHEST</i> 0(0):                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                             |

|                 |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                   |
|-----------------|-------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Surie 2024      | Surie D. (2024) Effectiveness of adult respiratory syncytial virus (RSV) vaccines, 2023–2024. Advisory Committee on Immunization Practices., Atlanta Dostęp: <a href="https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-06-26-28/07-RSV-Adult-Surie-508.pdf">https://www.cdc.gov/vaccines/acip/meetings/downloads/slides-2024-06-26-28/07-RSV-Adult-Surie-508.pdf</a> (18.7.2024).                 |
| Walsh 2023      | Walsh EE, Pérez Marc G, Zareba AM, Falsey AR, Jiang Q, Patton M, Polack FP, Llapur C, Doreski PA, Ilangovan K, Râmet 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. <i>N Engl J Med</i> 388(16):1465–1477.                                                                                                                 |
| Walsh 2023 a    | Walsh EE, Ilangovan K, Zareba A, Jiang Q, Marc GP, Verbeek T, Breedt 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). <i>Open Forum Infect Dis</i> 10(Suppl 2):ofad500.1468 |
| Walsh 2024      | Walsh EE, Marc GP, Falsey AR, Jiang Q, Eiras D, Patton M, Polack FP, Llapur C, Doreski PA, Zareba AM, Ilangovan K, Râmet M, Fukushima Y, Hussen N, Bont LJ, i in. (2024) RENOIR Trial — RSVpreF Vaccine Efficacy over Two Seasons. <i>New England Journal of Medicine</i> 391(15):1459–1460.                                                                                                                      |
| Wroblewski 2024 | Wroblewski D, Brust-Sisti LA, Bridgeman M, Bridgeman MB. (2024) Vaccines for Respiratory Syncytial Virus Prevention in Older Adults. <i>Ann Pharmacother</i> 0(0):1–11                                                                                                                                                                                                                                            |
| Wu 2024         | 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. <i>Vaccines (Basel)</i> 12(8):879                                                                                                                                                                      |
| Zeng 2024       | 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. <i>International Journal of Infectious Diseases</i> 146(107118):                                                                                                                                         |

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

|                                              |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                           |
|----------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| AAFP 2024                                    | Redondo, E., Rivero-Calle, I., Mascarós, E., Ocaña, D., Jimeno, I., Gil, Á., Linares, M., Onieva-García, M. Á., González-Romo, F., Yuste, J., & Martín-Torres, F. (2024). Respiratory Syncytial Virus Vaccination Recommendations for Adults Aged 60 Years and Older: The NeumoExperts Prevention Group Position Paper. <i>Archivos de bronconeumología</i> , 60(3), 161–170. <a href="https://doi.org/10.1016/j.arbres.2024.01.004">https://doi.org/10.1016/j.arbres.2024.01.004</a>                     |
| ACIP 2024                                    | Britton A, Roper LE, Kotton CN, et al. Use of Respiratory Syncytial Virus Vaccines in Adults Aged ≥60 Years: Updated Recommendations of the Advisory Committee on Immunization Practices - United States, 2024. <i>MMWR Morb Mortal Wkly Rep</i> . 2024;73(32):696-702. Published 2024 Aug 15. doi:10.15585/mmwr.mm7332e1                                                                                                                                                                                 |
| ATAGI 2024                                   | Respiratory syncytial virus (RSV). Australian Government Department of Health and Aged Care, Australian Immunisation Handbook. Pozyskano z <a href="https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/respiratory-syncytial-virus-rsv">https://immunisationhandbook.health.gov.au/contents/vaccine-preventable-diseases/respiratory-syncytial-virus-rsv</a> , dostęp z 28.10.2024 r.                                                                                       |
| CDC 2024                                     | Vaccines for Older Adults. U.S. Centers For Disease Control and Prevention. Pozyskano z : <a href="https://www.cdc.gov/rsv/vaccines/older-adults.html">https://www.cdc.gov/rsv/vaccines/older-adults.html</a> , dostęp z 28.10.2024 r.                                                                                                                                                                                                                                                                    |
| HAS 2024                                     | HAS. (2024) Stratégie vaccinale de prévention des infections par le VRS chez l'adulte âgé de 60 ans et plus. Dostęp: <a href="https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460918/fr/strategie-vaccinale-de-prevention-des-infections-par-le-vrs-chez-l-adulte-age-de-60-ans-et-plus">https://www.has-sante.fr/jcms/p_3460918/fr/strategie-vaccinale-de-prevention-des-infections-par-le-vrs-chez-l-adulte-age-de-60-ans-et-plus</a> (28.04.2025).                                                                    |
| NACI 2024                                    | Respiratory syncytial virus (RSV) vaccines: Canadian Immunization Guide. Government of Canada. Pozyskano z: <a href="https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines.html">https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-4-active-vaccines.html</a> , dostęp z 28.10.2024 r.                                                                                |
| NEPG 2024                                    | Esther Redondo, Irene Rivero-Calle, Enrique Mascarós, et al. Respiratory Syncytial Virus Vaccination Recommendations for Adults Aged 60 Years and Older: The NeumoExperts Prevention Group Position Paper, <i>Archivos de Bronconeumología</i> , Volume 60, Issue 3, 2024, Pages 161-170, ISSN 0300-2896, <a href="https://doi.org/10.1016/j.arbres.2024.01.004">https://doi.org/10.1016/j.arbres.2024.01.004</a> .                                                                                       |
| PBAC 2024                                    | PBAC. (2024) PBAC Public summary document - Arexvy. Dostęp: <a href="https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2024-07/pbac-web-outcomes-07-2024.pdf">https://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2024-07/pbac-web-outcomes-07-2024.pdf</a> (28.04.2025).                                                                                                                                                                             |
| PTMR 2023                                    | Kalendarz szczepień dorosłych. Polskie Towarzystwo Medycyny Rodzinnej, Fundacja My Pacjenci, dostęp z 17.09.2024 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                       |
| PTMR/PTChP/PTD/PTA/<br>KLRwP/PTK/PTW<br>2023 | Rekomendacje grupy ekspertów w zakresie szczepień przeciw wirusowi RS osób dorosłych. Lekarz POZ 6/2023, dostęp z dnia 17.09.2024 r.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                      |
| Wytyczne konsultantów krajowych 2024         | Wytyczne konsultanta krajowego z dziedziny chorób płuc oraz konsultanta krajowego w dziedziny medycyny rodzinnej dotyczące diagnostyki i leczenia POCHP w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej z dnia 16 lutego 2024 r.<br><br>Wytyczne konsultanta krajowego alergologii, konsultanta krajowego medycyny rodzinnej oraz prezydenta Polskiego Towarzystwa Alergologicznego dotyczące diagnostyki i leczenia astmy u dorosłych w POZ, z uwzględnieniem opieki koordynowanej z dnia 16 lutego 2024 r. |

### Pozostałe publikacje

|                   |                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                               |
|-------------------|-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Bianchini 2020    | Bianchini S, Silvestri E, Argentiero A, Fainardi V, Pisi G, Esposito S. Role of Respiratory Syncytial Virus in Pediatric Pneumonia. <i>Microorganisms</i> . 2020; 8(12):2048. <a href="https://doi.org/10.3390/microorganisms8122048">https://doi.org/10.3390/microorganisms8122048</a>                                                                                                                                                                                                       |
| ChPL Arexvy       | Charakterystyka Produktu Leczniczego Arexvy (data ostatniej aktualizacji przez EMA: 09.10.2024 r.)                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                            |
| Falsey 2000       | Falsey AR, Walsh EE. (2000) Respiratory Syncytial Virus Infection in Adults. <i>Clin Microbiol Rev</i> 13(3):371–384.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| Gambadauro 2024   | Gambadauro A, Galletta F, Li Pomi A, Manti S, Piedimonte G. (2024) Immune Response to Respiratory Viral Infections. <i>Int J Mol Sci</i> 25(11):6178.                                                                                                                                                                                                                                                                                                                                         |
| GBD 2023          | Du Y, Yan R, Wu X, Zhang X, Chen C, Jiang D, Yang M, Cao K, Chen M, You Y, Zhou W, Chen D, Xu G, Yang S. (2023) Global burden and trends of respiratory syncytial virus infection across different age groups from 1990 to 2019: A systematic analysis of the Global Burden of Disease 2019 Study. <i>International Journal of Infectious Diseases</i> 135:70–76.                                                                                                                             |
| Kiss 2014         | Kiss G, Holl JM, Williams GM, Alonas E, Vanover D, Lifland AW, Gudheti M, Guerrero-Ferreira RC, Nair V, Yi H, Graham BS, Santangelo PJ, Wright ER 2014. Structural Analysis of Respiratory Syncytial Virus Reveals the Position of M2-1 between the Matrix Protein and the Ribonucleoprotein Complex. <i>J Virol</i> 88:. <a href="https://doi.org/10.1128/jvi.00256-14">https://doi.org/10.1128/jvi.00256-14</a>                                                                             |
| Li 2023           | Li Y, Kulkarni D, Begier E, Wahi-Singh P, Wahi-Singh B, Gessner B, Nair H. (2023) Adjusting for Case Under-Ascertainment in Estimating RSV Hospitalisation Burden of Older Adults in High-Income Countries: a Systematic Review and Modelling Study. <i>Infect Dis Ther</i> 12(4):1137–1149.                                                                                                                                                                                                  |
| Nitsch-Osuch 2023 | Nitsch-Osuch A., Antczak A., Barczyk A., et al. (2023). Rekomendacje grupy ekspertów w zakresie szczepień przeciw wirusowi RS osób dorosłych. <i>Lekarz POZ</i> . 9(6): 301-308. Pozyskano z: <a href="https://www.termedia.pl/Rekomendacje-grupy-ekspertow-w-zakresie-szczepien-przeciw-wirusowi-RS-osob-doroslych,98,52098,1,1.html">https://www.termedia.pl/Rekomendacje-grupy-ekspertow-w-zakresie-szczepien-przeciw-wirusowi-RS-osob-doroslych,98,52098,1,1.html</a> , dostęp 05.03.2025 |
| Njue 2023         | Njue A, Nuabor W, Lyall M, Margulis A, Mauskopf J, Curcio D, Kurosky S, Gessner BD, Begier E. (2023) Systematic Literature Review of Risk Factors for Poor Outcomes Among Adults With Respiratory Syncytial Virus Infection in High-Income Countries. <i>Open Forum Infect Dis</i> 10(11):ofad513                                                                                                                                                                                             |
| Wróblewska 2024   | Wróblewska M, Naumnik W. (2024) Zakażenia RSV u dorosłych - cz. 1: etiologia i patogenez. Dostęp: <a href="http://www.mp.pl/social/article/341110">http://www.mp.pl/social/article/341110</a> (05.03.2025 r.).                                                                                                                                                                                                                                                                                |

## 13. Załączniki

- Załącznik 1. Analiza problemu decyzyjnego, Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Arexvy w odpowiedzi na uwagi AOTMiT, Wersja 2.0, Kwiecień 2025, [REDACTED].
- Załącznik 2. Analiza kliniczna, Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Arexvy w odpowiedzi na uwagi AOTMiT, Wersja 2.0, Kwiecień 2025, [REDACTED].
- Załącznik 3. Analiza ekonomiczna, Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Arexvy w odpowiedzi na uwagi AOTMiT, Wersja 1.5/2.0, Kwiecień 2025, [REDACTED].
- Załącznik 4. Analiza wpływu na budżet, Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Arexvy w odpowiedzi na uwagi AOTMiT, Wersja 1.5/2.0, Kwiecień 2025, [REDACTED].
- Załącznik 5. Odpowiedź na pismo nr OT.423.0.1.2025.11.KO odnoszące się do niezgodności analiz HTA przedłożonych dla produktu leczniczego Arexvy, 14.04.2025