



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

WYDZIAŁ OCENY TECHNOLOGII MEDYCZNYCH

Wniosek o objęcie refundacją
leku **Beyfortus (nirsewimab)**
w ramach programu lekowego:
„Profilaktyka zakażeń wirusem RS”
Analiza weryfikacyjna

OTAP.4131.5.2026

Data ukończenia: 16 lipca 2026 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022r., 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 z późn. zm.), 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. z 2026 r., poz. 253)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: Sanofi 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.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), 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. z 2026 r., poz. 253)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)².

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB oraz Pfizer Polska Sp. z o.o.

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

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

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233 z późn. zm.), 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. z 2026 r., poz. 253)¹ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026r., poz. 253)².

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

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

¹ podstawa prawna zakreślonych danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253)

² podstawa prawna zakreślonych w analizie weryfikacyjnej Agencji danych objętych tajemnicą przedsiębiorcy będącego wnioskodawcą w rozumieniu ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253).

Wykaz wybranych skrótów

ADA	przeciwciała przeciwekowe (antidrug antibodies)
Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AE	analiza ekonomiczna
AEs	zdarzenia niepożądane (adverse events)
AESI	zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (adverse events of special interest)
AKL	analiza kliniczna
APD	analiza problemu decyzyjnego
ASMR	dotatkowa korzyść medyczna w porównaniu z dostępnymi alternatywami (fr. amélioration du service médical rendu);
AT	analiza zgodna z zastosowanym leczeniem (as treated)
AWA	analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	analiza wpływu na budżet
AUC	pole pod krzywą zależności stężenia leku we krwi od czasu (area under the curve)
BPD	Dysplazja oskrzelowo-płucna
CCA	analiza konsekwencji kosztów (cost-consequences analysis)
CDA-AMC	Canadian Drug Agency; dawniej CADTH
CD	cena detaliczna
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CF	mukowiscydoza
CHB	cena hurtowa brutto
CHD	wrodzona wada serca (congenital heart disease)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CLD	przewlekła choroba płuc (chronic lung disease)
CMA	analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
Cmax	stężenie maksymalne leku we krwi
CUA	analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CZN	cena zbytu netto
ECDC	European Centre for Disease Prevention and Control
EEA	Europejski Obszar Gospodarczy (European Economic Area)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	ocena technologii medycznych (health technology assessment)
ICUR	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
ITT	analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem / analiza zgodna z intencją leczenia (intention-to-treat)
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. 2026, poz. 612)
LTRI	zakażenia dolnych dróg oddechowych (lower respiratory tract infection)
mAB	przeciwciało monoklonalne (monoclonal antibody)
MIV	inwazyjną wentylację mechaniczną (mechanical invasive ventilation)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NIR	nirsewimab
NIZP PZH – PIB	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny – Państwowy Instytut Badawczy
NCI-CTCAE	system klasyfikacji działań niepożądanych (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NNH	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)

NNT	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NOCD	nowo rozpoznana choroba przewlekła (new onset chronic disease)
OAiIT	oddział anestezjologii i intensywnej terapii
PAL	paliwizumab
PBAC	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (Australia)
PD	analiza w populacji otrzymującej dawkę NIR zgodną z wagą (proposed dosed)
PLC	placebo
PO	poziom odpłatności
POZ	podstawowa opieka zdrowotna
PTP	Polskie Towarzystwo Pediatryczne
PTW	Polskie Towarzystwo Wakcynologii
PSUR	okresowy rejestr działań niepożądanych (Periodic Safety Update Report)
QALY	lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 11 kwietnia 2022 r. zmieniające rozporządzenie w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz.U. 2022 poz. 836)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 24 października 2023 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto, o objęcie refundacją i ustalenie ceny zbytu netto technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie ceny zbytu netto leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego i wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. 2023 poz. 2345)
RCT	badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	bezwzględna różnica ryzyka (risk difference),
RR	ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RRR	względna redukcja ryzyka (relative risk reduction)
RSS	instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RSV	syncytialny wirus oddechowy (respiratory syncytial virus)
RSVpreF	szczepionka przeciwko RSV zawierająca białko F wirusa RSV w tzw. konformacji prefuzyjnej (przed wnikiem do komórki)
RT-PCR	badanie molekularne: reakcja łańcuchowa polimerazy z odwrotną transkrypcją (Reverse Transcription Polymerase Chain Reaction)
SAE	ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse event)
SMA	rdzeniowy zanik mięśni
SMR	rzeczywista korzyść medyczna - wartość kliniczna leku) (service médical rendu)
TEAE	zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia (treatment emergent adverse events)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
TESAE	ciężkie zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia (treatment-emergent serious adverse events)
UCZ	urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2026 poz. 253)
Ustawa o świadczeniach	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2025 poz. 1461)
WDŚ	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	wysokość limitu finansowania
Wnioskodawca	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
Wytyczne AOTMiT	Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny świadczeń opieki zdrowotnej.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	5
1. Informacje o wniosku	7
2. Kluczowe informacje i wnioski	8
3. Problem decyzyjny	17
3.1. Technologia wnioskowana	17
3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	18
3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	22
4. Ocena analizy klinicznej	24
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	24
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	25
4.1.1.2. Ocena badań	34
4.1.1.3. Ocena syntezy wyników	37
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	37
4.2.1. Wyniki analizy skuteczności	37
4.2.1.1. Porównanie NIR vs. PLC (I sezon RSV)	37
4.2.1.2. Porównanie NIR vs. brak profilaktyki (I sezon RSV)	38
4.2.1.3. Porównanie NIR vs. paliwizumab (I i II sezon RSV)	39
4.2.1.4. Porównanie NIR vs. Abrysvo	41
4.2.1.5. Efektywność praktyczna nirsewimabu	42
4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	42
4.2.3. Wyniki opracowań wtórnych	46
5. Ocena analizy ekonomicznej	48
5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	48
5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy	48
5.1.2. Dane wejściowe do modelu	50
5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	52
5.2.1. Wyniki analizy podstawowej	52
5.2.1.1. Wyniki analizy podstawowej – populacja łączna: refundacja apteczna + program lekowy	53
5.2.2. Wyniki analizy progowej	55
5.2.2.1. Wyniki analizy progowej – populacja łączna: refundacja apteczna + program lekowy	55
5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości	56
5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	57
5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej	58
5.3.2. Obliczenia własne Agencji	60
6. Ocena analizy wpływu na budżet	62

6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet	62
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	62
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	62
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet	65
6.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	65
6.2.2.	Wyniki analiz wrażliwości	67
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	68
6.3.1.	Ocena analizy wpływu na budżet	69
6.3.2.	Obliczenia własne Agencji	70
7.	Uwagi do zapisu programu lekowego	72
8.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych	75
9.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	77
10.	Źródła	78

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 3.04.2026 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4500.141.2026.11.WMO
PLR.4500.143.2026.11.WMO

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Beyfortus (nirsewimab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, 1 amp. strzyk., GTIN: 05909991537791;
 - Beyfortus (nirsewimab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 100 mg, 1 amp. strzyk., GTIN: 05909991537814
- Wnioskowane wskazanie:
zgodnie z zapisami programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS”

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

- Lek stosowany w ramach programu lekowego

Deklarowany poziom odpłatności:

- bezpłatnie

Grupa limitowa:

- nowa grupa limitowa

Proponowana cena zbytu netto:

- Beyfortus (nirsewimab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, 1 amp. strzyk., GTIN: 05909991537791: [REDACTED]
- Beyfortus (nirsewimab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 100 mg, 1 amp. strzyk., GTIN: 05909991537814: [REDACTED]

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

☐ TAK ☒ NIE

Analizy załączone do wniosku:

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

Podmiot odpowiedzialny
Sanofi Winthrop Industrie
82 avenue Raspail
94250 Gentilly
Francja

Wnioskodawca
Sanofi Sp. z o.o.
ul. Marcina Kasprzaka 6
01-211 Warszawa
Polska

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Przedmiotowy wniosek dotyczy objęcia refundacją produktu leczniczego: Beyfortus (nirsewimab) we wskazaniu wynikającym z treści uzgodnionego programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS”.

Wnioskowane wskazanie refundacyjne dla leku Beyfortus (nirsewimab) jest węższe niż wskazanie rejestracyjne: Beyfortus jest zarejestrowany w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV u:

- noworodków i niemowląt w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV;
- dzieci do ukończenia 24. miesiąca życia, które pozostają narażone na ciężką chorobę wywołaną przez RSV w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV

Tabela 1. Koszty produktu leczniczego Beyfortus (nirsewimab)

Wariant	Opakowanie	CZN [PLN]	UCZ [PLN]	CHB [PLN]	WLF [PLN]	PO [PLN]	WDŚ [PLN]
Bez RSS	Beyfortus 50 mg					bezpłatnie	
	Beyfortus 100 mg						

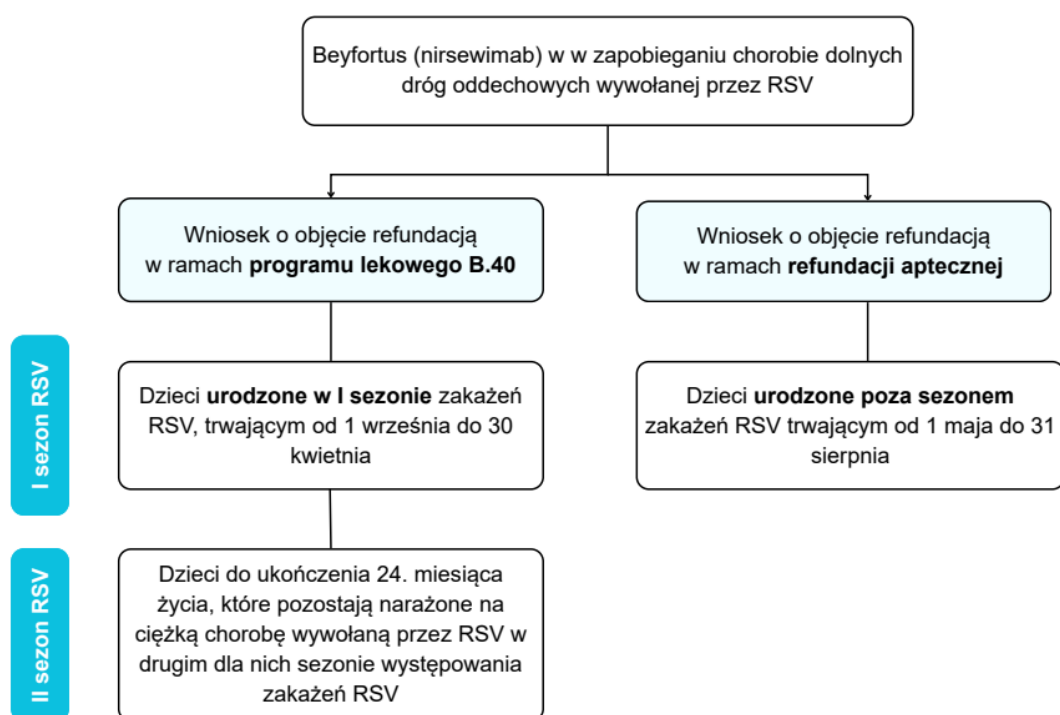
CZN – cena zbytu netto; **CHB** – cena hurtowa brutto; **UCZ** – urzędowa cena zbytu; **PO** – poziom odpłatności; **WDŚ** – wysokość dopłaty świadczeniobiorcy; **WLF** – wysokość limitu finansowania

Wnioskodawca nie zaproponował mechanizmu dzielenia ryzyka.

Ustalona kategoria refundacyjna i poziom odpłatności jest prawidłowa, należy jednak zwrócić uwagę na populacyjny charakter planowanego dostępu do technologii medycznej. Szczegóły omówiono poniżej.

Równolegle procedowany wniosek refundacyjny

Wnioskodawca równolegle złożył również wniosek refundacyjny dotyczący objęcia finansowanie ze środków publicznych nirsewimabu w populacji noworodków i niemowląt urodzonych poza sezonem zakażeń RSV, w ramach refundacji aptecznej:



Rysunek 1. Równolegle procedowane wnioski refundacyjne dotyczące produktu leczniczego Beyfortus

Źródło: opracowanie AOTMiT

Tym samym, wskazanie refundacyjne leku Beyfortus zostało przez Wnioskodawcę **administracyjnie rozdzielone** według kryterium daty urodzenia (przed sezonem RSV albo w trakcie sezonu RSV) i uwzględnione w dwóch, osobnych wnioskach o objęcie refundacją:

- w ramach programu lekowego B.40 („Profilaktyka zakażeń wirusem RSV”);

- w populacji dzieci urodzonych w pierwszym dla nich sezonie zakażeń wirusem RS, trwającym od 1 września do 30 kwietnia oraz
- w dodatkowej populacji dzieci w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV w sytuacji występowania ryzyka zdrowotnego: ciężkiego przebiegu choroby (mukowiscydoza, hemodynamicznie istotna wrodzona wada serca, dysplazja oskrzelowo-płucna oraz rdzeniowy zanik mięśni).
- **w ramach refundacji aptecznej:** populacja dzieci urodzonych poza sezonem zakażeń wirusem RS (1 maja – 31 sierpnia), w pierwszym dla nich sezonie występowania RSV.

Agencja zwraca uwagę, że łączna populacja docelowa objęta oboma wnioskami refundacyjnymi odpowiada pełnej kohorcie dzieci urodzonych w danym roku. W związku z tym powstaje wątpliwość czy połączenie refundacji aptecznej + programu lekowego stanowi najbardziej adekwatny mechanizm finansowania tak szeroko zdefiniowanej populacji, a także czy nie zasadne byłoby rozważenie alternatywnych rozwiązań organizacyjnych i refundacyjnych, lepiej dostosowanych do populacyjnego charakteru planowanej interwencji. Zwróciła na to uwagę również Rada Naukowa Koalicji na rzecz profilaktyki zakażeń RSV, która w raporcie podkreśliła, że „ze względu na potrzebę populacyjnego charakteru uodpornienia biernego przeciw RSV, to właśnie program polityki zdrowotnej i finansowanie świadczeń w ramach PSO są optymalnymi modelami udzielania świadczeń. Bierna immunoprofilaktyka zakażeń RSV została już ujęta w PSO na 2025 r. wśród szczepień zalecanych, podobnie jak szczepienia przeciwko RSV dla kobiet w ciąży”³.

W tabeli poniżej zaprezentowano możliwe modele finansowania populacyjnej profilaktyki biernej RSV.

Tabela 2. Modele finansowania populacyjnej profilaktyki biernej

Model finansowania	Zalety i wady modeli populacyjnej profilaktyki biernej według Rady Naukowej Koalicji na rzecz profilaktyki zakażeń RSV
Refundacja apteczna	✓ Umożliwia wysoką dostępność leku dla pacjentów w aptekach (lecz pacjent nie jest stanie samodzielnie z niego korzystać). ✓ Świadczenia bezpłatne (lista leków bezpłatnych dla dzieci i młodzieży).
	✗ Dostępność zależy od poziomu odpłatności, co może tworzyć ekonomiczne bariery dostępu do profilaktyki. ✗ Brak możliwości realizacji uprawnień do refundacji w szpitalach i placówkach POZ. ✗ Wydłużona ścieżka pacjentów wymagająca kilku wizyt, gdyż uodpornienie tak młodych dzieci nie jest możliwe w aptekach. ✗ Niska świadomość zagrożeń związanych z chorobą i długa ścieżka pacjenta ograniczą korzystanie ze świadczeń. Korzyści dla systemu ochrony zdrowia mogą być niedostrzegalne
Program lekowy	✓ Pozwala na ścisłą kontrolę nakładów budżetowych. ✓ Świadczenie bezpłatne.
	✗ Z założenia przeznaczony do leczenia wąskich grup pacjentów. Świadczenia dostępne na podstawie kryteriów kwalifikacji, co przeczy idei uniwersalnego dostępu. ✗ Wykluczenie dzieci urodzonych poza sezonem zachorowań, ponieważ programy realizowane są tylko w szpitalach. ✗ Bardzo wysokie obciążenie związane z administracją programami lekowymi i koszty wykluczają ich stosowanie w przypadku programów populacyjnych.
Program polityki zdrowotnej	✓ Możliwość uodpornienia szerokiej populacji noworodków i niemowląt dzięki sieci szpitali i placówek ambulatoryjnych przystępujących do programu ✓ Udostępnienie świadczeń zarówno noworodkom urodzonym w sezonie zachorowań, jak i niemowlętom urodzonym przed sezonem zachorowań. ✓ Świadczenie bezpłatne. ✓ Mniejsze wymogi administracyjne i niższe koszty niż w programie lekowym. ✓ Synergia logistyczna z realizacją PSO. ✓ Obejmuje działania edukacyjne skierowane do rodziców i opiekunów oraz lekarzy. ✓ Objęcie opieką pacjentów uczestniczących obecnie w programie lekowym.
	✗ Dostęp do świadczeń i efektywność programu mogą być ograniczone przy niskiej liczbie placówek uczestniczących. ✗ Budżet zależy od liczby placówek oferujących świadczenie i liczby urodzeń oraz efektywności działań edukacyjnych.
Program Szczepień Ochronnych	✓ Pełna synergia logistyczna i administracyjna uodpornienia biernego i czynnego (szczepienia). ✓ Możliwość uodpornienia biernego we wszystkich placówkach publicznej ochrony zdrowia. ✓ Uodpornienie bierne może towarzyszyć szczepieniom obowiązkowym wykonywanym u noworodków i niemowląt niemal co miesiąc do 7. miesiąca życia. ✓ Szeroka dostępność świadczeń dla dzieci urodzonych poza i w trakcie sezonu zachorowań. ✓ Wysokie prawdopodobieństwo uzyskania systemowych korzyści z uodpornienia biernego.

Źródło: Raport Koalicji na rzecz profilaktyki RSV, str. 14.

W opozycji do powyższych argumentów należy przedstawić sygnalizowane przez Wnioskodawcę ograniczenia

³ Raport Koalicji na rzecz profilaktyki RSV: [raport-RSV-min.pdf](#)

prawne - które, w opinii Wnioskodawcy - uniemożliwiają objęcie finansowaniem nirsewimabu w ramach alternatywnych mechanizmów finansowania ze środków płatnika publicznego. Wnioskodawca poinformował, że „nirsewimab jest przeciwciałem monoklonalnym przeznaczonym do uodpornienia biernego i zgodnie z przepisami prawa nie może być zakwalifikowany jako szczepienie. Szczepionki służą bowiem do immunizacji czynnej, tzn. stymulują powstanie przeciwciał w organizmie. Natomiast w Prawie farmaceutycznym (art. 2 punkt 30) zdefiniowano produkt immunologiczny jako „produkt leczniczy stanowiący surowicę, szczepionkę, toksynę lub alergen, stosowany w celu:

- a. wywoływania czynnej odporności (szczepionki),
- b. przeniesienia odporności biernej (surowice),
- c. diagnozowania stanu odporności (w szczególności tuberkulina),
- d. identyfikacji lub wywoływania specyficznej nabytej zmiany reakcji odporności na czynnik alergizujący (alergeny)”.

Z kolei Ustawa o zwalczaniu zakażeń nie zawiera definicji legalnej szczepionki, pomimo, że posługuje się tym pojęciem w wielu przepisach. W Ustawie tej zdefiniowano jedynie szczepienie ochronne rozumiane jako „podanie szczepionki przeciw chorobie zakaźnej w celu sztucznego uodpornienia przeciwko tej chorobie”.

Niemniej jednak, Agencja zwraca uwagę, że Wnioskodawca nie dołączył do wniosku [redacted], nie przedstawiono również formalnych ustaleń prowadzonych z Ministerstwem Zdrowia w powyższym zakresie.

Agencja identyfikuje również pewne wątpliwości natury systemowo-prawnej, związane z podziałem populacji objętej profilaktyką RSV na dwa osobne tryby refundacji:

1. Wątpliwość zasadnicza dotyczy kryterium „urodzenia w sezonie/poza sezonem”, który ma charakter organizacyjno-epidemiologiczny, a nie stricte kliniczny. Dziecko urodzone tuż przed sezonem i dziecko urodzone na początku sezonu mogą być klinicznie bardzo podobne, ale zostałyby objęte różnymi mechanizmami refundacji.
2. W odniesieniu do pierwszego sezonu RSV kryterium kwalifikacji do leczenia nirsewimabem w programie lekowym ma charakter bardzo szeroki i nie odzwierciedla klinicznej selekcji pacjentów o zdefiniowanym stanie klinicznym. W praktyce jedynym warunkiem klinicznym jest masa ciała ≥ 1 kg, natomiast o objęciu programem decyduje przede wszystkim fakt urodzenia w trakcie sezonu RSV.
3. Dodatkowe wątpliwości systemowe budzi fakt, że proponowany podział populacji skutkuje finansowaniem tej samej substancji czynnej w ramach dwóch odrębnych kategorii refundacyjnych. Zgodnie z definicją programu lekowego zawartą w ustawie o refundacji, substancja czynna stosowana w określonym wskazaniu i populacji nie powinna stanowić składowej kosztowej innych świadczeń gwarantowanych. Tymczasem w analizowanym przypadku nirsewimab miałby być finansowany zarówno w ramach programu lekowego, jak i refundacji aptecznej, a rozróżnienie pomiędzy populacjami opiera się głównie na momencie urodzenia dziecka względem sezonu RSV.
4. Wnioskodawca nie przedstawił szczegółowej analizy wykonalności organizacyjnej proponowanego modelu finansowania. Nie wykazano, czy infrastruktura programu lekowego byłaby zdolna do objęcia profilaktyką całej populacji noworodków i niemowląt kwalifikujących się do immunizacji nirsewimabem, ani jakie byłyby konsekwencje organizacyjne i logistyczne realizacji takiego świadczenia. W szczególności nie przedstawiono informacji dotyczących liczby potencjalnych ośrodków realizujących program, ich rozmieszczenia geograficznego, zdolności do kwalifikacji i podawania produktu oraz zapewnienia równomiernego dostępu pacjentów na terenie kraju.

Ponadto w przeprowadzonym przez Agencję przeglądzie dotyczącym organizacji i finansowania immunizacji nirsewimabem w krajach europejskich nie zidentyfikowano rozwiązań polegających na różnicowaniu trybu finansowania nirsewimabu w zależności od momentu urodzenia dziecka względem sezonu RSV, tj. odrębnie dla dzieci urodzonych w sezonie oraz poza sezonem zakażeń RSV.

Tabela 3. Warunki organizacji i finansowania immunizacji nirsewimabem w wybranych krajach europejskich

Kraj	Początek profilaktyki od sezonu	Docelowa populacja	Miejsce podania	Kalendarz szczepień	Refundacja
Irlandia	2024/2025	- dzieci urodzone w trakcie sezonu (wrzesień-luty) zachorowania na RSV, - wcześniaki	SZP, POZ	nie	pełna
Francja	2023/2024	- dzieci urodzone w trakcie sezonu zachorowania na RSV, - dzieci urodzone poza sezonem zachorowania na RSV*	SZP, AOS, placówki opieki nad matką i dzieckiem	nie	częściowa odpłatność
Belgia	2024/2025	- dzieci urodzone w trakcie i poza sezonem zachorowania na RSV, - wcześniaki	nie odnaleziono	nie odnaleziono	pełna
Niemcy	2024/2025	- dzieci urodzone w trakcie i poza sezonem zachorowania na RSV, - dzieci z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu RSV	SZP, AOS	tak	pełna
Austria	2024/2025	- dzieci urodzone w trakcie i poza sezonem zachorowania na RSV, - dzieci z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu RSV	SZP, AOS/POZ?	tak	pełna

? niepełna informacja w dostępnych źródłach

Źródło: na podstawie opracowania wewnętrznego AOTMiT w raporcie nr DOTI.422.1.2025

Problem zdrowotny⁴

Syncytialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus*, RSV) jest główną przyczyną zakażeń dolnych dróg oddechowych u małych dzieci na całym świecie. U większości pacjentów zakażenie RSV przebiega łagodnie, zwykle pod postacią nieżytu górnych dróg oddechowych. Szczególnie narażone na powikłania są dzieci <1. r.ż., u których szacunkowo 40% pierwotnych infekcji kończy się zapaleniem oskrzelików. W 1. roku życia zakażenie RSV przechodzi 60–70% dzieci.

W Polsce szacowana liczba hospitalizacji w przeliczeniu na 1 000 dzieci w danej grupie wiekowej wynosi: 0–2 miesiące: 71,4; 3–5 miesięcy: 36,5; 6–11 miesięcy: 16,2. Na podst. danych NIH-PZH⁵ w 2025 r. odnotowano 34 218 zachorowań na RSV u dzieci do drugiego roku życia (zapadalność 6 846,3/100 tys.). Hospitalizacji wymagało 32% chorych. Zachorowalność i umieralność są znacznie większe w podgrupie pacjentów z czynnikami ryzyka, czyli wśród wcześniaków oraz pacjentów z chorobami serca, płuc, neurologicznymi i immunosupresyjnymi. Astma rozwija się u 50-60% dzieci hospitalizowanych z powodu RSV⁶.

Infekcje RSV charakteryzują się sezonową zmiennością w zależności od położenia geograficznego – w klimacie umiarkowanym do większości zakażeń dochodzi zimą i wiosną, z pikiem hospitalizacji przypadającym (w Polsce) na okres styczeń-marzec⁷. W Polsce zakażenia występują głównie w okresie od grudnia do kwietnia, jednak od czasu wprowadzenia działań zapobiegawczych związanych z pandemią COVID-19 sezonowość ta nie jest już tak przewidywalna⁸.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca wskazał jako technologie alternatywne dla wnioskowanej technologii: brak immunizacji RSV, paliwizumab oraz szczepionkę Abrysvo (podawaną kobietom w ciąży). Zdaniem analityków Agencji wybór komparatorów jest zasadny.

Opinie ekspertów i stowarzyszeń pacjenckich

⁴ PTW 2025

⁵ Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. Choroby zakaźne i zatrucia w Polsce w 2025 roku.

⁶ <https://europeanlung.org/pl/information-hub/lung-conditions/astma-wieku-dzieciecego/> (dostęp: 14.07.2026 r.).

⁷ Rząd M, Kanecki K, Lewtak K, et al. Human Respiratory Syncytial Virus Infections among Hospitalized Children in Poland during 2010-2020: Study Based on the National Hospital Registry. J Clin Med. 2022 Oct 31;11(21):6451. doi: 10.3390/jcm11216451. PMID: 36362679; PMCID: PMC9656302.

⁸ Borszewska-Kornacka M.K., Mastalerz-Migas A., Nitsch-Osuch A. i wsp.: Respiratory Syncytial Virus Infections in Polish Pediatric Patients from an Expert Perspective. Vaccines (Basel), 2023; 11 (9): 1482

W procesie przygotowywania raportu wykorzystano opinię: prof. Ewy Helwich, Konsultant Krajowej w dziedzinie neonatologii. Opinia została przygotowana bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych.

Prof. Ewa Helwich jako problemy ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji zapobiegania zachorowaniom na RSV wskazała krótki okres działania aktualnie finansowanego ze środków publicznych paliwizumabu i konieczność częstych dojazdów do ośrodka przeprowadzającego immunizację, a także na możliwości stosowania paliwizumabu wyłącznie u niemowląt z grup ryzyka.

Według prof. Ewy Helwich „dzieci urodzone od września do marca powinny otrzymać preparat w pierwszym miesiącu życia, w szpitalu krótko przed wypisem, natomiast dzieci urodzone od kwietnia do sierpnia – przed rozpoczęciem sezonu zakażeń, między wrześniem a listopadem”. Ekspert wskazała, iż „aktualnie nie posiadamy polskich danych dotyczących ekonomicznego wpływu cyklicznych fal zachorowań wywołanych przez RSV”.

Prof. Ewa Helwich wskazała, że „w przypadku refundacji aptecznej wydłużona ścieżka pacjentów wymagająca kilku wizyt, gdyż immunizacja tak młodych dzieci nie jest możliwa w aptekach”.

Zdaniem eksperta, z wnioskowanej technologii najbardziej mogą skorzystać subpopulacje szczególnie narażone na ciężki przebieg zachorowania spowodowanego wirusem RS i zagrożone poważnymi powikłaniami, tj.: noworodki urodzone przedwcześnie, niemowlęta z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD), niemowlęta z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, niemowlęta z mukowiscydozą, niemowlęta z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA) oraz niemowlęta z ciężkim wrodzonym niedoborem odporności (SCID).

W odniesieniu do proponowanego przez wnioskodawcę rozdzielania wskazań refundacyjnych produktu Beyfortus, zdaniem prof. Ewy Helwich, Konsultant Krajowej w dziedzinie neonatologii, „jeśli niemożliwe jest wpisanie nirsewimabu do PSO, rozdzielanie wskazań refundacyjnych wydaje się dobrym pomysłem”. „Program biernego zapobiegania RSV w żaden sposób nie koliduje z realizowanym w Polsce programem szczepień ochronnych, a więc nie powinien powodować opóźnień w Programie Szczepień Ochronnych (PSO)”.

Prof. Ewa Helwich wskazała, iż „program lekowy daje możliwość objęcia immunizacją wszystkich dzieci urodzonych od października do końca marca i stanowi „szczelny sposób” zapobiegania. Można się obawiać, że immunizacja niemowląt urodzonych poza sezonem zwiększonego ryzyka infekcji RSV, czyli od marca do września, będzie przebiegała gorzej, bo wydłużona jest w niej ścieżka pacjenta”.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Przedmiotem analizy efektywności klinicznej jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Beyfortus (nirsewimab) w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u noworodków i niemowląt.

Z uwagi na brak badań RCT zaprojektowanych do oceny subpopulacji pacjentów urodzonych w sezonie i poza sezonem zachorowań RSV. Wnioskodawca przedłożył jedną zbiorczą analizę kliniczną dla dwóch odrębnych wniosków o objęcie refundacją produktu leczniczego Beyfortus:

- Wniosek refundacyjny dotyczący objęcia finansowaniem nirsewimabu **w ramach programu lekowego B.40** („Profilaktyka zakażeń wirusem RSV: ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24, G12.0, G12.1, E84.0, Z38”):
 - populacja dzieci urodzonych w pierwszym dla nich sezonie zakażeń wirusem RS, trwającym od 1 września do 30 kwietnia oraz
 - populacja dzieci w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV w sytuacji występowania ryzyka zdrowotnego: ciężkiego przebiegu choroby (mukowiscydoza, hemodynamicznie istotna wrodzona wada serca oraz rdzeniowy zanik mięśni).
- Wniosek refundacyjny dotyczący objęcia finansowaniem nirsewimabu **w ramach refundacji aptecznej**:
 - populacja dzieci urodzonych poza sezonem zakażeń wirusem RS (1 maja – 31 sierpnia),

Do głównej analizy klinicznej Wnioskodawcy włączono 4 randomizowane próby kliniczne (*podtyp II A*), spełniające predefiniowane kryteria włączenia PICOS: **Griffin 2020** i **MELODY** (dla porównania NIR vs. PLC), **HARMONIE** (NIR vs. brak profilaktyki) oraz **MEDLEY** (NIR vs. PAL).

Nie zidentyfikowano badań z randomizacją bezpośrednio porównujących nirsewimab ze szczepionką Abrysvo. Przeprowadzony uzupełniający przegląd literatury, pozwolił na identyfikację badania **MATISSE**, w którym porównano efektywność szczepionki Abrysvo (podawanej kobietom w ciąży) z placebo. Z uwagi na kluczowe heterogeniczności metodologiczne i kliniczne odstąpiono od przeprowadzenia klasycznej analizy pośredniej

przez wspólną grupę referencyjną. Wyniki ujęto jako *naive comparison*, tj. w formie prostego zestawienia danymi z badań *Griffin 2020/MELODY* dla porównania **NIR vs. Abrysvo**.

Wyniki analizy klinicznej

Badania eksperymentalne włączone do głównej analizy klinicznej oceniały stosowanie nirsewimabu u niemowląt w I lub II sezonie RSV, jednak nie były zaprojektowane do odrębnej oceny dzieci urodzonych w sezonie i poza sezonem RSV. Nie przedstawiono też wyników skuteczności i bezpieczeństwa według daty urodzenia względem sezonu. Chociaż randomizacja była stratyfikowana m.in. według wieku dziecka w momencie randomizacji, nie zastosowano stratyfikacji odpowiadającej kategoriom stanowiącym podstawę rozdzielenia wniosków refundacyjnych.

NIR vs. PLC (w populacji zdrowych niemowląt)

W oparciu o wyniki badań *Griffin 2020* i *MELODY*, wykazano, że NIR w porównaniu z PLC, przyczynia się do statystycznie istotnej redukcji: ryzyka zakażenia dolnych dróg oddechowych (LRTI) wymagającego interwencji medycznej związanej z RSV, ryzyka LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV, o bardzo ciężkim przebiegu i ryzyka hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV.

NIR vs. brak profilaktyki (w populacji zdrowych niemowląt)

Wykazano, że NIR w porównaniu z brakiem profilaktyki (badanie *HARMONIE*), przyczynia się do statystycznie istotnej redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu: LRTI związanej z RSV, LRTI związanej z RSV i z saturacją <90% oraz tlenoterapią (LRTI RSV o bardzo ciężkim przebiegu). Ochrona przed hospitalizacją z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych związanych z zakażeniem RSV, którą zapewnia nirsewimab, pozostaje silna po zakończeniu pierwszego sezonu zakażeń RSV, nawet do 180 dni, a skuteczność utrzymuje się na poziomie ponad ~83%, natomiast w przypadku hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV, o bardzo ciężkim przebiegu na ponad 75%.

NIR vs. PAL (w populacji niemowląt ze zwiększonym ryzykiem choroby)

W oparciu o wyniki badania *MEDLEY*, wykazano brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy profilaktyką NIR i PAL w odniesieniu do: ryzyka LRTI wymagającej interwencji medycznej związanej z RSV oraz ryzyka hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV w sezonie I, zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach dzieci urodzonych ≤35 tygodnia ciąży oraz dzieci z wrodzoną chorobą serca (CHD) lub przewlekłą chorobą płuc (CLD).

Przypadki potwierdzonego zakażenia wirusem RSV zaobserwowano jedynie u 1,9% pacjentów, którzy otrzymali NIR i u 3,2% dzieci immunizowanych paliwizumabem w sezonie 1. Nie wykazano statystycznie znamiennych różnic pomiędzy grupami. W każdej z dwu rozpatrywanych grup sezonu 2 odnotowano pojedynczy przypadek zakażenia RSV, co stanowiło 0,5% uczestników w grupie nirsewimab/nirsewimab, i 2,4% pacjentów w grupie paliwizumab/paliwizumab (brak statystycznie znamiennych różnic pomiędzy grupami).

NIR vs. Abrysvo (w populacji kobiet w ciąży)

Analiza wyników badań randomizowanych dla NIR vs. Abrysvo wskazuje, że zarówno oceniana interwencja jak i komparator stanowią skuteczną względem braku profilaktyki (placebo) opcję zapobiegania chorobom dróg oddechowych spowodowanych zakażeniem RSV oraz hospitalizacjom związanym z RSV. Interpretując powyższe dane należy pamiętać, o licznych heterogenicznościach metodologicznych i klinicznych pomiędzy badaniami *Griffin 2020/MELODY* dla nirsewimabu oraz *MATISSE* dla Abrysvo, a wnioskowanie dotyczące porównania efektywności ocenianej interwencji stosowanej u niemowląt względem komparatora tj. szczepionki Abrysvo wskazanej do podania u kobiet w ciąży, jest z tych przyczyn niewiarygodne.

Analiza bezpieczeństwa

Do analizy bezpieczeństwa włączono 4 randomizowane badania kliniczne (*Griffin 2020*, *MELODY*, *HARMONIE*, *MEDLEY*) oraz jedno badanie jednoramienne (*MUSIC*). Wyniki badań *Griffin 2020* oraz *MELODY* spójnie wskazują, że profil bezpieczeństwa nirsewimabu jest porównywalny z placebo. Nie wykazano IS zwiększenia częstości zdarzeń niepożądanych ogółem (NIR vs PLC odpowiednio 86% vs 85%) ani zdarzeń związanych z leczeniem (po 1%), a w badaniu *Griffin 2020* odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka SAE (RR = 0,71; 95% CI: 0,55; 0,90; NNT = 28; 95% CI: 16; 105). Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka zgonu związanego ze stosowaniem nirsewimabu w porównaniu do placebo. Wyniki badania *HARMONIE* wskazują, iż nirsewimab istotnie statystycznie zwiększał częstość zdarzeń niepożądanych w porównaniu do braku profilaktyki w zakresie AEs ogółem (RR = 1,12; 95% CI: 1,05; 1,19; NNH = 25; 95% CI: 16; 56), AEs ogółem wymagających interwencji medycznej (RR = 1,08; 95% CI: 1,0; 1,15; NNH = 47; 95% CI: 24; 777) oraz AEs związanych z leczeniem (RR = 1,73,22; 95% CI: 10,75; 2790,56, NNH = 46, 95% CI: 38;59), jednak nie powodował istotnego wzrostu ryzyka SAE, AEs specjalnego zainteresowania ani zgonów. W badaniu *MEDLEY* nirsewimab

wykazał profil bezpieczeństwa porównywalny z paliwizumabem. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych, zgonów związanych z leczeniem ani nowych chorób przewlekłych. W jednoramiennym badaniu MUSIC profil bezpieczeństwa był akceptowalny, choć częstość TEAE i TESAe była wyższa w grupie otrzymującej dawkę nirsewimabu 200 mg niż dawki 50 lub 100 mg (odpowiednio 75% vs 86,5% oraz 25% vs 38,5%).

Do najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych w badaniach należały (dla wieku ciążowego 29-35 tyg.) infekcje i infestacje (77%), choroba górnych dróg oddechowych (41%) oraz zaburzenia żołądkowo-jelitowe (27%). Dla wieku ciążowego ≥ 35 tyg. najczęściej raportowano chorobę górnych dróg oddechowych 1. stopnia (25%) oraz zapalenie jamy gardłowo nosowej (19%).

Analiza ekonomiczna

Analizę przeprowadzono techniką minimalizacji kosztów (CMA) dla porównania nirsewimabu względem paliwizumabu w rocznym horyzoncie czasowym oraz techniką kosztów-użyteczności (CUA) w dożywotnim horyzoncie czasowym dla porównania NIR vs brak immunizacji RSV. Natomiast dla porównania NIR ze szczepionką Abrysvo (podawaną kobietom w ciąży) wykonano analizę konsekwencji kosztów (CCA). Wyniki CUA wykazały, że stosowanie nirsewimabu w miejsce braku immunizacji RSV jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania nirsewimab vs brak immunizacji RSV, z perspektywy NFZ wyniósł 27,06 tys. zł/QALY, natomiast z perspektywy wspólnej: 26,95 tys. zł/QALY. Wyniki CMA wskazują, iż stosowanie nirsewimabu w miejsce paliwizumabu, [REDACTED]

Wnioskodawca dodatkowo przedstawił oszacowania AE dla populacji łącznej, tj. obejmującej zarówno pacjentów otrzymujących nirsewimab w ramach refundacji aptecznej i pacjentów kwalifikujących się do stosowania NIR w ramach programu lekowego B.40. szczegóły przedstawiono w rozdz. 5.2.1.1. niniejszej AWA.

W związku z brakiem badań randomizowanych wykazujących istotne statystycznie różnice dla porównania nirsewimabu względem paliwizumabu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ust. 3 ustawy o refundacji**. Oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa dla porównania NIR vs brak immunizacji RSV, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu, zarówno z perspektywy NFZ i wspólnej jest [REDACTED] od wnioskowanych cen zbytu netto. Dla porównania NIR vs PAL wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Beyfortus (nirsewimab), przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej zarówno z perspektywy NFZ i wspólnej jest [REDACTED] od wnioskowanych cen zbytu netto.

Jako główne ograniczenia analizy ekonomicznej należy wymienić:

- ograniczenia wynikające z AKL wnioskodawcy i wykorzystania modelu globalnego;
- przedstawienie wspólnej analizy ekonomicznej dla dwóch równolegle złożonych wniosków refundacyjnych dla nirsewimabu – niniejszego, tj. dotyczącego populacji noworodków i niemowląt urodzonych w sezonie zakażeń RSV i kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego B.40 oraz dla populacji noworodków i niemowląt urodzonych poza sezonem RSV, dla których NIR ma być dostępny w ramach refundacji aptecznej;
- brak przejrzystości w opisach w AE wnioskodawcy oraz brak możliwości prześledzenia części oszacowań w modelu elektronicznym.

Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniające [REDACTED]

Analiza wpływu na budżet płatnika publicznego

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ + pacjent) z uwagi na wnioskowany bezpłatny dla pacjenta dostęp do ocenianej technologii lekowej w ramach programu lekowego. Przyjęto 5-letni horyzont czasowy dla pięciu kolejnych sezonów zakażeń RSV – od 2026/2027 do 2030/2031.

W modelu Wnioskodawcy porównano koszty generowane przez dwa scenariusze:

- **scenariusz istniejący:** zakładający utrzymanie aktualnego stanu, czyli braku finansowania profilaktyki RSV z wykorzystaniem nirsewimabu ze środków publicznych. W modelu Wnioskodawcy przyjęto założenie, że aktualnie w populacji docelowej, kwalifikującej się do bieżących kryteriów programu lekowego B.40

stosowany jest paliwizumab (w subpopulacji dzieci ze zwiększonym ryzykiem zachorowania, w której ma [] udziałów, a odpowiednio [] i 5% to brak profilaktyki RSV i Abrysvo). W subpopulacji niekwalifikującej się do leczenia paliwizumabem, czyli w ogólnej populacji dzieci urodzonych w sezonie RSV – [] a 5% dzieci otrzymuje immunizację matczyną poprzez szczepionkę Abrysvo.

- **scenariusz nowy:** uwzględniający wprowadzenie finansowania nirsewimabu w ramach programu lekowego B.40. Założono, że nirsewimab przejmie []

W pozostałej, szerokiej populacji dzieci urodzonych w sezonie, nirsewimab byłby stosowany u [] z nich, a [] nie będzie stosować profilaktyki RSV. Założono brak zmian udziałów Abrysvo.

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego B.40:

- populacyjna kohorta noworodków i niemowląt urodzonych w czasie trwania ich pierwszego sezonem zachorowań na RSV (data porodu pomiędzy 1 września a 30 kwietnia) oraz
- populacja dzieci w drugim w ich życiu sezonie zakażeń RSV, z grupy ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, zdefiniowanego dla paliwizumabu w programie lekowym (tj. pacjenci z rozpoznaną mukowiscydozą, pacjenci kardiologiczni oraz pacjenci z rozpoznaniem rdzeniowym zanikiem mięśni, a także rozpoznaną dysplazją oskrzelowo-płucną).

Wnioskodawca oszacował, że nirsewimab byłby stosowany u ok [] pacjentów rocznie.

Oszacowania Wnioskodawcy wykazały, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu nirsewimabu w profilaktyce RSV będzie związane z dodatkowymi wydatkami z perspektywy płatnika publicznego, które wyniosą od **64,62 mln PLN** w drugim do **57,45 mln PLN** w piątym roku (sezonie) analizy.

Główne źródła niepewności wyników analizy wpływu na budżet dotyczą źródłowych danych przyjętych odsetków hospitalizacji z powodu RSV i heterogeniczności populacji docelowej.

W ramach obliczeń własnych Agencji oszacowano alternatywne, maksymalne wyniki analizy wpływu na budżet, modyfikując w modelu wnioskodawcy parametry dotyczące odsetków hospitalizacji z powodu RSV raz kosztu hospitalizacji z AWA Abrysvo. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.3. *Obliczenia własne Agencji*.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Agencja zwraca uwagę, że kryteria kwalifikacji do leczenia nirsewimabem obejmują dwie zasadniczo odmienne populacje pacjentów: niemowlęta i noworodki urodzone z sezonie zakażeń RSV w pierwszym dla nich sezonie oraz dzieci w drugim dla nich sezonie RSV, należące do grup zwiększonego ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia. Pierwsza z wymienionych powyżej populacji ma charakter kohorty populacyjnej i nie odzwierciedla klasycznego podejścia do kwalifikacji w programach lekowych, opartego na identyfikacji pacjentów o podwyższonym ryzyku zdrowotnym.

Ponadto, należy zwrócić uwagę na:

- charakterystykę profilaktyki nirsewimabem, odbiegającą od standardowego modelu programu lekowego: interwencja ma charakter powszechny, jednorazowy i nie wymaga dalszego monitorowania pacjenta po podaniu;
- rozbieżności dotyczące wymagań przy kwalifikacji do programu – kwalifikację do profilaktyki paliwizumabem (aktualnie dostępnym w ramach programu lekowego B.40) w programie zatwierdza konsultant wojewódzki w porozumieniu z odpowiednim konsultantem krajowym, natomiast kwalifikację do profilaktyki nirsewimabem przeprowadza wyłącznie lekarz prowadzący;
- do immunizacji nirsewimabem w drugim sezonie życia dziecka będą włączani wyłącznie pacjenci z dodatkowymi ryzykami, którzy urodzili się podczas poprzedniego sezonu zakażeń RSV. Pacjenci z ww. obciążeniami, ale urodzeni poza sezonem zakażeń RSV nie mogą zostać włączeni do wnioskowanego programu lekowego B.40;
- realizacja programu w praktyce będzie uzależniona od dostępności ośrodków posiadających umowę z NFZ na prowadzenie programu lekowego, nie wykazano, czy infrastruktura programu lekowego byłaby zdolna do objęcia profilaktyką całej populacji noworodków i niemowląt kwalifikujących się do immunizacji nirsewimabem, ani jakie byłyby konsekwencje organizacyjne i logistyczne realizacji takiego świadczenia;
- proponowany podział populacji skutkuje finansowaniem tej samej substancji czynnej w ramach dwóch odrębnych kategorii refundacyjnych.

Uwagi do zapisów proponowanego programu lekowego zgłosił także ekspert kliniczny, ankietowany przez Agencję: w zakresie kryteriów kwalifikacji, czasu leczenia pacjenta w programie, kryteriów wyłączenia, dawkowania oraz badań przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie.

Szczegóły przedstawiono w rozdz. 7. *Uwagi do zapisu programu lekowego* w niniejszej AWA.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Odnaleziono trzy rekomendacje refundacyjne: kanadyjską (CDA-AMC 2025), francuską (HAS 2025) oraz niemiecką (G-BA 2025). Rekomendacje pozytywne, HAS i CDA-AMC potwierdzają skuteczność nirsewimabu w zapobieganiu RSV u niemowląt, zwłaszcza w porównaniu z brakiem profilaktyki. Podkreślają jednak brak wystarczających dowodów do oceny nirsewimabu względem paliwizumabu (w populacji niemowląt z czynnikami ryzyka). W przypadku ograniczonego dostępu do nirsewimabu CADTH zaleciło priorytetowe stosowanie leku u dzieci z najwyższym ryzykiem (wcześniejsze, przewlekła choroba płuc, wady serca, niedobory odporności). HAS podkreśliło wygodę jednorazowego podania zapewniającego ochronę przez cały sezon RSV. G-BA nie potwierdziło dodatkowej korzyści nirsewimabu w grupach wysokiego ryzyka objętych już profilaktyką wtórną, natomiast stwierdziło znaczną dodatkową korzyść u zdrowych noworodków i niemowląt niekwalifikujących się do profilaktyki przeciwciałami anty-RSV zgodnie z obowiązującymi zaleceniami.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

Tabela 4. Charakterystyka i status rejestracyjny ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa (substancja czynna), postać i dawka – opakowanie – kod EAN	• Beyfortus (nirsewimab), roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 50 mg, 1 amp. strzyk., GTIN: 05909991537791; • Beyfortus (nirsewimab), roztwór do wstrzykiwań w ampulko-strzykawce, 100 mg, 1 amp. strzyk., GTIN: 05909991537814
Kod ATC	J06BD08, surowice odpornościowe i immunoglobuliny, przeciwciała monoklonalne o działaniu przeciwwirusowym
Droga podania	domięśniowo
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Nirsewimab jest rekombinowanym, neutralizującym ludzkim przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1k o długim czasie działania, skierowanym przeciwko konformacji przedfuzyjnej białka F RSV, które zmodyfikowano poprzez potrójną substitucję aminokwasów (YTE) w rejonie Fc, aby wydłużyć okres półtrwania w surowicy. Nirsewimab wiąże się z wysoce konserwatywnym epitopem w antygenowym miejscu $\emptyset$ białka przedfuzyjnego przy stałych dysocjacji wynoszących $K_D = 0,12$ nM i $K_D = 1,22$ nM odpowiednio dla szczepów A i B będących podtypami RSV. Nirsewimab hamuje kluczowy etap fuzji cząsteczek wirusa z błoną komórkową gospodarza w procesie wnikania wirusa do organizmu, neutralizując wirusa i blokując fuzję komórek.
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	W ramach programu lekowego finansuje się profilaktykę zakażeń wirusem RS paliwizumabem oraz nirsewimabem. Profilaktyka paliwizumabem dedykowana jest dla pacjentów w następujących populacjach: 1) pacjenci neonatologiczni, 2) pacjenci z rozpoznaną mukowiscydozą do 1 roku życia, 3) pacjenci kardiologiczni do 2 roku życia, 4) pacjenci z rozpoznanym rdzeniowym zanikiem mięśni do 2 roku życia. Kwalifikację do profilaktyki paliwizumabem w programie zatwierdza konsultant wojewódzki w dziedzinie neonatologii, kardiologii dziecięcej, neurologii dziecięcej lub pulmonologii dziecięcej w porozumieniu z odpowiednim konsultantem krajowym na podstawie dokumentacji z ośrodka. Podaje się maksymalnie 5 dawek paliwizumabu (w odstępach miesięcznych) w sezonie zakażeń wirusem RS, trwającym od 1 września do 30 kwietnia. Immunizację w ramach programu przeprowadza się maksymalnie w dwóch następujących po sobie sezonach immunizacji zgodnie z kryteriami poniżej. Immunizację nirsewimabem przeprowadza się u dzieci urodzonych w trakcie trwania sezonu zakażeń wirusem RS, trwającym od 1 września do 30 kwietnia. Kwalifikację do profilaktyki nirsewimabem przeprowadza lekarz prowadzący. 1. Kryteria kwalifikacji 1.1. Kryteria kwalifikacji do immunizacji paliwizumabem 1.1.1. Pacjenci neonatologiczni 1) brak ukończenia szóstego miesiąca życia w momencie rozpoczęcia immunizacji oraz spełnienie kryterium: a) wiek ciążowy 29 - 32 tygodni, - lub b) wiek ciążowy ≤ 35 tygodni oraz mała masa urodzeniowa równa lub poniżej 1500 g, 2) brak ukończenia pierwszego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji oraz narodziny w wieku ciążowym ≤ 28 tygodni, 3) brak ukończenia drugiego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji oraz rozpoznanie dysplazji oskrzelowo-płucnej. 1.1.2. Pacjenci z rozpoznaną mukowiscydozą: 1) brak ukończenia pierwszego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji. 1.1.3. Pacjenci kardiologiczni: 1) brak ukończenia drugiego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji oraz rozpoznanie hemodynamicznie istotnej wady serca z: a) jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego, - lub b) umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym,

	lub c) sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej utrzymującej się <90%. 1.1.4. Pacjenci z rozpoznany rdzeniowym zanikiem mięśni: 1) brak ukończenia drugiego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji. Jeżeli świadczeniobiorca, który spełnia opisane powyżej kryteria kwalifikacji do programu, urodzi się w trakcie trwania sezonu zakażeń wirusem RS, wówczas otrzymuje od 3 do 5 dawek paliwizumabu, jednak nie mniej niż 3 dawki; liczba podanych dawek jest uzależniona od okresu pozostałego od dnia urodzenia do zakończenia sezonu zakażeń. 1.2. Kryteria kwalifikacji do immunizacji nirsewimabem 1.2.1. Pierwszy sezon zakażeń RSV w życiu pacjenta 1) masa ciała ≥ 1 kg. 1.2.2. Drugi sezon zakażeń RSV w życiu pacjenta 1) brak ukończenia drugiego roku życia, 2) grupa pacjentów określona w pkt. 1.1.1. ppkt. 3), 1.1.2., 1.1.3., 1.1.4. za wyjątkiem kryterium wiekowego. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie. Do programu lekowego kwalifikowani są również pacjenci, którym podano lek zawierający substancję czynną finansowaną w programie lekowym w ramach innego sposobu finansowania terapii, w celu zapewnienia kontynuacji immunizacji, o ile na dzień podania pierwszej dawki spełnili stosowne kryteria włączenia oraz nie mają przeciwwskazań do immunizacji oraz nie spełniają kryteriów wyłączenia wskazanych w punkcie 3., a łączny czas leczenia od rozpoczęcia terapii jest nie dłuższy niż wskazano w punkcie 2.
Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 31 października 2022 r. (EMA)
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Beyfortus jest wskazany w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus, RSV) u: • Noworodków i niemowląt w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV. • Dzieci do ukończenia 24. miesiąca życia, które pozostają narażone na ciężką chorobę wywołaną przez RSV w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV. Produkt leczniczy Beyfortus należy stosować zgodnie z oficjalnymi zaleceniami.
Status leku sierocego	Nie
Warunki dopuszczenia do obrotu	<u>Okresowe raporty o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)</u> 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. <u>Produkt oznaczony symbolem czarnego trójkąta, co oznacza konieczność dodatkowego monitorowania.</u>

Źródło: ChPL Beyfortus, Program lekowy

3.2. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

W celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej dotyczących immunizacji niemowląt przeciw RSV przeszukano dokumenty i strony internetowe następujących towarzystw i stowarzyszeń medycznych:

- Polskie Towarzystwo Wakcynologii (PTW), <https://ptwakc.org.pl/>;
- Polskie Towarzystwo Pediatryczne (PTP), <https://ptp.edu.pl/>;
- Światowa Organizacja Zdrowia (WHO), <https://www.who.int/>;
- European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC): <https://www.ecdc.europa.eu/en/>;
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): <https://www.cdc.gov/index.html>;
- Guidelines International Network, <https://g-i-n.net/>;
- Trip Database, <https://www.tripdatabase.com/>.

Ponadto, korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: „respiratory syncytial virus”, „RSV”, „european”, „international”, „world”, „guideline”, „management”, „recommendation”, „consensus”, „syncytialny wirus oddechowy”, „europejskie”, „międzynarodowe”, „wytyczne”, „zalecenia”, „rekomendacje” i „konsensus”. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniach 7-8 lipca 2026 r. i ograniczono je do wytycznych opublikowanych w języku polskim i angielskim po dacie rejestracji ocenianej interwencji (10.2022 r.).

Odnaleziono 5 dokumentów: wytyczne polskie (PTW 2025 i PTP 2024), ogólnoświatowe (WHO 2025), europejskie (ECDC 2025) oraz amerykańskie (CDC 2025).

Podsumowanie wytycznych klinicznych dot. profilaktyki zakażeń RSV u niemowląt

Zgodnie z zaleceniami PTW 2025 nirsewimab jest zalecany wszystkim niemowlętom w pierwszym sezonie RSV, szczególnie dzieciom < 6. miesiąca życia oraz z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia. Nirsewimab może być podany mimo szczepienia matki, jeśli dziecko należy do grupy bardzo wysokiego ryzyka (zdiagnozowane m.in. niedobory odporności, przewlekłe choroby płuc, mukowiscydoza, SMA) lub szczepienie matki nie zapewniło pełnej ochrony (np. wykonano je < 14 dni przed porodem). Podanie nirsewimabu zaleca się tuż przed sezonem RSV lub bezpośrednio po urodzeniu, zależnie od miesiąca urodzenia dziecka. Dzieci z grup ryzyka powinny otrzymać nirsewimab również w drugim sezonie RSV, niezależnie od wcześniejszej profilaktyki lub szczepienia matki. Przebyte zakażenie RSV ani kontakt z wirusem nie stanowią przeciwwskazania do podania nirsewimabu. Preparat można podawać jednocześnie z rutynowymi szczepieniami pediatrycznymi lub w dowolnym odstępie od nich. Nirsewimab może być stosowany u dzieci, które otrzymały niepełny schemat paliwizumabu. Podanie leku zaleca się w poradni POZ lub w innym punkcie szczepień (dotyczy też noworodków). Dokument PTW 2025 zawiera zalecenie szczepienia kobiet w ciąży szczepionką RSVpreF, brak jest natomiast bezpośrednich zaleceń dot. podania paliwizumabu (jedynie informacja o istnieniu takiego preparatu oraz o programie lekowym B.40 dla dzieci z grupy ryzyka).

Rekomendacje PTP 2024 zalecają nirsewimab dla wszystkich noworodków i niemowląt do 12. miesiąca życia. Noworodki urodzone w sezonie RSV (październik–marzec) powinny otrzymać nirsewimab w pierwszym miesiącu życia, najlepiej jeszcze podczas pobytu w oddziale noworodkowym. Niemowlęta urodzone poza sezonem RSV (kwiecień–wrzesień) powinny dostać przeciwciała przed rozpoczęciem kolejnego sezonu zakażeń, zwykle między 2. a 6. miesiącem życia. Druga dawka nirsewimabu jest zalecana u dzieci < 24. miesiąca życia rozpoczynających drugi sezon RSV, jeśli należą do grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu choroby (np. wcześniaki urodzone przed 33. tygodniem ciąży oraz dzieci z przewlekłymi chorobami). Wytyczne rekomendują szczepienie kobiet ciężarnych oraz zastosowanie paliwizumabu u wszystkich niemowląt kwalifikujących się do podania leku według aktualnych kryteriów zawartych w programie lekowym B.40.

WHO w swoim stanowisku (WHO 2025) zaleca wdrożenie ochrony przed RSV dla wszystkich niemowląt rozpoczynających pierwszy sezon zakażeń, niezależnie od obecności czynników ryzyka (jeśli kraj wdroży strategię powszechną). Rekomendowane są dwie równorzędne strategie: szczepienie kobiet w ciąży lub podanie nirsewimabu niemowlętom. Głównym celem jest zapobieganie hospitalizacjom i zgonom z powodu RSV u dzieci w pierwszych 6 miesiącach życia.

ECDC w opinii naukowej dot. ochrony niemowląt przed chorobą wywołaną przez RSV uznaje, że zarówno nirsewimab jak i szczepienie kobiet w ciąży są skutecznymi i bezpiecznymi metodami ochrony. Wybór strategii powinien zależeć od lokalnej epidemiologii RSV, organizacji systemu ochrony zdrowia, kosztów oraz możliwości wdrożenia programu. Wg ECDC obecnie brakuje wystarczających danych, aby jednoznacznie stwierdzić, czy sezonowe podawanie nirsewimabu jest lepsze od programu całorocznego. Paliwizumab jest wymieniany w dokumencie jedynie w kontekście listy dostępnych technologii stosowanych w profilaktyce RSV, natomiast brak go w zaleceniach.

CDC 2025 opisuje dwie równorzędne strategie ochrony niemowląt przed ciężkim przebiegiem zakażenia RSV: szczepienie kobiet w ciąży oraz podanie przeciwciała monoklonalnego niemowlęciu. W większości przypadków dziecko powinno otrzymać jedną z tych form ochrony, nie obie. CDC podkreśla, że immunizacja powinna być zaplanowana tak, aby dziecko było chronione przed początkiem sezonu RSV. Niemowlęta niechronione przez szczepienie matki powinny otrzymać przeciwciała tuż przed sezonem RSV lub w ciągu tygodnia od urodzenia, jeśli urodziły się w sezonie.

Dokumentem uzupełniającym powyższe wytyczne jest Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2026⁹, w którym zaleca się bierne uodpornienie przeciw RSV noworodków, niemowląt oraz dzieci do dwóch lat poprzez zastosowane przeciwciała monoklonalnych. Zalecane jest także szczepienie kobiet w ciąży po ukończeniu 27. do 36. tygodnia ciąży.

Wnioskodawca w APD przedstawił dodatkowo krajowe wytyczne dot. profilaktyki RSV. W wytycznych krajów najbliższych klimatycznie i geograficznie Polsce (Austria, Niemcy) rekomenduje się powszechną profilaktykę u wszystkich noworodków i niemowląt w pierwszym sezonie RSV, a u dzieci z grup wysokiego ryzyka także w drugim sezonie. Podanie przeciwciała uzależnia się od miesiąca urodzenia: dzieci urodzone między kwietniem a wrześniem powinny otrzymać nirsewimab jesienią, przed rozpoczęciem sezonu RSV, natomiast dzieci urodzone w sezonie RSV (zwykle październik–marzec) powinny otrzymać nirsewimab jak najszybciej po urodzeniu, najlepiej jeszcze w szpitalu lub podczas pierwszej wizyty kontrolnej. Szczepienie matki w ciąży może zastąpić nirsewimab u zdrowego noworodka, jeśli wykonano je odpowiednio wcześniej przed porodem,

⁹ Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 31 października 2025 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2026, https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2025/85/akt.pdf

a dziecko urodziło się w sezonie. Paliwizumab jest obecnie rozważany głównie w wybranych sytuacjach klinicznych lub gdy nirsewimab jest niedostępny.

Szczegółowe informacje nt. wytycznych krajowych dostępne są w APD wnioskodawcy w rozdz. 4.1.2.

Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 5. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTW 2025 (Polska)	<u>Profilaktyka bierna zakażeń RSV w populacji niemowląt. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Wakcynologii</u> - Zalecenie 1: Zaleca się bierne uodpornienie nirsewimabem wszystkich niemowląt urodzonych w sezonie lub rozpoczynających swój pierwszy sezon zakażeń RSV, traktując priorytetowo dzieci z grupy dużego ryzyka choroby wywołanej przez RSV i niemowlęta <6. miesiąca życia. Dotyczy dzieci, których matki nie otrzymały szczepionki RSVpreF w trakcie ciąży, otrzymały szczepionkę RSVpreF w poprzedniej ciąży lub w obecnej ciąży, ale mniej niż 14 dni przed porodem albo poród nastąpił w okresie od marca do sierpnia. - Zalecenie 2: W sytuacjach szczególnych zaleca się podanie nirsewimabu mimo szczepienia matki preparatem RSVpreF w III trymestrze ciąży i ≥14 dni przed porodem. Dotyczy dzieci z grupy znacznie zwiększonego ryzyka ciężkiego przebiegu klinicznego zakażenia RSV (np. istotna hemodynamiczna wada serca, niedobór odporności, przewlekła choroba płuc, mukowiscydoza, rdzeniowy zanik mięśni), a także dzieci po zabiegach w krążeniu pozaustrojowym oraz w przypadku niedostatecznej odpowiedzi immunologicznej na szczepienie RSVpreF w okresie ciąży. - Zalecenie 3: Z uwagi na sezonowy charakter zakażeń RSV w Polsce (zwykle od października do kwietnia) zaleca się podanie nirsewimabu dzieciom urodzonym: - od września do kwietnia – jak najszybciej po wypisaniu dziecka z oddziału noworodkowego, w poradni podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) lub w innym punkcie szczepień realizującym taką profilaktykę; - od maja do sierpnia – optymalnie tuż przed rozpoczęciem sezonu zakażeń, w poradni POZ lub w innym punkcie szczepień realizującym taką profilaktykę. - Zalecenie 4: Zastosowanie nirsewimabu jest wskazane również w drugim sezonie zakażeń RSV u dzieci z grupy ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia, niezależnie od statusu szczepienia przeciwko RSV matki w czasie ciąży lub przyjęcia nirsewimabu/paliwizumabu w pierwszym dla dziecka sezonie RSV. Zaleca się, aby dzieci otrzymały nirsewimab w poradni POZ lub w innym punkcie szczepień realizującym taką profilaktykę. - Zalecenie 5: Dotyczy postępowania pozarejestacyjnego, obejmującego zastosowanie nirsewimabu u dzieci do 1. r.ż. bez czynników ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia w ich drugim sezonie zakażeń RSV, o ile nie otrzymały leku w pierwszym sezonie, nie przeszły zakażenia RSV a ich matki nie były szczepione RSVpreF. - Zalecenie 6: Zaleca się także zastosowanie nirsewimabu u dzieci z grupy dużego ryzyka choroby wywołanej przez RSV, które dotychczas otrzymały <5 dawek paliwizumabu w ramach programu lekowego. Nirsewimab można podać nie później niż 30 dni po podaniu paliwizumabu, uznając dziecko za zabezpieczone w danym sezonie RSV. - Zalecenie 7: Przebycie zakażenia RSV w danym sezonie nie jest przeciwwskazaniem do podania nirsewimabu - można to zrobić po ustąpieniu objawów zakażenia. Ekspozycja na zakażenie RSV nie jest przeciwwskazaniem do podania nirsewimabu. - Zalecenie 8: Nirsewimab można podawać na jednej wizycie z rutynowymi szczepionkami pediatrycznymi lub w dowolnym odstępie od nich. - Zalecenie 9: Kwalifikacja do podania nirsewimabu nie odbiega od tej, jaka obowiązuje w przypadku szczepień ochronnych. - Zalecenie 10: Zaleca się szczepienie kobiet w ciąży przeciwko RSV [...]. - Szczepionkę RSVpreF rekomenduje się podać w okresie 32.–36. tygodnia ciąży, jeśli termin porodu przypada na czas tuż przez sezonem lub w trakcie sezonu RSV, czyli od początku września do kwietnia. - Powtarzanie szczepienia RSVpreF w kolejnych ciążach nie jest aktualnie zalecane. <i>Siła rekomendacji: brak informacji.</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i> <i>Konflikt interesów: brak informacji.</i>
PTP 2024 (Polska)	<u>Profilaktyka zakażeń syncytialnym wirusem oddechowym (RSV) u dzieci. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego i Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii</u> <u>Bierna immunizacja swoistym przeciwciałem monoklonalnym paliwizumabem</u> - Rekomenduje się stosowanie paliwizumabu u wszystkich niemowląt w pierwszym i drugim sezonie RSV zgodnie z aktualnym programem lekowym B.40. <u>Szczepienie kobiet ciężarnych</u> - Rekomenduje się szczepienie pojedynczą dawką szczepionki przeciwko RSV (Abrysvo) w 32.–36. tygodniu ciąży, a w szczególnych przypadkach od 28. tygodnia ciąży. - Rekomenduje się szczepienie kobiet, których termin porodu przypada między początkiem września a końcem marca.

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<u>Bierna immunizacja swoistym przeciwciałem monoklonalnym nirsewimabem</u> - Rekomenduje się stosowanie nirsewimabu u wszystkich noworodków i niemowląt poniżej 12. miesiąca życia. - Noworodki urodzone w czasie sezonu RSV (od października do marca) powinny otrzymać nirsewimab w pierwszym miesiącu życia, najlepiej podczas hospitalizacji w oddziale noworodkowym. - Niemowlęta urodzone od kwietnia do września powinny otrzymać nirsewimab przed rozpoczęciem sezonu RSV (wrzesień – listopad), w zależności od miesiąca urodzenia między 2. a 6. miesiącem życia. - Noworodki przebywające w szpitalu przez dłuższy czas powinny otrzymać nirsewimab w trakcie pobytu w szpitalu, na krótko przed wypisaniem (należy pamiętać, że maksymalne stężenie w surowicy osiągnęte jest 6 dni po podaniu). - Niemowlęta, urodzone w sezonie RSV, których matki otrzymały szczepionkę Abrysvo w czasie ciąży, należy uznać za chronione. Podanie nirsewimabu należy rozważać wyłącznie w sytuacjach, w których istnieje ryzyko nieskutecznego przeniesienia przeciwciał przez łożysko (szczepienie matki mniej niż 14 dni przed porodem, poród przed 37. tygodniem ciąży, immunosupresja u matki, w tym zakażenie wirusem HIV, ryzyko utraty odporności humoralnej). - Druga dawka nirsewimabu zalecana jest niemowlętom poniżej 24. m. ż., rozpoczynającym drugi sezon RSV (urodzonym poniżej 33. tygodnia ciąży, niemowlętom z przewlekłymi wrodzonymi lub nabytymi chorobami związanymi z wysokim ryzykiem ciężkiej choroby związanej z RSV). - Profilaktykę RSV za pomocą nirsewimabu w grupie niemowląt urodzonych poza sezonem można stosować jednocześnie ze szczepionkami stosowanymi zgodnie z kalendarzem szczepień. <i>Siła rekomendacji: brak informacji.</i> <i>Źródło finansowania: brak.</i> <i>Konflikt interesów: przedstawiono konflikty interesów autorów.</i>
WHO 2025 (międzynarodowe)	<u>Stanowisko WHO w sprawie szczepień chroniących niemowlęta przed chorobą wywołaną przez RSV</u> - Wszystkie kraje powinny wdrożyć co najmniej jedną strategię ochrony niemowląt przed RSV: szczepionka RSV podawana kobietom w ciąży (RSVpreF) i/lub długodziałające przeciwciała monoklonalne (nirsewimab). - Szczepienie kobiet w ciąży powinno się odbywać w ≥ 28 tygodnia ciąży. - Długodziałające przeciwciała monoklonalne (nirsewimab) należy podawać: - wszystkim niemowlętom rozpoczynającym pierwszy sezon zakażeń RSV, - niezależnie od obecności czynników ryzyka, jeśli kraj wdroży strategię powszechną. - Termin podania długodziałającego przeciwciała monoklonalnego w krajach o sezonowych epidemiach RSV: - pojedyncza dawka tuż przed rozpoczęciem sezonu RSV, - niemowlęta urodzone w sezonie powinny otrzymać preparat możliwie szybko po urodzeniu. - Nie zaleca się obu tych środków (szczepionki przeciwko RSV dla matek, długo działającego przeciwciała monoklonalnego) jednocześnie w przypadku tej samej pary matka–dziecko, za wyjątkiem podania długo działającego przeciwciała monoklonalnego: - niemowlętom, których matki zostały zaszczepione mniej niż 14 dni przed porodem; - niemowlętom zaszczepionych matek, które nadal są narażone na wysokie ryzyko ciężkiego przebiegu choroby wywołanej przez RSV w pierwszym sezonie RSV po ukończeniu 6 miesięcy życia, kiedy poziom przeciwciał pochodzących ze szczepienia matki uległ obniżeniu. W krajach o wysokim dochodzie zarówno szczepienie matek, jak i podawanie przeciwciał monoklonalnych niemowlętom może być stosowane w ramach kompleksowego programu profilaktyki RSV. Jednak oferowanie obu tych środków może zwiększyć złożoność programu. WHO nie wskazuje jednej strategii jako nadrzędnej. Obie uznane są za skuteczne i rekomendowane. Wybór powinien być oparty na lokalnych uwarunkowaniach: dostępności preparatów, kosztach programu, możliwości osiągnięcia wysokiego poziomu objęcia populacji, organizacji opieki prenatalnej i neonatologicznej. <i>Siła rekomendacji: brak informacji.</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i> <i>Konflikt interesów: brak informacji.</i>
ECDC 2025 (Europa)	<u>Opinia naukowa ECDC dotycząca ochrony niemowląt przed chorobą wywołaną przez syncytialnego wirusa oddechowego w europejskim sezonie zimowym 2025/26</u> ECDC uznaje, że zarówno długodziałające przeciwciała monoklonalne (mAb, nirsewimab), jak i szczepienie ciężarnych (Abrysvo) są skutecznymi i bezpiecznymi metodami ochrony niemowląt przed ciężkim RSV, a wybór powinien zależeć od lokalnej epidemiologii, organizacji systemu ochrony zdrowia, kosztów i możliwości wdrożenia. ECDC rekomenduje, aby państwa UE/EEA rozważyły wdrożenie jednego z następujących modeli: - uniwersalne podawanie długodziałającego przeciwciała wszystkim noworodkom i niemowlętom w pierwszym sezonie RSV (z zaznaczeniem, iż dostępne dowody są niewystarczające, by jednoznacznie zalecić program sezonowy zamiast programu całorocznego); - długodziałające przeciwciała podawane tylko grupom wysokiego ryzyka; - szczepienie kobiet ciężarnych; - program łączony: wybór pomiędzy szczepieniem ciężarnej a podaniem dziecku mAb po urodzeniu. <i>Siła rekomendacji: brak informacji.</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<i>Konflikt interesów: brak informacji.</i>
CDC 2025 (USA)	<u>Wytyczne Centers for Disease Control and Prevention dotyczące szczepień przeciwko RSV u niemowląt i małych dzieci</u> Aby chronić niemowlęta przed ciężkim przebiegiem RSV zaleca się szczepionkę przeciwko RSV dla kobiet w ciąży (Abrysvo) lub podanie niemowlęciu przeciwciała przeciwko RSV (nirsewimab lub clesrowimab). <u>Szczepienie kobiet w ciąży:</u> • Zalecane jest pomiędzy 32. a 36. tygodniem ciąży; w okresie wrzesień – styczeń. • Ochrona niemowlęcia utrzymuje się około 6 miesięcy po urodzeniu. • Jeżeli kobieta otrzymała szczepionkę RSV w poprzedniej ciąży, nie zaleca się powtórzenia dawki podczas następnej ciąży. W takiej sytuacji zaleca się ochronę noworodka za pomocą przeciwciała po urodzeniu. <u>Przeciwciała monoklonalne:</u> • Po podaniu zapewniają natychmiastową ochronę, która utrzymuje się co najmniej 5 miesięcy. • Podanie przeciwciała zaleca się wszystkim niemowlętom < 8 miesiąca życia, urodzonym przez matki, które nie otrzymały szczepienia RSV w ciąży lub dziecko urodziło się w ciągu 14 dni od szczepienia matki. • Nirsewimab jest również zalecany dla dzieci w wieku 8–19 miesięcy z grup ryzyka, które wkraczają w swój drugi sezon RSV. Nie zaleca się nirsewimabu u dzieci ≥ 20 miesięcy. • Dzieci urodzone między 1 października a 31 marca powinny otrzymać preparat w ciągu pierwszego tygodnia życia, najlepiej jeszcze podczas hospitalizacji po porodzie. • Dzieci urodzone od kwietnia do września powinny otrzymać preparat tuż przed rozpoczęciem sezonu RSV (październik–listopad). <i>Siła rekomendacji: brak informacji.</i> <i>Źródło finansowania: brak informacji.</i> <i>Konflikt interesów: brak informacji.</i>

CDC – Centers for Disease Control and Prevention, ECDC – European Centre for Disease Prevention and Control, EEA – Europejski Obszar Gospodarczy (ang. *European Economic Area*), mAB – przeciwciało monoklonalne (ang. *monoclonal antibody*), PTP – Polskie Towarzystwo Pediatryczne, PTW – Polskie Towarzystwo Wakcynologii, POZ – podstawowa opieka zdrowotna, RSVpreF – szczepionka przeciwko RSV zawierająca białko F wirusa RSV w tzw. konformacji prefuzyjnej (przed wnikiem do komórki), UE – Unia Europejska, WHO – World Health Organisation;

3.3. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Tabela 6. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Spójność w analizach	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena Agencji
Brak biernej profilaktyki RSV i/lub podanie placebo	Tak	„Zgodnie z opinią ekspertów klinicznych oraz własnymi oszacowaniami należy wskazać, że ponad 98% dzieci w pierwszym dla nich sezonie RSV nie ma dostępu do immunoprofilaktyki biernej. Aktualnie w Polsce dla większości noworodków i niemowląt (w ich pierwszym i drugim sezonie RSV) brak jest finansowanych opcji w zakresie immunoprofilaktyki zakażeń RSV. Wobec powyższego za aktualną praktykę kliniczną i odpowiedni komparator w analizach HTA w tej grupie chorych należy uznać brak profilaktyki RSV, rozumiany jako brak podawania jakiegokolwiek interwencji”.	Wybór zasadny
Synagis (paliwizumab) dla populacji z grup ryzyka (zgodnie z programem B.40)	Tak	„(...) rozpatrywanym komparatorem dla nirsewimabu w analizach HTA będzie profilaktyka z wykorzystaniem paliwizumabu. Mając na uwadze rzeczywistą (refundowaną) praktykę kliniczną w Polsce porównanie ocenianej interwencji (nirsewimabu) ze wskazanym komparatorem paliwizumabem jest zasadne jedynie w zakresie populacji pacjentów objętych refundacją (określoną przez kryteria włączenia do programu lekowego B.40). Wobec powyższego, paliwizumab stanowi właściwą technologię alternatywną dla ocenianej interwencji, jedynie dla bardzo niewielkiej populacji pacjentów (dużo węższej niż wnioskowana populacja) tj. ograniczonej do dzieci z grup wysokiego ryzyka”.	Wybór zasadny
Szczepionka Abrysvo Profilaktyka zakażeń RSV u niemowląt poprzez zaszczepienie matki w okresie ciąży (w populacji wszystkich)	Tak	„Zgodnie z aktualnym Obwieszczeniem MZ szczepionka Abrysvo (RSVpreF) jest finansowana ze środków publicznych w Polsce. Refundacja obejmuje wskazanie dotyczące biernej ochrony przed zakażeniami dolnych dróg oddechowych wywołanymi przez RSV u niemowląt od urodzenia do 6. miesiąca życia, uzyskiwanej poprzez zaszczepienie matki w	Wybór zasadny

pacjentów – niezależnie od statusu grup ryzyka)		czasie ciąży. Szczepionka Abrysvo (RSVpreF) dla kobiet w ciąży jest bezpłatna. Wymagana jest recepta na refundowaną szczepionkę (recepta z kodem „C”, lista ciąży+). Wobec powyższego jako komparator dla nirsewimabu w analizach HTA zostanie przyjęta również szczepionka Abrysvo”.	
---	--	---	--

Warto zwrócić uwagę, iż przez EMA został zarejestrowany produkt leczniczy Enflonsia¹⁰ (klesrowimab, ludzkie przeciwciało monoklonalne z klasy immunoglobulin G1 kappa (IgG1κ)), który w przyszłości może zostać komparatorem dla wnioskowanej technologii. Wskazanie rejestracyjne klesrowimabu dotyczy stosowania u noworodków i niemowląt w zapobieganiu chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych przez syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus, RSV) podczas pierwszego dla nich sezonu występowania zakażeń RSV (data pierwszego dopuszczenia do obrotu: 15.04.2026 r.; **komentarz analityka Agencji:** klesrowimab został dopuszczony do obrotu przez EMA po dacie złożenia wniosku dotyczącego nirsewimabu).

¹⁰ <https://www.ema.europa.eu/en/medicines/human/EPAR/enflonsia> (data dostępu: 13.07.2026 r.)

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

Przedmiotem analizy efektywności klinicznej jest ocena skuteczności oraz bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Beyfortus (nirsewimab) w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u noworodków i niemowląt.

Powyższa populacja została przez Wnioskodawcę rozdzielona według kryterium daty urodzenia (przed sezonem RSV albo w trakcie sezonu RSV) i formalnie procedowana w dwóch, równoległe złożonych wnioskach refundacyjnych:

- **w ramach programu lekowego B.40 „Profilaktyka zakażeń wirusem”:**
 - populacja dzieci urodzonych w pierwszym dla nich sezonie zakażeń RSV, trwającym od 1 września do 30 kwietnia oraz
 - populacja dzieci w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV w sytuacji występowania ryzyka ciężkiego przebiegu choroby.
- **w ramach refundacji aptecznej:** populacja dzieci urodzonych poza sezonem zakażeń RSV (1 maja – 31 sierpnia),

Przegląd systematyczny w niniejszej AWA został wykonany wspólnie dla obu wniosków refundacyjnych.

Tabela 7. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	„Noworodki i niemowlęta urodzone w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV oraz dzieci w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV w populacji z grupami ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, określonymi proponowanymi zapisami programu lekowego B.40”	„Inna niż zdefiniowana w kryteriach włączenia”	Przyjęte przez Wnioskodawcę kryterium „noworodki i niemowlęta urodzone w I dla nich sezonie [...]” wskazuje, że przeprowadzony przegląd dotyczy tylko wniosku refundacyjnego dotyczącego programu lekowego, dedykowanego dzieciom urodzonym w trakcie trwania sezonu zachorowań. Jest sprzeczne z przedstawionymi przez Wnioskodawcę informacjami, iż populacja docelowa została zdefiniowana jako wspólna dla dwóch, równoległe złożonych wniosków refundacyjnych dla leku Beyfortus. Z uwagi na powyższe, Agencja traktuje zapis kryterium jako błąd pisarski.
Interwencja	• „Produkt leczniczy Beyfortus (roztwór do wstrzykiwań) • Substancja czynna: nirsewimab • Schemat dawkowania oraz sposób podawania zgodny z ChPL”		Brak uwag.
Komparatory	• „Brak biernej profilaktyki RSV lub podawanie placebo • Synagis (paliwizumab) dla populacji pacjentów z grup ryzyka (zgodnie z program lekowym B.40) • Szczepionka Abrysvo (RSVpreF)”		Brak uwag.
Punkty końcowe	„Skuteczność: • Hospitalizacje z powodu: LRTI związanych z RSV, RSV, choroby układu oddechowego, • Zakażenia dolnych dróg oddechowych (LRTI) wymagające interwencji medycznej: ogółem; związane z RSV; związane z RSV o ciężkim		Brak uwag.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	przebiegu; wymagające hospitalizacji; wymagające przyjęcia na oddział intensywnej opieki medycznej; wymagające stosowania wspomagania oddechowego; wymagające tlenoterapii, wymagające wizyty w warunkach ambulatoryjnych, - Objawy kliniczne LRTI (np. hipoksemia, niedotlenienie, odwodnienie), - Potwierdzone zakażenia RSV i inne punkty końcowe związane z analizowaną jednostką chorobową, które raportowano w badaniach klinicznych, - Przeciwciała przeciwlkowe, - Ocena jakości życia, - Parametry przeżycia (m.in. OS, PFS). <u>Bezpieczeństwo:</u> - Zgony, - Utrata pacjentów z badania/ leczenia, Zdarzenia/działania niepożądane (ogółem, ciężkie, prowadzące do przerwania leczenia, poszczególne AEs), inne kategorie zdarzeń niepożądanych raportowane w badaniach."		
Typ badań	„Analiza główna: - Badania pierwotne z randomizacją (RCT). - Przegląd badań wtórnych; - Przeglądy systematyczne lub metaanalizy spełniające kryteria PICOS w zakresie populacji i interwencji. Analiza efektywności praktycznej i dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa: Prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne (jeżeli dostępne)."		Brak uwag.
Statusy publikacji	„Publikacje w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innych); Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej"		Brak uwag.

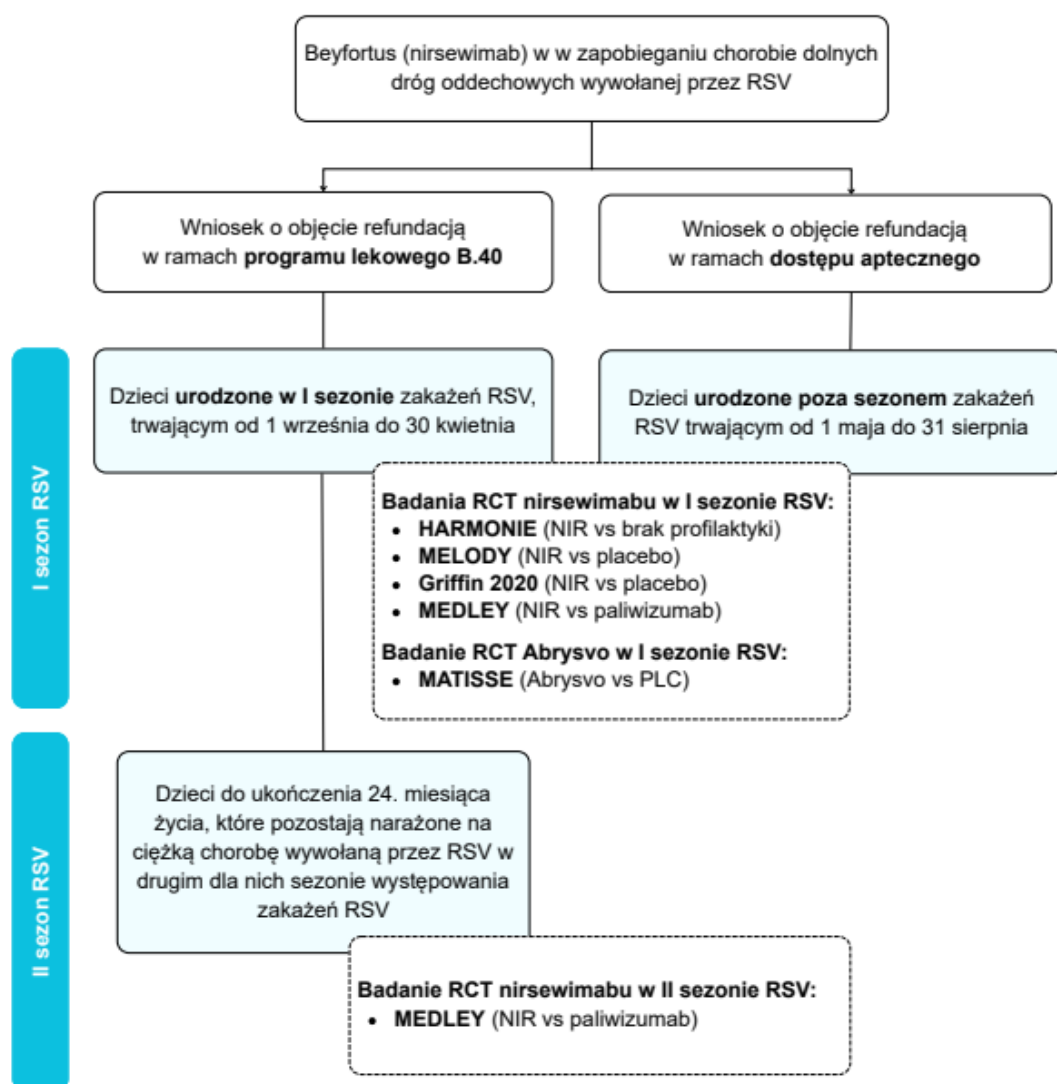
4.1.1.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W procesie systematycznego wyszukiwania odnaleziono 4 randomizowane, opublikowane próby kliniczne (podtyp II A), spełniające predefiniowane kryteria włączenia PICOS: **Griffin 2020** i **MELODY** (dla porównania NIR vs. PLC), **HARMONIE** (NIR vs. brak profilaktyki) oraz **MEDLEY** (NIR vs. PAL).

Nie zidentyfikowano badań z randomizacją (oraz innych badań eksperymentalnych) bezpośrednio porównujących nirsewimab ze szczepionką Abrysvo (podawaną kobietom w ciąży). Przeprowadzony uzupełniający przegląd literatury, pozwolił na identyfikację badania **MATISSE**, w którym porównano efektywność szczepionki Abrysvo z placebo. Z uwagi na kluczowe heterogeniczności metodologiczne i kliniczne odstąpiono od przeprowadzenia klasycznej analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną. Wyniki ujęto jako *naive comparison*, tj. w formie prostego zestawienia z danymi z badań **Griffin 2020/MELODY** dla porównania **NIR vs. Abrysvo**.

Do przeglądu Wnioskodawcy włączono także badanie **MUSIC**, jednak z uwagi na jednoramienny charakter próby, wyniki tego badania w niniejszej AWA ograniczono do analizy bezpieczeństwa NIR.

Należy podkreślić, że przedstawione badania eksperymentalne nie odzwierciedlają bezpośrednio podziału populacji przyjętego we wnioskach refundacyjnych. Nie zostały one zaprojektowane jako badania oceniające odrębnie populacje dzieci urodzone w sezonie RSV oraz dzieci urodzone poza sezonem RSV.



Rysunek 2. Badania włączone do głównej analizy efektywności klinicznej nirsewimabu

Źródło: opracowanie AOTMiT

W ramach przeglądu zidentyfikowano także badania prowadzone w rzeczywistej praktyce klinicznej, które dostarczają danych z zakresu efektywności praktycznej nirsewimabu. W niniejszej AWA zaprezentowano wyniki jednego z nich: badania populacyjnego NIRSE-GAL, z uwagi na wyodrębnione wyniki dla populacji urodzonej w trakcie i poza sezonem zachorowań na RSV. Pozostałe publikacje dotyczące stosowania NIR w rzeczywistej praktyce klinicznej znajdują się w analizie klinicznej Wnioskodawcy w rozdziale 9. *Ocena efektywności praktycznej.*

Ponadto, Wnioskodawca zidentyfikował jedenaście przeglądów systematycznych z metaanalizą, spełniających kryteria włączenia do analizy: *Sun 2023, Turalde-Mapili 2023, Ricco 2024, Sevendal 2024, Lee 2025, Lien 2025, Sayed 2025, Soudani 2025, Sumsuzzman 2025, Sumsuzzman 2025b, Wang 2025*. Zidentyfikowano również „umbrella review” *Kuitunen 2024*. W niniejszej AWA zaprezentowano wyniki opracowań, dla których jakość została oceniana na poziomie co najmniej umiarkowanym. Wyniki pozostałych publikacji znajdują się w analizie klinicznej Wnioskodawcy w rozdziale 2. *Wyniki przeglądu badań wtórnych – przeglądy systematyczne.*

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne, w ramach którego nie odnaleziono dodatkowych publikacji.

Tabela 8. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Porównywane interwencje	Populacja	Punkty końcowe
Nirsewimab vs. placebo w populacji zdrowych niemowląt				
MELODY	Randomizacja: w stosunku 2:1, stratyfikowana wg regionu geograficznego (półkula północna vs. półkula południowa) i wieku uczestników w czasie randomizacji (≤ 3 mies. vs. > 3 do 6 mies. vs. > 6 mies.). Zaślepienie: double-blind. Hipoteza badawcza: superiority. Okres obserwacji: do 511 dni po iniekcji. Liczba ośrodków: międzynarodowe, wieloośrodkowe.	NIR: 50 mg dla niemowląt o masie ciała < 5 kg lub 100 mg dla niemowląt o masie ciała ≥ 5 kg, domięśniowo. PLC: 50 mg roztworu soli fizjologicznej, domięśniowo.	Wielkość próby: 3 012 zdrowych niemowląt, urodzonych powyżej 35 tygodnia ciąży (NIR: 2 009, PLC: 1 003). Kryteria włączenia (wybrane): - zdrowe niemowlęta w pierwszym roku życia oraz urodzone w wieku ciążowym ≥ 35 tyg. 0 dni (również niemowlęta z mukowiscydozą lub zespołem Downa, bez innych czynników ryzyka); - niemowlęta w pierwszym sezonie RSV w trakcie skringingu. Kryteria wyłączenia (wybrane): - gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ lub jakakolwiek ostra choroba w ciągu 7 dni przed randomizacją; - zakażenie RSV w wywiadzie lub aktywne zakażenie RSV przed lub w czasie randomizacji; - historia przewlekłej choroby płuc/dysplazji oskrzelowo-płucnej; - klinicznie istotna wrodzona wada układu oddechowego; - przewlekłe napady padaczkowe lub rozwijające się/niestabilne zaburzenia neurologiczne; - wrodzona wada serca (CHD), z wyjątkiem dzieci z niepowiklaną CHD (np. przetrwały przewód tętniczy, mały ubytek przegrody); - otrzymanie PAL lub innego mAb RSV lub jakiejkolwiek szczepionki RSV lub jakiejkolwiek przeciwciała monoklonalnego lub poliklonalnego lub przewidywane zastosowanie podczas badania.	I-rzędowe punkty końcowe: - LRTI wymagające opieki medycznej (szpitalnej lub ambulatoryjnej) z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV do 150 dni po iniekcji. II-rzędowe punkty końcowe: - hospitalizacje z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV do 150 dni po iniekcji; - parametry farmakokinetyczne (pozorny klirens, AUC); - przeciwciała przeciwekowe. Bezpieczeństwo: - częstość zdarzeń niepożądanych (AEs)/ciężkich zdarzeń niepożądanych/ zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania, - częstość nowych epizodów choroby przewlekłej (zgodnie z NCI-CTCAE)

Griffin 2020	Randomizacja: w stosunku 1:1 NIR vs. PLC stratyfikowana wg regionu - półkuli (północna, południowa) i wieku uczestników w czasie randomizacji (≤ 3 mies., >3 do 6 mies. lub >6 mies.). Zaslepienie: Tak, badanie typu double-blind (NIR i placebo były wizualnie nie do odróżnienia w strzykawkach). Hipoteza badawcza: superiority. Liczba ośrodków: 164 ośrodki badawcze w 23 krajach. Okres obserwacji: do 361 dni (przy czym ocena skuteczności w okresie do 150 dni).	NIR: 50 mg nirsewimabu, domięśniowo. PLC: 50 mg roztworu soli fizjologicznej, domięśniowo.	Wielkość próby: 1 453 zdrowych niemowląt, urodzonych przedwcześnie między 29 a 34 tygodniem (NIR: 969, PLC: 484). Kryteria włączenia (wybrane): - zdrowe niemowlęta urodzone między 29 tyg. 0 dni a 34 tyg. 6 dni wieku ciążowego; - wiek ≤ 1 roku życia w pierwszym sezonie RSV lub wiek ≤ 8 miesięcy życia w przypadku pacjentów pochodzących z EU; Kryteria wyłączenia (wybrane): - gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ lub jakakolwiek choroba dolnego układu oddechowego w ciągu 7 dni przed randomizacją; - historia przewlekłej choroby płuc/dysplazji oskrzelowo-płucnej; - klinicznie istotna wrodzona wada układu oddechowego; - wrodzona wada serca (CHD), z wyjątkiem dzieci z niepowikłaną CHD (np. przetrwały przewód tętniczy, mały ubytek przegrody); - otrzymanie PAL lub innego mAb RSV lub jakiejkolwiek szczepionki RSV; - otrzymanie jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalnego lub poliklonalnego.	I-rzędowe punkty końcowe: - LRTI wymagająca opieki medycznej (szpitalnej lub ambulatoryjnej) z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV do 150 dni po iniekcji. II-rzędowe punkty końcowe: - hospitalizacje z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV do 150 dni po iniekcji. Profil bezpieczeństwa: - wystąpienie zdarzeń niepożądanych (ogółem), - poważne zdarzenia niepożądane, - związane z leczeniem, - AEs szczególnego zainteresowania, - AEs zgodne z klasyfikacją organów, - Zgony.
NIR vs. brak profilaktyki w populacji zdrowych niemowląt				
HARMONIE	Randomizacja: centralna 1:1 NIR vs. brak profilaktyki/interwencji, stratyfikowana według kraju oraz grupy wiekowej (≤ 3 mies. vs. >3 do 6 mies. vs. >6 mies.). Zaslepienie: brak, badanie typu open-label. Hipoteza badawcza: superiority. Okres obserwacji: 366 dni (I - rzędowy punkt końcowy oceniany był do 180 dni). Liczba ośrodków: wieloośrodkowe; pacjentów poddano badaniom w 235 ośrodkach badawczych w 3 krajach: Francja, Niemcy, Wielka Brytania.	NIR: pojedyncza dawka: 50 mg dla niemowląt o wadze <5 kg lub 100 mg dla niemowląt o wadze ≥ 5 kg domięśniowo. Brak profilaktyki / interwencji	Wielkość próby: 8 057 zdrowych niemowląt urodzonych w ≥ 29 tyg. ciąży, w wieku ≤ 12 m-cy (NIR: 4037, brak profilaktyki/interwencji: 4 021). Kryteria włączenia (wybrane): - dzieci urodzone w ≥ 29 tyg. ciąży i w wieku kalendarzowym od 0 do 12 mies., które rozpoczynają swój pierwszy sezon RSV w dniu włączenia do badania. Kryteria wyłączenia (wybrane): - znany lub podejrzewany wrodzony lub nabyty niedobór odporności; lub otrzymanie leczenia immunosupresyjnego, takiego jak chemioterapia lub radioterapia, w ciągu ostatnich 6 miesięcy; lub długotrwała ogólnoustrojowa terapia kortykosteroidami (prednizon lub jego odpowiednik przez ponad 2 kolejne tygodnie w ciągu ostatnich 3 miesięcy); - umiarkowana lub ciężka ostra choroba/zakażenie (według oceny badacza) lub wystąpienie gorączki (temperatura $\geq 38,0^{\circ}\text{C}$ [$\geq 100,4^{\circ}\text{F}$]) w dniu podania badanej interwencji;	I-rzędowe punkty końcowe: - liczba hospitalizacji z powodu RSV LRTI w sezonie RSV (ocena do 180 dni od iniekcji). II-rzędowe punkty końcowe: - LRTI oraz hospitalizacje z powodu zakażenia RSV i bez względu na przyczynę. Bezpieczeństwo: - wystąpienie zdarzeń niepożądanych (ogółem), ciężkich zdarzeń niepożądanych, - AEs specjalnego zainteresowania, AEs wymagających interwencji medycznej.

			- otrzymanie przez matkę niemowlęcia uczestniczącego w badaniu szczepionki przeciwko wirusowi RSV podczas ciąży; - otrzymanie jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalnego lub globulin odpornościowych, krwi lub produktów krwiopochodnych w ciągu ostatnich 3 mies. przez uczestnika badania; - kwalifikacja do otrzymania paliwizumabu w momencie włączenia do niniejszego badania (zgodnie z lokalnymi wytycznymi).	
NIR vs. paliwizumab w populacji niemowląt ze zwiększonym ryzykiem choroby				
MEDLEY	Randomizacja: w I sezonie – 2:1 do grupy NIR i PAL stratyfikowana wg regionu geograficznego (półkula północna vs półkula południowa) i wieku uczestników w czasie randomizacji w pierwszym sezonie RSV (≤ 3 mies. vs > 3 do 6 mies. vs > 6 mies.). W przypadku kohorty 2. dzieci przydzielone losowo do grupy otrzymującej PAL w pierwszym sezonie, zostały w drugim sezonie ponownie zrandomizowane w stosunku 1:1 do grupy NIR lub grupy kontrolnej PAL. Zaślepienie: podwójnie zaślepione (badacze, pacjenci). Hipoteza badawcza: głównym celem nie było wykazanie skuteczności nirsewimabu względem paliwizumabu, lecz ocena bezpieczeństwa i farmakokinetyki. Okres obserwacji: kohorta 1.: 361 dni, Kohorta 2.: 2x 361 dni Liczba ośrodków: międzynarodowe, wieloośrodkowe	Schemat leczenia w grupie badanej: <u>Sezon 1 (kohorta 1. i 2.)</u> Nirsewimab: 1 podanie, domięśniowo, w dawce 50 mg u dzieci ważących < 5 kg lub 100 mg dla dzieci ważących ≥ 5 kg (dzień 1) Placebo: 4 podania, domięśniowo (dzień 31, dzień 62, dzień 91, dzień 121). <u>Sezon 2 (kohorta 2.)</u> Nirsewimab: 1 podanie, domięśniowo, w dawce 200 mg (dzień 1) Placebo: 4 podania, domięśniowo (dzień 31, dzień 62, dzień 91, dzień 121) Schemat leczenia w grupie kontrolnej: <u>Sezon 1 (kohorta 1. i 2.)</u> Paliwizumab: 5 podań, domięśniowo, w dawce 15 mg/kg m.c. (dzień 1, dzień 31, dzień 61, dzień 91, dzień 121). <u>Sezon 2 (kohorta 2.) – druga randomizacja</u> Nirsewimab: 1 podanie, domięśniowo, w dawce 200 mg (dzień 1), a następnie placebo, 4 podania, domięśniowo (dzień 31, dzień 62, dzień 91, dzień 121) LUB Paliwizumab: 5 podań, domięśniowo, w dawce 15 mg/kg	Wielkość próby: 925 dzieci, w tym 615 dzieci w kohorcie 1. A 310 w kohorcie 2. Wśród 615 dzieci w kohorcie 1., 208 uczestników przydzielono do ramienia PAL a 407 osób do ramienia NIR. Do kohorty 2. włączono 310 dzieci z CLD/CHD, z czego 101 uczestników otrzymało PAL a 209 osób – NIR. Kryteria włączenia (wybrane): Dla kohorty dzieci urodzonych przedwcześnie (bez CLD/CHD) (kohorta 1.): - niemowlęta w 1 r.ż. i urodzone w wieku ciążowym ≤ 35 tyg. 0 dni, kwalifikujące się do leczenia PAL, zgodnie z narodowymi i lokalnymi wytycznymi, w tym: a) niemowlęta z niepowikłanym, małym ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej lub międzykomorowej, lub z przetwiałym przewodem tętniczym, b) ze zwężeniem aorty lub zastawki płucnej, lub koarktacją samej aorty; Dla kohorty niemowląt z CLD/CHD (kohorta 2.): - niemowlęta w 1 r.ż. i a) z rozpoznaniem CLD urodzone przedwcześnie, wymagające leczenia/interwencji medycznej (tj. tlenoterapii, leków rozszerzających oskrzela lub leków moczopędnych) w ciągu 6 mies. przed randomizacją; b) z udokumentowaną, istotną hemodynamicznie CHD (niezoperowaną lub częściowo skorygowaną) – w przypadku niemowląt z wadami niesiniaczymi wymagane jest nadciśnienie płucne (≥ 40 mmHg w tętnicy płucnej) lub codziennie przyjmowanie leków w celu opanowania CHD; Kryteria wspólne dla kohort 1. i 2.: - niemowlęta rozpoczynające swój pierwszy sezon występowania zakażeń RSV w momencie skriningu (część dzieci brała także udział w badaniu w drugim dla nich sezonie zakażeń RSV). Kryteria wyłączenia (wybrane): - Gorączka $\geq 38^{\circ}\text{C}$ lub jakakolwiek ostra choroba w ciągu 7 dni przed randomizacją;	I-rzędowe punkty końcowe: - Bezpieczeństwo i tolerancja (wg kryteriów NCI-CTCAE), oceniane jako częstości zdarzeń niepożądanych, ciężkich zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych specjalnego zainteresowania i nowych epizodów choroby przewlekłej II-rzędowe punkty końcowe: - parametry farmakokinetyczne (stężenia substancji czynnych w surowicy, Cmax, AUC, pozorny klirens i t1/2); - przeciwciała przeciwekowe w surowicy; - LRTI wymagająca opieki medycznej (szpitalnej lub ambulatoryjnej) oraz hospitalizacje z powodu potwierdzonego RT-PCR zakażenia RSV do 150 dni po iniekcji pierwszej dawki w sezonie 1 i 2; - Potwierdzone zakażenie RSV.

		m.c. (dzień 1, dzień 31, dzień 61, dzień 91, dzień 121)	- Oczekiwana operacja kardiochirurgiczna w ciągu 2 tyg. po randomizacji; - Przewidywany czas przeżycia <6 mies. po randomizacji; - Klinicznie istotna wrodzona wada układu oddechowego; - Rozpoznany niedobór odporności, w tym zakażenie HIV; - Otrzymanie PAL lub innego przeciwciała monoklonalnego anti-RSV, lub jakiegokolwiek szczepionki przeciwko RSV, w tym również uwzględnia się szczepienia matki przeciw RSV; - Otrzymanie jakiegokolwiek przeciwciała monoklonalnego lub poliklonalnego (np. immunoglobuliny przeciwko wirusowemu zapaleniu wątroby typu lub dożylnych immunoglobulin) lub przewidywane zastosowanie w trakcie trwania badania.	
NIR w populacji dzieci z obniżoną odpornością				
MUSIC	Randomizacja: brak (badanie jednoramienne). Zasłепienie: brak, badanie typu open-label. Hipoteza badawcza: badanie zaprojektowano w celu oceny bezpieczeństwa i farmakokinetyki nirsewimabu u dzieci obniżoną odpornością Okres obserwacji: do dnia 361 po podaniu nirsewimabu. Liczba ośrodków: wieloośrodkowe; pacjentów poddano badaniom w kilkudziesięciu ośrodkach badawczych w 8 krajach.	NIR: domięśniowo, pojedyncza dawka: Sezon 1.: 50 mg (<5 kg) / 100 mg (≥5 kg); Sezon 2.: 200 mg.	Wielkość próby: 100 dzieci ≤ 24 m.ż. Kryteria włączenia (wybrane): - wiek ≤ 24 m. ż.; ≥ 1 schorzenie z niedoborem odporności, jak poniżej: - pierwotny niedobór odporności (ciężki złożony niedobór odporności, zespół hiperimmunoglobuliny M (IgM) sprzężony z chromosomem X itp. lub niedobór przeciwciał (np. agammaglobulinemia sprzężona z chromosomem X lub pospolity zmienny niedobór odporności, zespoły hiper-IgM sprzężone z chromosomem X lub inne niedobory odporności (np. zespół Wiskotta-Aldricha); - zakażenie HIV; - przeszczep narządu lub szpiku kostnego w wywiadzie; - otrzymywanie chemioterapii immunosupresyjnej; - otrzymywanie ogólnoustrojowej terapii kortykosteroidami w dużych dawkach (ekwiwalenty prednizolonu ≥ 0,5 mg/kg co drugi dzień); - otrzymywanie innej terapii immunosupresyjnej (innej niż chemioterapia lub ogólnoustrojowa terapia kortykosteroidami w dużych dawkach (np. azatiopryna, metotreksat, mizorybina, mykofenolan mofetylu, cyklofosfamid, cyklosporyna, takrolimus, inhibitory cytokin). Kryteria wyłączenia (wybrane): - dzieci urodzone w wieku ciążowym <28 tygodni (wGA) i w wieku ≤12 miesięcy; - dzieci urodzone w wieku ciążowym 29-35 tyg. i w wieku ≤6 miesięcy;	I-rzędowe punkty końcowe: - Bezpieczeństwo i tolerancja nirsewimabu, w tym zdarzenia niepożądane pojawiające się w trakcie leczenia (TEAE), ciężkie AEs (SAE), AEs o szczególnym znaczeniu (AES) oraz nowo występujące choroby przewlekłe (NOCD) w ciągu 360 dni po podaniu NIR II-rzędowe punkty końcowe: - Farmakokinetyka (PK) i przeciwciała przeciwlękowe (ADA) w ciągu 360 dni po podaniu NIR, wraz z występowaniem zakażenia dolnych dróg oddechowych z powodu RSV wymagającego interwencji medycznej (MA RSV LRTI) i hospitalizacją z powodu zakażenia dolnych dróg oddechowych RSV w ciągu 150 dni po podaniu NIR.

			• dzieci w wieku ≤ 24 miesięcy z historią dysplazji oskrzelowo-płucna wymagającą leczenia w ciągu ostatnich 6 miesięcy, obecną hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca lub zdiagnozowanym zespołem Downa; • Obecna, aktywna infekcja (w tym wirus RS); • Jakiegolwiek poważne, współistniejące schorzenia, z wyjątkiem tych powodujących niedobór odporności; • Wcześniejsze przyjmowanie paliwizumabu.	
NIR vs. Abrysvo w populacji kobiet w ciąży				
MATISSE	Randomizacja: w stosunku 1:1 RSVpreF vs. PLC. Zaślepienie: double-blind. Hipoteza badawcza: superiority. Okres obserwacji: mediana follow-up dla RSVpreF: 398 dni, dla PLC 392 dni. Liczba ośrodków: wieloośrodkowe; pacjentów poddano badaniom w 485 ośrodków badawczych w 18 krajach.	RSVpreF (Abrysvo): 120 µg szczepionki RSVpreF (60 µg każdy z antygenów RSV A i RSV B); domięśniowo PLC: dopasowane do interwencji; domięśniowo	Wielkość próby: 7385 kobiet w ciąży i 7305 niemowląt urodzonych przez matki zaszczepione RSVpreF lub placebo Kryteria włączenia (wybrane): • Kobiety w ciąży: ◦ wiek ≤ 49 lat; ◦ ciąża pojedyncza; ◦ 24 do 36 tygodnia ciąży w dniu planowanego szczepienia; ◦ brak stwierdzonego zwiększonego ryzyka powikłań ciążowych; ◦ badanie ultrasonograficzne anomalii płodu wykonane w ≤ 18 tygodniu ciąży bez zaobserwowanych istotnych nieprawidłowości płodu; ◦ Niemowlęta urodzone przez ciężarne kobiety zaszczepione pomiędzy 24 a 36 tyg. ciąży: Kryteria wyłączenia (wybrane): • Kobiety w ciąży: ◦ wskaźnik masy ciała (ang. Body Mass Index, BMI) przed zajściem w ciążę >40 kg/m²; ◦ wystąpienie w przeszłości ciężkiej reakcji niepożądaną związaną ze szczepionką i/lub ciężkiej reakcji anafilaktycznej na którykolwiek ze składników badanego leku; ◦ obecna ciąża będąca wynikiem zapłodnienia in vitro; ◦ obecne powikłania ciążowe lub nieprawidłowości w momencie wyrażenia zgody, które zwiększą ryzyko związane z udziałem w badaniu i jego ukończeniem (stan przedrzucawkowy, rzucawka, niekontrolowane nadciśnienie tętnicze ciążowe, nieprawidłowości łożyska, wielowodzie lub małowodzie, znaczące krwawienie lub zaburzenia endokrynologiczne, w tym nieleczona nadczynność tarczycy, niekontrolowana cukrzyca typu 1 lub 2 poprzedzająca ciążę lub występujące w czasie ciąży oznaki przedwczesnego porodu w obecnej ciąży lub trwająca interwencja	I-rzędowe punkty końcowe: • zapobieganie ciężkiemu zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV, występującego w ciągu 90, 120, 150 lub 180 dni po urodzeniu; • zapobieganie zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV, występującego w ciągu 90, 120, 150 lub 180 dni po urodzeniu. II-rzędowe punkty końcowe: • zapobieganie zakażeniu dolnych dróg oddechowych wywołanemu przez RSV, występującego w ciągu 360 dni po urodzeniu; • zapobieganie hospitalizacji spowodowanej zakażeniem RSV występującej w ciągu 360 dni po urodzeniu; • zapobieganie zakażeniu dolnych dróg oddechowych z jakiegolwiek przyczyny występującego w ciągu 360 dni po urodzeniu. Profil bezpieczeństwa: Dla każdej uczestniczki w ciąży (w tym ich płodu) zbierano dane na temat zdarzeń niepożądanych od momentu podpisania świadomej zgody do 1 miesiąca po szczepieniu. Gromadzenie informacji o poważnych

			(medyczna/chirurgiczna) w celu zapobiegania przedwczesnemu porodowi ≤ 34 tygodnia ciąży, wcześniejszy martwy płód lub zgon noworodka, wcześniejsze niemowlę ze znanym zaburzeniem genetycznym lub istotną wadą wrodzoną); - o wrodzony lub nabyty niedobór odporności, choroba reumatyczna lub inna choroba wymagająca przewlekłego leczenia znanymi lekami immunosupresyjnymi, w tym przeciwciałami monoklonalnymi w ciągu roku poprzedzającego rejestrację; - o wcześniejsze lub planowane uodpornienie jakimkolwiek licencjonowanym lub badanym preparatem przeciwko RSV.	zdarzeniach niepożądanych trwało natomiast do 6 miesięcy po porodzie.
NIR w ogólnej populacji niemowląt (dane z rzeczywistej praktyki klinicznej)				
NIRSE-GAL Ares-Gómez 2024 Razzini 2026	Randomizacja: brak, porównanie z kohortą historyczną. • Kohorta nirsewimabu 2023 – 2024: dzieci urodzone od 1 kwietnia 2023 r. do 31 marca 2024 r., kwalifikujące się do programu. W obrębie kohorty nirsewimabu wyróżniano też podgrupy: - o sezonowa – dzieci urodzone w trakcie kampanii nirsewimabu, - o „catch-up” – dzieci młodsze niż 6 miesięcy na początku kampanii, w tym dzieci w grupie wysokiego ryzyka. • Kohorty historyczne: dzieci z wcześniejszych sezonów RSV przed wprowadzeniem nirsewimabu, z wyłączeniem sezonów pandemicznych 2020–2021 i 2021–2022. Zaślepienie: brak. Hipoteza badawcza: brak. Okres obserwacji: Kohorta nirsewimabu: I sezon RSV, II sezon RSV oraz łącznie do 18 miesięcy obserwacji (od 2.10.2023 r. do 13.04.2025 r.).	Brak informacji.	Wielkość próby: 10 259 dzieci. <u>Kohorta urodzona od 1 kwietnia do 24 września 2023 r. (sezonowa):</u> NIR: 6 220 (66,1%), brak NIR: 699 (82,1%). <u>Kohorta urodzona od 25 września 2023 r. do 31 marca 2024 r. (catch-up):</u> NIR: 3 188 (33,9%), brak NIR: 152 (17,9%). Kryteria włączenia: • Niemowlęta z trzech grup zagrożonych zakażeniem RSV, które zostały sklasyfikowane zgodnie z datą urodzenia oraz określonym ryzykiem: - o niemowlęta urodzone podczas kampanii profilaktyki (grupa sezonowa), - o niemowlęta, które były młodsze niż 6 miesięcy w momencie rozpoczęcia kampanii (tj. niemowlęta urodzone między 1 kwietnia a 24 września 2023 r.; grupa nadrabiająca zaległości) - o niemowlęta w wieku 6-24 miesięcy (tj. urodzone między 1 października 2021 r. a 31 marca 2023 r.), i 31 marca 2023 r.) z chorobami wysokiego ryzyka na początku kampanii (grupa wysokiego ryzyka), w tym: 1) hemodynamicznie istotna wrodzona choroba serca, 2) dysplazja oskrzelowo-płucna, 3) ciężka immunosupresja: choroby onkohematologiczne, ciągłe leczenie immunosupresyjne lub pierwotne niedobory odporności (ze szczególnym uwzględnieniem ciężkiego złożonego niedoboru odporności i wrodzonej agammaglobulinemii), 4) wrodzone zaburzenia metaboliczne, 5) choroby nerwowo-mięśniowe 6) ciężkie choroby płuc, 7) zespoły genetyczne powodujące znaczne problemy z oddychaniem, 8) trisomia 21, 9) mukowiscydoza, 10) pacjenci objęci	I-rzędowe punkty końcowe: • hospitalizacja z powodu RSV-zależnego LRTI. II-rzędowe punkty końcowe: • hospitalizacja z powodu ostrego zapalenia oskrzeli/oskrzelików, • hospitalizacja z powodu zapalenia płuc, • hospitalizacja z jakiegokolwiek przyczyny, • wizyty w POZ z powodu: ostrego zapalenia oskrzeli/oskrzelików, świzzczącego oddechu/astmy, LRTI, zakażeń układu oddechowego, ostrego zapalenia ucha środkowego i wszystkich rozpoznanych zapalenia ucha.

	Kohorty historyczne: analizowane w takich samych oknach: I sezon RSV, II sezon RSV oraz do 18 miesięcy obserwacji, ale dla wcześniejszych sezonów sprzed wprowadzenia nirsewimabu. Liczba ośrodków: brak. Badanie populacyjne w Galicji w Hiszpanii, oparte na danych z galicyjskiego publicznego systemu ochrony zdrowia. Dane pochodziły z Galician Regional Surveillance Information System, rejestrów hospitalizacji oraz rejestru podstawowej opieki zdrowotnej.		opieką paliatywną, 11) wcześniaki poniżej 35. tygodnia życia (w tym te z wiekiem ciążowym <29. tygodnia). Kryteria wyłączenia: Wyłączono dane z okresu pandemii COVID-19 (lata 2020-21 oraz 2021-2022)	
--	--	--	--	--

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań znajduje się w rozdziale 16.1.4. *Charakterystyka badań włączonych do przeglądu* w AKL wnioskodawcy.

4.1.1.2. Ocena badań

Ocena wiarygodności wewnętrznej (jakość metodologiczna badań)

Wyszukiwanie dowodów naukowych zostało przeprowadzone zgodnie z wytycznymi HTA. Przedstawiona przez Wnioskodawcę strategia wyszukiwania nie zawiera krytycznych błędów, a jej konstrukcja oraz rzetelność przeprowadzenia były wystarczające do właściwej selekcji dowodów naukowych. Wyszukiwanie weryfikacyjne Agencji potwierdziło ww. wnioski.

Zgodnie z klasyfikacją doniesień naukowych, badania *Griffin 2020*, *MELODY*, *HARMONIE*, *MEDLEY* oraz *MATISSE* – włączone do analizy głównej – zakwalifikowano jako typ IIA, czyli poprawnie zaprojektowane kontrolowane próby kliniczne z randomizacją, które zapewniają równowagę czynników zakłócających w porównywanych grupach.

Jakość badań klinicznych z randomizacją zakwalifikowanych do przeglądu była oceniana przy pomocy narzędzia opracowanego przez Cochrane Collaboration (RoB2). Przeprowadzona ocena wykazała, iż próby kliniczne *Griffin 2020*, *MELODY* oraz *MATISSE* charakteryzują się niskim ryzykiem błędu (badania o wysokiej wiarygodności). W badaniu *MEDLEY*, mimo prawidłowo przeprowadzonej randomizacji oraz podwójnego zaślepienia, zidentyfikowano pewne zastrzeżenia w domenie 2 (Ryzyko błędu systematycznego wynikające z odstępstw od przypisanych interwencji (efekt przypisania do interwencji) wg RoB2. Natomiast badanie *HARMONIE* to próba kliniczna typu *open-label*, przeprowadzona w warunkach zbliżonych do rzeczywistej praktyki klinicznej (*pragmatic RCT*). Brak zaślepienia determinuje ogólną ocenę tego badania wg RoB, w którym ryzyko błędu było średnie. Jest to zatem próba o umiarkowanej wiarygodności.

Ocena wiarygodności zewnętrznej (zgodność badań z populacją objętą wnioskiem refundacyjnym)

Wnioskodawca przedłożył jedną zbiorczą analizę kliniczną dla dwóch odrębnych wniosków o objęcie refundacją produktu leczniczego Beyfortus z uwagi na brak badań RCT zaprojektowanych do oceny subpopulacji pacjentów urodzonych w sezonie i poza sezonem zachorowań RSV.

Niemniej jednak, postępowania refundacyjne prowadzone są odrębnie dla każdego wniosku, a dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa powinny zostać przedstawione w sposób umożliwiający jednoznaczną ocenę każdego z wnioskowanych wskazań.

Agencja, w piśmie dotyczącym spełnienia wymagań minimalnych, zwróciła uwagę na konieczność rozdzielenia wyników w sposób odpowiadający zakresom poszczególnych wniosków refundacyjnych. W odpowiedzi Wnioskodawca wskazał, że ze względu na brak stratyfikacji wyników badań eksperymentalnych według czasu urodzenia dziecka, tj. w sezonie albo poza sezonem zakażeń RSV, dane dla populacji ogółem należy traktować jako obowiązujące zarówno dla subpopulacji dzieci urodzonych w sezonie, jak i poza sezonem RSV.

W opinii Agencji, takie uzasadnienie należy uznać za niewystarczające. Brak stratyfikacji wyników w badaniach klinicznych nie zwalnia Wnioskodawcy z obowiązku przeprowadzenia analizy wiarygodności zewnętrznej dowodów naukowych w odniesieniu do wnioskowanych populacji refundacyjnych. Przeciwnie, brak takich danych powinien zostać jednoznacznie zidentyfikowany, omówiony i oceniony jako potencjalne ograniczenie materiału dowodowego. Wnioskodawca powinien był przedstawić pogłębioną analizę wiarygodności zewnętrznej badań w odniesieniu do dzieci urodzonych w sezonie RSV, dzieci urodzonych poza sezonem RSV oraz dzieci kwalifikowanych do programu lekowego w drugim sezonie RSV. W szczególności Wnioskodawca nie przedstawił jakościowej oceny, w jakim zakresie populacje włączone do badań odpowiadają populacjom refundacyjnym ani jakie ryzyka interpretacyjne wynikają z odnoszenia wyników dla populacji ogólnej do odrębnych wskazań refundacyjnych. Pominięto również szersze omówienie zgodności dowodów klinicznych z kryteriami programu lekowego B.40, w tym z populacją dzieci objętych profilaktyką w drugim sezonie RSV.

Ma to szczególne znaczenie, biorąc pod uwagę, że podstawą rozdzielenia wniosków jest sezonowość, tj. moment urodzenia dziecka względem sezonu RSV, a w przypadku programu lekowego również objęcie finansowaniem populacji dzieci w drugim sezonie RSV. Wobec powyższych braków, częściowa ocena wiarygodności zewnętrznej została przeprowadzona przez analityków Agencji.

Zidentyfikowane przez Agencję ograniczenia dotyczące zgodności badań z populacją wnioskowaną:

Badania eksperymentalne oceniały stosowanie nirsewimabu u niemowląt w I lub I i II sezonie RSV, jednak nie były zaprojektowane do odrębnej oceny dzieci urodzonych w sezonie i poza sezonem RSV. Nie przedstawiono też wyników skuteczności i bezpieczeństwa według daty urodzenia względem sezonu. Chociaż randomizacja była stratyfikowana m.in. według wieku dziecka w momencie randomizacji, nie zastosowano stratyfikacji odpowiadającej kategoriom stanowiącym podstawę rozdzielenia wniosków refundacyjnych.

Bezpośrednie dane kliniczne odnoszące się do dzieci urodzonych poza sezonem lub objętych strategią „catch-up” przed sezonem RSV pochodzą przede wszystkim z badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Dane te wskazują na skuteczność populacyjnej immunoprofilaktyki nirsewimabem niezależnie od momentu urodzenia względem sezonu RSV, należy jednak podkreślić, że podział ten wynika przede wszystkim z organizacji podania produktu i wieku dziecka w momencie ekspozycji na RSV, a nie z jednoznacznie odmiennej charakterystyki klinicznej pacjentów. Tym samym dostępne dane wspierają zasadność różnicowania momentu podania nirsewimabu, ale nie stanowią jednoznacznego uzasadnienia dla wyodrębnienia dwóch populacji klinicznych objętych odrębnym wskazaniem refundacyjnym.

Funkcjonalnego podziału klinicznego populacji w badaniach można dokonać według I lub II sezonu stosowania nirsewimabu, a także według stanu klinicznego dzieci włączonych do badań:

➤ **Dzieci otrzymujące NIR w swoim I sezonie zachorowań na RSV (populacja ogólna)**

1. Agencja zwraca uwagę, iż immunizacja nirsewimabem, przeprowadzana w trakcie trwania I sezonu zakażeń RSV, miałyby obejmować ogólną populację dzieci w Polsce rozpoczynających swój I sezon RSV, a więc zarówno dzieci zdrowe, urodzone w terminie, wcześniaki, jak i dzieci z dodatkowymi obciążeniami klinicznymi. Wnioskodawca nie przedstawił jednak analizy, która pozwalałaby ocenić, czy struktura populacji włączonej do badań odpowiada rzeczywistej strukturze dzieci urodzonych w Polsce. Ogranicza to możliwość jednoznacznej oceny reprezentatywności dostępnych dowodów dla populacji docelowej wskazanej we wniosku. W badaniach MELODY i HARMONIE dominowały dzieci zdrowe, urodzone o czasie lub jako późne wcześniaki, w MELODY 86,0% uczestników stanowiły dzieci urodzone ≥ 37 . tygodnia ciąży, a w HARMONIE odsetek ten wynosił ok. 85%. Badanie Griffin 2020 obejmowało zdrowe wcześniaki urodzone między 29. a 34.+6 tygodniem ciąży. Badanie MEDLEY dotyczyło populacji wysokiego ryzyka, przy czym w I sezonie RSV obejmowało wcześniaki oraz dzieci z CHD/CLD.
2. Agencja zwraca również uwagę na bardzo niskie częstości występowania zakażeń dolnych dróg oddechowych wywołanych RSV w obu ramionach badania MEDLEY (NIR vs paliwizumab) w I sezonie RSV. W całej populacji, częstość występowania zakażeń dolnych dróg oddechowych wywołanych RSV i wymagających opieki medycznej w czasie do 150 dni po pierwszej dawce w sezonie 1 wynosiła 0,6% (4/616) w grupie nirsewimabu w porównaniu do 1,0% (3/309) w grupie paliwizumabu. Podobnie, niskie wskaźniki odnotowano w kohorcie wcześniaków (po 0,5%) oraz w kohorcie CLD/CHD (1,0% vs 2,0%). Autorzy badania sami wskazują, że niski odsetek zakażeń RSV mógł wynikać ze skuteczności obu form immunizacji, a brak ramienia placebo ogranicza możliwość oceny „bezwzględnego” wpływu nirsewimabu względem naturalnego prawdopodobieństwa zachorowania. Australijski Komitet Doradczy ds. Refundacji Leków (PBAC 2024) zwrócił uwagę, że badanie MEDLEY nie było zaprojektowane ani nie miało mocy statystycznej do oceny skuteczności jako głównego wyniku. W badaniu MEDLEY pierwszorzędowe punkty końcowe dotyczyły bezpieczeństwa nirsewimabu, a jego skuteczność względem paliwizumabu oceniano jedynie jako drugorzędowy punkt końcowy.
3. Ograniczeniem dostępnych dowodów jest brak odrębnej analizy skuteczności nirsewimabu w populacji noworodków. Badania MELODY, Griffin 2020 i HARMONIE obejmowały niemowlęta w wieku do 12 miesięcy, w tym część noworodków lub bardzo młodych niemowląt, ale większość analiz dotyczyła szerzej rozumianej populacji niemowląt wchodzących w pierwszy sezon RSV. W badaniu MELODY mediana wieku wynosiła 2,6 miesiąca, a 57,9% dzieci miało ≤ 3 miesiące, w Griffin 2020 średni wiek wynosił ok. 3,3 miesiąca, a 53,3% dzieci miało ≤ 3 miesiące, w HARMONIE noworodki stanowiły ok. 23–24% populacji, a średni wiek wynosił ok. 4,5 miesiąca.
4. Analiza charakterystyki pacjentów w badaniach wskazuje, że 40% pacjentów w każdej grupie leczenia w Griffin 2020 ważyło co najmniej 5 kg, a więc zalecana w ChPL dawka nirsewimabu wynosiłaby u nich 100 mg. Tymczasem wszyscy pacjenci z grupy nirsewimabu otrzymali dawkę 50 mg niezależnie od masy ciała, co oznacza dawkowanie niezgodne z ChPL. Według stanowiska Kanadyjskiej Agencji ds. Leków i Technologii Medycznych (CADTH), mogło to prowadzić do niedoszacowania skuteczności nirsewimabu, ale także do niedoszacowania zdarzeń niepożądanych w badaniu, co może budzić obawy w kontekście potencjalnie szerokiego stosowania leku. Należy przy tym dodać, że sponsorzy badania przedstawili dodatkowe wyniki dla wyodrębnionej podgrupy dzieci o masie ciała < 5 kg, dla których dawka nirsewimabu na poziomie 50 mg była zgodna z zarejestrowaną (w przedstawionych w niniejszej AWA wynikach tabelarycznych tę populację określono jako „PD” (*proposed-dosed*)).
5. Około 28% niemowląt w badaniu HARMONIE miało już > 6 miesięcy w momencie randomizacji, co według obecnych zaleceń terapeutycznych Polskiego Towarzystwa Wakcynologii oznacza, iż nie jest to już grupa wymagająca priorytetowej profilaktyki infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV.
6. Ograniczeniem analizy klinicznej jest również uproszczone potraktowanie szczepionki Abrysvo jako technologii alternatywnej wobec nirsewimabu, bez omówienia sytuacji klinicznych, w których obie interwencje mogą nie mieć charakteru wykluczającego się. Dotyczy to dzieci z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia RSV, u których (zgodnie z zaleceniami Polskiego Towarzystwa Wakcynologii) możliwe jest

podanie nirsewimabu mimo wcześniejszego szczepienia matki RSVpreF. Brak odniesienia treści wskazań refundacyjnych do wcześniejszej immunizacji matczynej oraz brak omówienia konsekwencji klinicznych takiego postępowania ograniczają ocenę rzeczywistego miejsca nirsewimabu względem aktualnie refundowanej profilaktyki RSV. Tymczasem treść wnioskowanych wskazań refundacyjnych, zarówno w refundacji aptecznej, jak i w ramach kryterium włączenia do programu lekowego, nie odnosi się do wcześniejszej immunizacji matczynej. Wnioskodawca nie omówił również danych klinicznych dotyczących takich sytuacji ani potencjalnych konsekwencji klinicznych zastosowania nirsewimabu po wcześniejszym szczepieniu matki przeciw RSV.

7. Pomimo, iż Wnioskodawca w AKL na str. 34 zadeklarował, iż badanie MUSIC „uwzględnione zostanie jako uzupełniające źródło danych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa” nie włączył wyników badania do swojej analizy.

➤ **Dzieci otrzymujące NIR w swoim II sezonie zachorowań na RSV**

1. Jedynym randomizowanym badaniem bezpośrednio oceniającym stosowanie nirsewimabu względem paliwizumabu u dzieci rozpoczynających drugi sezon RSV było badanie MEDLEY, jednakże wartość dowodowa tego badania dla oceny skuteczności nirsewimabu jest istotnie ograniczona. Liczba potwierdzonych przypadków zakażeń RSV w II sezonie była bardzo mała – w analizach drugiego sezonu odnotowano pojedyncze przypadki w każdej grupie terapeutycznej. Autorzy publikacji wskazali, że ze względu na niewielką liczbę zdarzeń wyniki dotyczące drugiego sezonu nie pozwalają na wiarygodną interpretację skuteczności. Analiza miała charakter eksploracyjny i nie została zaprojektowana do formalnego porównania skuteczności nirsewimabu i paliwizumabu.
2. Ograniczenia te zostały również podkreślone przez zagraniczne agencje HTA. CADTH uznała dostępne dowody za niewystarczające do oceny porównawczej skuteczności nirsewimabu i paliwizumabu, natomiast PBAC wskazał, że przedstawione dane są ograniczone w kontekście uzasadnienia stosowania nirsewimabu u dzieci rozpoczynających drugi sezon RSV. Ze względu na niewielką liczbę zdarzeń oraz brak danych dla części populacji wysokiego ryzyka objętych programem lekowym, nie jest możliwe sformułowanie wiarygodnych wniosków dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nirsewimabu w całej populacji kwalifikowanej do immunizacji w drugim sezonie RSV.

➤ **Dzieci w grupie wysokiego ryzyka (ogółem)**

1. Zgodnie z kryteriami programu lekowego B.40 do czynników zwiększających ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia RSV należą m.in. dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD), wrodzone wady serca (CHD), mukowiscydoza (CF) rdzeniowy zanik mięśni (SMA) oraz przedwczesny poród. Do badań, które częściowo odpowiadały tej populacji można zaliczyć badanie Griffin 2020, w którym uczestniczyły zdrowe wcześniaki urodzone między 29. a 34.+6 tygodniem ciąży oraz badanie MEDLEY, które obejmowało dzieci z grup wysokiego ryzyka, tj. wcześniaki oraz dzieci z wrodzoną chorobą serca (CHD) lub przewlekłą chorobą płuc wcześniaków (CLD). Z kolei w badaniu HARMONIE oceniano skuteczność nirsewimabu głównie w populacji zdrowych niemowląt urodzonych od 29. tygodnia ciąży.

Porównanie wyników badań Griffin 2020 oraz MELODY (obejmujące głównie zdrowe dzieci urodzone w terminie) wskazuje, że skuteczność nirsewimabu była wysoka zarówno u zdrowych wcześniaków, jak i u niemowląt urodzonych o czasie. Wyższe ryzyko wyjściowe zakażeń RSV w populacji wcześniaków przekładało się na większą bezwzględną korzyść kliniczną, jednak brak bezpośredniego porównania pomiędzy wcześniakami a dziećmi urodzonymi o czasie nie pozwala na sformułowanie wniosku o wyższej skuteczności względnej nirsewimabu w tej subpopulacji.

W badaniu HARMONIE oszacowanie skuteczności nirsewimabu u dzieci w wieku ≤ 3 miesięcy było wyższe niż w populacji ogółem, jednak autorzy wskazali, że wyniki analiz podgrup były zasadniczo spójne z wynikami całej populacji badania, a wiek nie stanowił istotnego modyfikatora efektu leczenia.

Jednocześnie badanie MEDLEY nie pozwala na wyciągnięcie wiarygodnych wniosków dotyczących skuteczności nirsewimabu u dzieci wysokiego ryzyka. Hospitalizacja z powodu RSV-LRTI wystąpiła u 2/209 dzieci otrzymujących nirsewimab oraz 2/101 dzieci otrzymujących paliwizumab, a liczba wszystkich zakażeń RSV była bardzo niska. Tak niewielka liczba zdarzeń uniemożliwia wiarygodną ocenę różnic skuteczności pomiędzy terapiami oraz ekstrapolację uzyskanych wyników na populację ogólną. Istotnym ograniczeniem jest brak wyników dla niektórych grup wysokiego ryzyka uwzględnionych w programie lekowym, w szczególności dzieci z SMA i dzieci z mukowiscydozą. Choć w badaniu MELODY mukowiscydoza stanowiła kryterium kwalifikacji do badania, nie opublikowano wyników dla tej grupy jako odrębnej subpopulacji. W konsekwencji brak jest nawet szczytkowych danych klinicznych potwierdzających skuteczność nirsewimabu w tych subpopulacjach objętych wnioskowanym wskazaniem refundacyjnym.

4.1.1.3. Ocena syntezy wyników

W AKL wnioskodawcy nie stwierdzono błędów lub ekstrakcji danych liczbowych, które wpłynęłyby na wyniki oszacowań.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Dostępne badania eksperymentalne dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa nirsewimabu w profilaktyce zakażeń RSV **nie zostały zaprojektowane w celu oceny odrębnych populacji dzieci urodzonych w sezonie i poza sezonem zakażeń RSV**. W badaniach tych nie przedstawiono wyników skuteczności ani bezpieczeństwa w podziale na czas urodzenia względem sezonu RSV.

Odniesienie do podziału na dzieci urodzone w sezonie i poza sezonem RSV zidentyfikowano wyłącznie w dodatkowym badaniu rzeczywistej praktyki klinicznej, które przedstawiono w niniejszej AWA w rozdziale 4.2.1.5. *Efektywność praktyczna nirsewimabu*.

4.2.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono główne wyniki dotyczące skuteczności nirsewimabu stosowanego w profilaktyce zakażeń RSV, odnoszące się najistotniejszych klinicznie punktów końcowych, tj.:

- zakażeń dolnych dróg oddechowych (LRTI) wywołanych RSV, wymagających opieki medycznej;
- hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV.

W materiałach wnioskodawcy (rozdział 4. AKL) przedstawiono również dodatkowe wyniki skuteczności, obejmujące zdarzenia ogółem (tj. obejmujące również zdarzenia nie związane z zakażeniem RSV). Ponadto, w materiałach Wnioskodawcy znajdują się wyniki dotyczące czasu do wystąpienia pierwszego LRTI wymagającego opieki medycznej, czasu do pierwszej hospitalizacji, odsetka dzieci, u których wykryto przeciwciała przeciwkowe, a także wyniki analiz w podgrupach wyróżnionych ze względu na położenie geograficzne, wiek dziecka w momencie randomizacji, płeć, rasę, wiek ciążowy, masę ciała.

4.2.1.1. Porównanie NIR vs. PLC (I sezon RSV)

I-rzędowy punkt końcowy: LRTI wymagające opieki medycznej

W analizie zbiorczej badań Griffin 2020 oraz MELODY wykazano, że stosowanie nirsewimabu wiązało się z istotnie statystycznym zmniejszeniem częstości zakażenia dolnych dróg oddechowych (LRTI) związanych z RSV w porównaniu z placebo. Zdarzenia raportowano u 1% dzieci w grupie nirsewimabu oraz u 6% dzieci w grupie placebo, co odpowiadało względnej redukcji ryzyka o 79,0% w porównaniu z placebo.

W badaniach obserwowano również, iż nirsewimab istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia ciężkiego przebiegu LRTI związanego z RSV (zmniejszenie względnego ryzyka o 86,2% w porównaniu do placebo).

Tabela 9. Wyniki dla I-rzędowego punktu końcowego: LRTI wymagające opieki medycznej

Badanie	Rodzaj analizy	Okres obserwacji [dni]	NIR	PLC	NIR vs. PLC			
			n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI]	RR [95% CI]	RD/NNT [95% CI]	p
LRTI związane z RSV								
Griffin 2020	ITT	151	25/969 (3)	46/484 (10)	70,1% [52,3; 81,2]	0,27 [0,17; 0,44]	NNT = 14,5 [10,3; 24,3]	<0,0001
	ITT/PD	151	7/570 (1)	26/290 (9)	86,2% [68; 94]	0,14 [0,06; 0,31]	NNT = 13 [9; 24]	bd
MELODY	ITT	151	24/2009 (1)	54/1003 (5)	76,4% [62,3; 85,2]	0,22 [0,14; 0,36]	NNT = 24 [18; 37]	bd

Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)	Analiza zbiorcza	151	31/2579 (1)	80/1293 (6)	79,0% [68,5; 86,1]	0,19 [0,13; 0,29]	NNT = 21 [16; 28]	bd
LRTI związane z RSV, o bardzo ciężkim przebiegu								
Griffin 2020	ITT	151	4/969 (<1)	16/484 (3)	87,5% [62,9; 95,8]	0,12 [0,04; 0,37]	NNT = 35 [23; 81]	bd
	ITT/PD	151	0/570 (0)	11/290 (4)	100% [79,7; 100]	0,02 [0,001; 0,37]	NNT = 27 [17; 65]	bd
MELODY	ITT	151	7/2009 (<1)	17/1003 (2)	78,6% [48,8; 91,0]	0,21 [0,09; 0,49]	NNT = 75 [46; 198]	bd
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)	Analiza zbiorcza	151	7/2579 (<1)	28/1293 (2)	86,2% [68,1; 94,0]	0,13 [0,05; 0,29]	NNT = 53 [37; 93]	bd

LRTI – zakażenie dolnych dróg oddechowych (ang. Lower Respiratory Tract Infection), **NIR** – nirsewimab, **PLC** – placebo, **ITT** – analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem / analiza zgodna z intencją leczenia (ang. intention-to-treat), **PD** – analiza w populacji otrzymującej dawkę NIR zgodną z wagą (ang. proposed-dosed), **RRR** – względna redukcja ryzyka (ang. relative risk reduction), **RR** – ryzyko względne (ang. relative risk), **RD** – bezwzględna różnica ryzyka (ang. risk difference), **NNT** – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny efekt / zapobiec jednemu dodatkowemu zdarzeniu (ang. number needed to treat), **RSV** – syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus).

II-rzędowy punkt końcowy: hospitalizacje

W analizie zbiorczej badań *Griffin 2020* i *MELODY* wykazano istotną statystycznie przewagę NIR nad PLC w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu LRTI związanej z RSV, która wyniosła 80,6% (wśród pacjentów, u których zastosowano dawkę zgodną z aktualną ChPL). Znamienne statystycznie różnice odnotowano także w poszczególnych badaniach (*Griffin 2020*: 86,5%, *MELODY*: 76,8%).

Tabela 10. Wyniki dla porównania NIR vs. PLC w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji

Badanie	Rodzaj analizy	Okres obserwacji [dni]	NIR	PLC	NIR vs. PLC			
			n/N (%)	n/N (%)	RRR [95% CI]	RR [95% CI]	RD/NNT [95%CI]	p
Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV								
Griffin 2020	ITT	151	8/969 (1)	20/484 (4)	78,4% [51,9; 90,3]	0,20 [0,09; 0,45]	NNT = 30,3 [19,4; 69,5]	0,0002
	ITT/PD	151	3/570 (1)	13/290 (5)	86,5% [53,5; 96,1]	0,13 [0,04; 0,45]	NNT = 28 [17; 81]	bd
MELODY	ITT	151	9/2009 (<1)	20/1003 (2)	76,8% [49,4; 89,4]	0,22 [0,10; 0,49]	NNT = 65 [41; 158]	bd
Griffin 2020 (ITT) / MELODY (ITT)	Analiza zbiorcza	151	14/1963 (1)	28/980 (3)	73,5% [50,16; 85,7]	0,25 [0,13; 0,47]	NNT = 47 [31; 97]	<0,0001
Griffin 2020 (ITT/PD) / MELODY (ITT)	Analiza zbiorcza	151	12/2579 (1)	33/1293 (3)	80,6% [62,3; 90,1]	0,18 [0,09; 0,35]	NNT = 48 [34; 85]	bd

LRTI – zakażenie dolnych dróg oddechowych (ang. Lower Respiratory Tract Infection), **NIR** – nirsewimab, **PLC** – placebo, **ITT** – analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem / analiza zgodna z intencją leczenia (ang. intention-to-treat), **PD** – analiza w populacji otrzymującej dawkę NIR zgodną z wagą (ang. proposed-dosed), **RRR** – względna redukcja ryzyka (ang. relative risk reduction), **RR** – ryzyko względne (ang. relative risk), **RD** – bezwzględna różnica ryzyka (ang. risk difference), **NNT** – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny efekt / zapobiec jednemu dodatkowemu zdarzeniu (ang. number needed to treat), **RSV** – syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus).

4.2.1.2. Porównanie NIR vs. brak profilaktyki (I sezon RSV)

I-rzędowy punkt końcowy: hospitalizacja z powodu LRTI związanego z RSV

W badaniu *HARMONIE*, 12 z 4 038 (0,3%) niemowląt w grupie nirsewimabu i 68 z 4 019 (1,7%) niemowląt w grupie braku profilaktyki wymagało hospitalizacji z powodu zakażenia dolnych dróg oddechowych (LRTI)

związanego z RSV. Wykazano, że nirsewimab istotnie zmniejszał ryzyko wystąpienia hospitalizacji z powodu LRTI związanego z RSV (zmniejszenie ryzyka o 82,7% w porównaniu z brakiem profilaktyki).

II-rzędowy punkt końcowy: hospitalizacja z powodu ciężkiego przebiegu LRTI związanego z RSV

W przypadku ciężkiego przebiegu LRTI wywołanego RSV w badaniu HARMONIE wykazano istotne zmniejszenie ryzyka hospitalizacji o 75,3% w porównaniu z brakiem profilaktyki.

Tabela 11. Wyniki dla porównania NIR vs. brak profilaktyki w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji

Badanie	Rodzaj analizy	Okres obserwacji [dni]	NIR	Brak profilaktyki	NIR vs. Brak profilaktyki			
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95%CI]	Skuteczność [95% CI]	p
HARMONIE	Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV							
	ITT	180	12/4038 (0,3)	68/4019 (1,7)	0,18 [0,10; 0,32]	72 [54; 103]	82,7% [67,8; 91,5]	<0,0001
	Hospitalizacja z powodu LRTI związanej z RSV, przy saturacji <90% i tlenoterapii (LRTI RSV o bardzo ciężkim przebiegu)							
	ITT	180	6/4038 (0,1)	24/4019 (0,6)	0,25 [0,10; 0,61]	223 [134; 538]	75,3% [38,1; 91,8]	0,0013

LRTI – zakażenie dolnych dróg oddechowych (ang. Lower Respiratory Tract Infection), NIR – nirsewimab, PLC – placebo, ITT – analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem / analiza zgodna z intencją leczenia (ang. intention-to-treat), PD – analiza w populacji otrzymującej dawkę NIR zgodną z wagą (ang. proposed-dosed), RR – ryzyko względne (ang. relative risk), NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny efekt / zapobiec jednemu dodatkowemu zdarzeniu (ang. number needed to treat), RSV – syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus).

4.2.1.3. Porównanie NIR vs. paliwizumab (I i II sezon RSV)

Punkt końcowy: LRTI wymagające interwencji medycznej (I sezon RSV)

Wyniki badania MEDLEY nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy NIR a PAL w odniesieniu do częstości zakażeń dolnych dróg oddechowych związanych z RSV (LRTI) wymagających interwencji medycznej.

Zdarzenia występowały rzadko zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach dzieci urodzonych ≤35 tygodnia ciąży oraz dzieci z wrodzoną chorobą serca (CHD) lub przewlekłą chorobą płuc (CLD). W populacji ogólnej, zakażenia dolnych dróg oddechowych związane z RSV wymagające interwencji medycznej raportowano jedynie u 4/616 pacjentów w grupie NIR oraz u 5/309 pacjentów w grupie PAL w okresie do 151 dni, a w całym 361-dniowym okresie obserwacji odpowiednio u 5/616 oraz 4/309 pacjentów.

Tabela 12. Wyniki dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu do LRTI wymagającej interwencji medycznej

Badanie	Kohorta	Okres obserwacji [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL		
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
MEDLEY	LRTI związane z RSV						
	Ogółem	151	4/616 (1)	3/309 (1)	0,67 [0,15; 2,97]	-0,003 [-0,02; 0,01]	nd
		151-360	1/593 (<1)	1/293 (<1)	0,49 [0,03; 7,87]	-0,002 [-0,01; 0,01]	nd
		361	5/616 (1)	4/309 (1)	0,63 [0,17; 2,32]	-0,005 [-0,02; 0,01]	nd
	Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	2/407 (1)	1/208 (1)	1,02 [0,09; 11,21]	0,0001 [-0,01; 0,01]	nd
		151-360	1/389 (<1)	1/198 (1)	0,51 [0,03; 8,09]	-0,002 [-0,01; 0,01]	nd
		361	3/407 (1)	2/208 (1)	0,77 [0,13; 4,55]	-0,002 [-0,02; 0,01]	nd
	CLD/CHD	151	2/209 (1)	2/101 (2)	0,48 [0,07; 3,38]	-0,01 [-0,04; 0,02]	nd
		151-360	0/204 (0)	0/95 (0)	nd	nd	nd

Badanie	Kohorta	Okres obserwacji [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL		
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
		361	2/209 (1)	2/101 (2)	0,48 [0,07; 3,38]	-0,01 [-0,04; 0,02]	nd

CLD – przewlekła choroba płuc (ang. chronic lung disease), **CHD** – wrodzona wada serca (ang. congenital heart disease), **LRTI** – zakażenie dolnych dróg oddechowych (ang. Lower Respiratory Tract Infection), **NIR** – nirsewimab, **PLC** – placebo, **RR** – ryzyko względne (ang. relative risk), **RD** – bezwzględna różnica ryzyka (ang. risk difference), **RSV** – syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus).

Punkt końcowy: hospitalizacje (I sezon RSV)

Wyniki badania **MEDLEY** nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy NIR a PAL w odniesieniu do zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu RSV.

Zdarzenia występowały rzadko zarówno w populacji ogólnej, jak i w podgrupach dzieci urodzonych ≤35 tygodnia ciąży oraz dzieci z CLD/CHD. W populacji ogólnej hospitalizacje raportowano jedynie u 2/616 pacjentów w grupie NIR oraz u 2/309 pacjentów w grupie PAL w okresie do 151 dni, a w całym 361-dniowym okresie obserwacji odpowiednio u 3/616 oraz 2/309 pacjentów.

Tabela 13. Wyniki dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu do RSV wymagających hospitalizacji

Badanie	Kohorta	Okres obserwacji [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL		
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95% CI]	p
MEDLEY	Hospitalizacje powodu RSV						
	Ogółem	151	2/616 (<1)	2/309 (1)	0,50 [0,07; 3,54]	-0,003 [-0,01; 0,01]	nd
		151-360	1/593 (<1)	0/293 (0)	1,48 [0,06; 36,34]	0,002 [-0,005; 0,01]	nd
		361	3/616 (1)	2/309 (1)	0,75 [0,13; 4,48]	-0,002 [-0,01; 0,01]	nd
	Dzieci urodzone ≤35 tyg.	151	0/407 (0)	0/208 (0)	nd	nd	nd
		151-360	1/389 (<1)	0/198 (0)	1,53 [0,06; 37,41]	0,003 [-0,01; 0,01]	nd
		361	1/407 (<1)	0/208 (0)	1,54 [0,06; 37,56]	0,002 [-0,01; 0,01]	nd
	CLD/CHD	151	2/209 (1)	2/101 (2)	0,48 [0,07; 3,38]	-0,01 [-0,04; 0,02]	nd
		151-360	0/204 (0)	0/95 (0)	nd	nd	nd
		361	2/209 (1)	2/101 (2)	0,48 [0,07; 3,38]	-0,01 [-0,04; 0,02]	nd

CLD – przewlekła choroba płuc (ang. chronic lung disease), **CHD** – wrodzona wada serca (ang. congenital heart disease), **LRTI** – zakażenie dolnych dróg oddechowych (ang. Lower Respiratory Tract Infection), **NIR** – nirsewimab, **PLC** – placebo, **RR** – ryzyko względne (ang. relative risk), **RD** – bezwzględna różnica ryzyka (ang. risk difference), **RSV** – syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus).

Punkt końcowy: potwierdzone zakażenia RSV (I i II sezon RSV)

Wyniki badania **MEDLEY** nie wykazały istotnych statystycznie różnic pomiędzy NIR a PAL w odniesieniu do częstości potwierdzonych zakażeń RSV.

W badanej populacji, potwierdzone zakażenia RSV występowały rzadko zarówno w grupie nirsewimabu, jak i paliwizumabu. W I sezonie RSV zakażenie potwierdzono u 12/616 pacjentów w grupie NIR oraz u 10/309 pacjentów w grupie PAL, z kolei w II sezonie RSV raportowano po jednym przypadku zakażenia w każdej grupie, tj. 1/180 w grupie NIR oraz 1/42 w grupie PAL.

Tabela 14. Potwierdzone zakażenia RSV: NIR vs PAL

Kohorta	Okres obserwacji [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p
I sezon						
Ogółem	1-361	12/616 (1,9)	10/309 (3,2)	0,58 [0,23; 1,41]	nd	0,225

Kohorta	Okres obserwacji [dni]	NIR	PAL	NIR vs PAL		
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p
II sezon						
Ogółem	1-151	0/180 (0,0)	0/42 (0,0)	Brak zdarzeń (brak różnic pomiędzy grupami)		
	152-361	1/180 (0,6)	1/42 (2,4)	0,23 [0,02; 3,67]	nd	0,300

CLD – przewlekła choroba płuc (ang. chronic lung disease), **CHD** – wrodzona wada serca (ang. congenital heart disease), **LRTI** – zakażenie dolnych dróg oddechowych (ang. Lower Respiratory Tract Infection), **NIR** – nirsewimab, **PLC** – placebo, **RR** – ryzyko względne (ang. relative risk), **RD** – bezwzględna różnica ryzyka (ang. risk difference), **RSV** – syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus).

4.2.1.4. Porównanie NIR vs. Abrysvo

Nie zidentyfikowano badań z randomizacją (oraz innych badań eksperymentalnych) bezpośrednio porównujących nirsewimab ze szczepionką Abrysvo. Przeprowadzony uzupełniający przegląd literatury, pozwolił na identyfikację badania MATISSE, w którym porównano efektywność szczepionki Abrysvo (podawanej kobietom w ciąży) z placebo. Z uwagi na kluczowe heterogeniczności metodologiczne i kliniczne (populacja kobiet w ciąży vs populacja niemowląt) – odstąpiono od przeprowadzenia klasycznej analizy pośredniej przez wspólną grupę referencyjną. Wyniki ujęto jako *naive comparison*, tj. w formie prostego zestawienia danych.

W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie wyników badań *Griffin 2020/MELODY* dla nirsewimabu oraz *MATISSE* dla Abrysvo względem placebo. Obie interwencje zmniejszały częstość ocenianych zdarzeń związanych z RSV, w tym częstości zakażeń dolnych dróg oddechowych (LRTI) wymagających interwencji medycznej, ciężkiego LRTI oraz hospitalizacji. Liczbowo wyższe wartości skuteczności obserwowano dla nirsewimabu, jednak zestawienie ma charakter opisowy i nie stanowi bezpośredniego porównania technologii ze względu na różnice między badaniami i populacjami. W zakresie zgonów ogółem zdarzenia występowały rzadko, a wyniki nie wskazywały na istotne różnice względem placebo.

Tabela 15. Zestawienie danych z badań *Griffin 2020/MELODY* dla ramienia NIR oraz *MATISSE* dla ramienia Abrysvo

Badanie	NIR lub Abrysvo n/N (%)	PLC	Skuteczność (95% CI)*
LRTI wymagające interwencji medycznej wywołane przez RSV występujące w ciągu 150 dni po urodzeniu/iniekcji			
NIR (<i>Griffin 2020/ MELODY</i>)	31/2579 (1,20)	80/1293 (6,19)	79,0% (68,5; 86,1)
Abrysvo (<i>MATISSE</i>)	55/3585 (1,53)	110/3563 (3,09)	50,0% (30,3; 64,5)
LRTI o ciężkim przebiegu, wymagające interwencji medycznej, wywołane przez RSV występujące w ciągu 150 dni po urodzeniu/iniekcji			
NIR (<i>Griffin 2020/ MELODY</i>)	7/2579 (0,27)	28/1293 (2,17)	86,2% (68,1; 94,0)
Abrysvo (<i>MATISSE</i>)	18/3585 (0,50)	61/3563 (1,71)	70,5% (49,4; 83,6)
Hospitalizacja związana z RSV po 150 dniach od porodu/iniekcji			
NIR (<i>Griffin 2020/ MELODY</i>)	17/1564 (1,09)	26/786 (3,31)	67,1 (39,7; 82)
Abrysvo (<i>MATISSE</i>)	18/3585 (0,50)	42/3563 (1,18)	57,1 (23,9; 76,8)

* zmniejszenie ryzyka zdarzenia względem placebo

LRTI – zakażenie dolnych dróg oddechowych (ang. Lower Respiratory Tract Infection), **NIR** – nirsewimab, **PLC** – placebo, **RR** – ryzyko względne (ang. relative risk), **RSV** – syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus).

Tabela 16. Zestawienie danych z badań Griffin 2020/MELODY dla ramienia NIR oraz MATISSE dla ramienia Abrysvo

Badanie	NIR/Abrysvo n/N (%)	PLC	RR (95% CI)
Zgony ogółem w trakcie 361 dni obserwacji/12 m-cy follow-up			
Griffin 2020**	2/969 (0,21)*	4/484 (0,83)*	0,25 (0,05; 1,36)
Abrysvo (MATISSE)	7/3659 (0,19)*	14/3646 (0,38)	0,50 (0,20; 1,23)

*żaden z raportowanych zgonów nie był efektem przyjętej profilaktyki; **Jedynie z badania Griffin 2020 dostępne są dane dla rocznego okresu obserwacji (w badaniu MELODY follow-up wynosił 511 dni)

NIR – nirsewimab, PLC – placebo, RR – ryzyko względne (ang. relative risk),

4.2.1.5. Efektywność praktyczna nirsewimabu

Dane z rzeczywistej praktyki klinicznej w Hiszpanii (badanie NIRSE-GAL) wskazują na zmniejszenie liczby pierwszych hospitalizacji z powodu zakażeń dolnych dróg oddechowych związanych z RSV po wprowadzeniu immunizacji nirsewimabem. Największą redukcję względną obserwowano w pierwszym sezonie RSV, zarówno u dzieci urodzonych w sezonie, jak i poza sezonem, gdzie częstość hospitalizacji po wdrożeniu nirsewimabu była niższa odpowiednio o 87,7% i 84,2% niż oczekiwana częstość oszacowana na podstawie historycznych sezonów RSV.

W drugim sezonie RSV efekt był mniej wyraźny, szczególnie w grupie dzieci urodzonych poza sezonem, dla której przedział ufności obejmował brak efektu.

Tabela 17. Dane z rzeczywistej praktyki stosowania nirsewimabu w Hiszpanii (badanie NIRSE-GAL)*

Okres obserwacji	Kohorta	Liczba obserwowanych zdarzeń	Liczba oczekiwanych zdarzeń**	Liczba zdarzeń, którym udało się zapobiec dzięki immunizacji	NNI	Zmiana względna względem sezonu historycznego (95% CI)
	Pierwsza hospitalizacja z powodu LRTI związanych z RSV					
Pierwszy sezon RSV (2 października 2023 r. - 14 kwietnia 2024 r.)	Dzieci urodzone w sezonie	25	199	174	36	-87,7% (-93,0 to -78,1)
	Dzieci urodzone poza sezonem	32	201	169	38	-84,2% (-89,8 to -75,3)
Drugi sezon RSV (30 września 2024 r. - 13 kwietnia 2025 r.)	Dzieci urodzone w sezonie	49	126	77	81	-62,4% (-80,6 to -26,9)
	Dzieci urodzone poza sezonem	36	61	25	252	-41,9% (-69,5 to 10,7)

* Wyniki przedstawiono na podstawie publikacji źródłowej Razzini 2026. Agencja odstąpiła od prezentowania wyników w formie zaproponowanej przez Wnioskodawcę, ponieważ sposób ich przedstawienia odbiegał od prezentacji zastosowanej w publikacji źródłowej (m.in. poprzez modyfikację układu i nazewnictwa danych). W materiałach Wnioskodawcy przedstawiono również wyniki efektywności praktycznej nirsewimabu pochodzące z badania NIRSE-CL przeprowadzonego w Chile.

** oczekiwana liczba zdarzeń na podstawie historycznych wskaźników przewidywanych za pomocą modelowania Poissona

LRTI – zakażenie dolnych dróg oddechowych (ang. Lower Respiratory Tract Infection), NNI – liczba dzieci, które trzeba uodpornić, aby zapobiec jednemu zdarzeniu (ang. Number Needed to Immunise)

4.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W ramach niniejszej AWA przedstawiono ocenę bezpieczeństwa na podstawie pięciu badań klinicznych, oceniających nirsewimab (Griffin 2020, MELODY, HARMONIE, MEDLEY, MUSIC). Dodatkowe informacje na temat bezpieczeństwa przedstawiono w rozdziałach 4.4, 5.3, 6.3 oraz 9 AKL wnioskodawcy.

Porównanie NIR vs. PLC (I sezon RSV)

Na podstawie wyników badań Griffin 2020 i MELODY profil bezpieczeństwa nirsewimabu jest porównywalny z placebo. Nie wykazano zwiększenia częstości zdarzeń niepożądanych ogółem ani zdarzeń związanych z leczeniem. Ciężkie zdarzenia niepożądane występowały z podobną lub niższą częstością w grupie NIR niż

w grupie kontrolnej, a w badaniu Griffin 2020 odnotowano istotne statystycznie zmniejszenie ryzyka SAE w grupie NIR względem placebo. Nie stwierdzono zwiększonego ryzyka zgonu związanego ze stosowaniem nirsewimabu w porównaniu do placebo. Zgony w grupie pacjentów stosujących nirsewimab (n=5) były spowodowane zapaleniem żołądka i jelit (n=2) oraz niezdiagnozowaną wcześniej stenozą żyły płucnej (n=1). W dwóch przypadkach zgon nastąpił z nieznanego przyczyny. Żaden ze zgonów nie został powiązany ze stosowaniem nirsewimabu. Ryzyko wystąpienia najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych było porównywalne pomiędzy grupami NIR i PLC w obu badaniach. Wynik statystyczny dla choroby górnych dróg oddechowych jest niejednoznaczny, ponieważ parametr RR wskazał na brak istotności statystycznej w przeciwieństwie do parametru NNH. Szczegółowe informacje dostępne w rozdziale 4.4 AKL wnioskodawcy.

Tabela 18. Zdarzenia niepożądane w badaniach Griffin 2020 i MELODY – okres obserwacji 361 dni

Badanie	Rodzaj analizy	NIR	PLC	NIR vs. PLC	
		n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
AEs ogółem					
Griffin 2020 ^a	AT	834/968 (86)	416/479 (87)	0,99 [0,95; 1,04]	-0,01 [-0,04; 0,03]
	AT/PD ^b	485/572 (85)	245/288 (85)	1,00 [0,94; 1,06]	-0,003 [-0,05; 0,05]
MELODY	AT	1673/1998 (84)	815/996 (82)	1,02 [0,99; 1,06]	0,02 [-0,01; 0,05]
Griffin 2020 ^a (AT/PD) / MELODY (AT)	Analiza zbiorcza	2207/25 70 (86)	1088/128 4 (85)	1,01 [0,99; 1,04]	0,01 [-0,01; 0,04]
Griffin 2020 ^a (AT) / MELODY (AT)	Analiza zbiorcza	1697/19 55 (87)	842/970 (87)	1,00 [0,97; 1,03]	-0,00001 [-0,03; 0,03]
AEs związane z leczeniem^c					
Griffin 2020 ^a	AT	22/968 (2)	10/479 (2)	1,09 [0,52; 2,28]	0,002 [-0,01; 0,02]
	AT/PD ^b	8/572 (1)	3/288 (1)	1,34 [0,36; 5,02]	0,004 [-0,01; 0,02]
MELODY	AT	25/1998 (1)	15/996 (2)	0,83 [0,44; 1,57]	-0,003 [-0,01; 0,01]
Griffin 2020 ^a (AT/PD) / MELODY (AT)	Analiza zbiorcza	33/2570 (1)	18/1284 (1)	0,92 [0,52; 1,62]	-0,01 [-0,001; 0,01]
Griffin 2020 ^a (AT) / MELODY (AT)	Analiza zbiorcza	32/1955 (2)	17/970 (2)	0,93 [0,52; 1,67]	-0,001 [-0,01; 0,01]
SAE					
Griffin 2020 ^a	AT	108/968 (11)	81/479 (17)	0,66 [0,51; 0,86]	NNT = 18 [11; 54]
	AT/PD ^b	70/572 (12)	61/288 (21)	0,58 [0,42; 0,79]	NNT = 12 [7; 29]
MELODY	AT	125/1998 (6)	74/996 (7)	0,84 [0,64; 1,11]	-0,01 [-0,03; 0,01]
Griffin 2020 ^a (AT/PD) / MELODY (AT)	Analiza zbiorcza	137/1559 (9)	97/779 (13)	0,71 [0,55; 0,90]	NNT = 28 [16; 105]
Griffin 2020 ^a (AT) / MELODY (AT)	Analiza zbiorcza	175/1955 (9)	117/970 (12)	0,74 [0,59; 0,93]	NNT = 33 [19; 143]
AEs specjalnego zainteresowania^d					
Griffin 2020 ^a	AT	5/968 (1) ^e	3/479 (1) ^e	0,82 [0,20; 3,44]	-0,001 [-0,01; 0,01]
	AT/PD ^b	2/572 (<1)	0/288 (0)	2,52 [0,12; 52,35]	0,003 [-0,004; 0,01]
MELODY	AT	4/1998 (<1) ^f	0/996 (0)	4,49 [0,24; 83,29]	0,002 [-0,0005; 0,005]
Griffin 2020 ^a (AT/PD) / MELODY (AT)	Analiza zbiorcza	6/2570 (<1)	0/1284 (0)	6,50 [0,37; 115,25]	NNH = 428 [219; 8763]
Griffin 2020 ^a (AT) / MELODY (AT)	Analiza zbiorcza	6/1955 (<1)	3/970 (<1)	0,99 [0,25; 3,96]	-0,00002 [-0,004; 0,004]

Zgony ogółem					
Griffin 2020 ^a	AT	2/969 (<1)	4/484 (1)	0,25 [0,05; 1,36]	-0,01 [-0,01; 0,002]
	AT/PD ^b	2/570 (<1)	4/290 (1)	0,25 [0,05; 1,38]	-0,01 [-0,02; 0,004]
MELODY	AT	5/1998 (<1)	0/996 (0)	5,49 [0,30; 99,12]	0,003 [-0,0002; 0,01]

AT – analiza zgodna z zastosowanym leczeniem (ang. as treated); NNH – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm); NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny efekt / zapobiec jednemu dodatkowemu zdarzeniu (ang. number needed to treat), PD – analiza w populacji otrzymującej dawkę NIR zgodną z wagą (ang. proposed dosed); RD – bezwzględna różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk),

a – W badaniu Griffin 2020 2 pacjentów z ramienia PLC otrzymało NIR i w analizie bezpieczeństwa byli uwzględniani w ramieniu NIR.

b – Wyniki obliczone przez wnioskodawcę i stanowią wartości dla Griffin 2020 (AT/PD) / MELODY (AT) pomniejszone o wartości dla MELODY (AT).

c – AEs uznane za związane z leczeniem w ocenie badacza, który w momencie oceny pozostawał nieświadomy przypisanego schematu badania.

d – AEs specjalnego zainteresowania w ocenie badacza: nadwrażliwość, choroba kompleksów immunologicznych, trombocytopenia.

e – Nie odnotowano anafilaksji lub innych znacznych reakcji nadwrażliwości. Wszystkie AEs specjalnego zainteresowania były 1. stopnia i zostały uznane za związane z NIR lub PLC w ocenie badacza. AEs specjalnego zainteresowania w grupie NIR stanowiły: wysypka (4 pacjentów), wybroczyny (1 pacjent); w grupie PLC: wysypka (3 pacjentów).

f – Nie odnotowano anafilaksji lub innych znacznych reakcji nadwrażliwości. AEs specjalnego zainteresowania w grupie NIR stanowiła wysypka 1. stopnia (3 pacjentów) i 3. stopnia (1 pacjent), uznana za związaną z NIR w ocenie badacza.

Tabela 19. Wyniki dla porównania NIR vs. PLC dla IS oraz najczęściej raportowanych zdarzeń niepożądanych (>15% dla NIR) w badaniu Griffin 2020 – okres obserwacji 361 dni

Zdarzenia niepożądane	NIR	PLC	NIR vs. PLC	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD/NNT/NNH [95% CI]
Wiek ciążowy 29-35 tyg.				
Infekcje i infestacje	747/968 (77)	377/479 (79)	0,98 [0,93; 1,04]	-0,02 [-0,06; 0,03]
Choroba górnych dróg oddechowych	395/968 (41)	170/479 (36)	1,15 [0,997; 1,33]	NNH = 18 [9; 3482]
Zaburzenia żołądkowo jelitowe	263/968 (27)	146/479 (31)	0,89 [0,75; 1,06]	-0,03 [-0,08; 0,02]
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	237/968 (25)	110/479 (23)	1,07 [0,87; 1,30]	0,02 [-0,03; 0,06]
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	203/968 (21)	91/479 (19)	1,10 [0,88; 1,38]	0,02 [-0,02; 0,06]
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	164/968 (17)	94/479 (20)	0,86 [0,69; 1,09]	-0,03 [-0,07; 0,02]
Wiek ciążowy ≥ 35 tyg.				
Choroba górnych dróg oddechowych 1. stopnia	494/1998 (25)	252/996 (25)	0,98 [0,86; 1,11]	-0,01 [-0,04; 0,03]
Choroba górnych dróg oddechowych 2. stopnia	92/1998 (5)	31/996 (3)	1,48 [0,99; 2,21]	NNH = 67 [34; 1328]
Zapalenie jamy gardłowo-nosowej	384/1998 (19)	206/996 (21)	0,93 [0,80; 1,08]	-0,01 [-0,05; 0,02]

NNH – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm); NNT – liczba pacjentów, których należy leczyć, aby uzyskać jeden dodatkowy korzystny efekt / zapobiec jednemu dodatkowemu zdarzeniu (ang. number needed to treat), RD - bezwzględna różnica ryzyka (ang. risk difference), RR – ryzyko względne (ang. relative risk),

Porównanie NIR vs. brak profilaktyki (I sezon RSV)

Ocenę bezpieczeństwa przeprowadzono na podstawie badania HARMONIE w populacji zgodnej z zastosowanym leczeniem (ang. as treated, AT). Stosowanie nirsewimabu wiązało się z nieznacznie większą

częstością zdarzeń niepożądanych niż brak profilaktyki. Istotnie statystycznie częściej w grupie NIR obserwowano: AEs ogółem, AEs wymagające interwencji medycznej, AEs związane z leczeniem. Nie odnotowano żadnego przypadku zgonu. Najczęściej raportowanym zdarzeniem niepożądanym były infekcje i zakażenia wymagające interwencji medycznej, jednak różnica pomiędzy grupami nie była istotna statystycznie. Szczegółowe informacje dostępne w rozdziale 5.3 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 20. Zdarzenia niepożądane w badaniu HARMONIE (brak danych nt. okresu obserwacji)

Zdarzenia niepożądane	NIR	Brak profilaktyki	NIR vs. Brak profilaktyki	
	n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	NNH [95%CI]
AEs ogółem	1479/4015 (37)	1326/4020 (33)	1,12 [1,05; 1,19]	NNH = 25 [16; 56]
AEs ogółem wymagające interwencji medycznej	1185/4015 (30)	1102/4020 (27)	1,08 [1,00; 1,15]	NNH = 47 [24; 777]
AEs specjalnego zainteresowania	3/4015 (<1)	1/4020 (<1)	3,00 [0,31; 28,86]	0,0005 [-0,0005; 0,0015]
AEs związane z leczeniem	86/4015 (2)	0/4020 (0)	173,22 [10,75; 2790,56]	NNH = 46 [38; 59]
SAE ogółem	89/4015 (2)	67/4020 (2)	1,33 [0,97; 1,82]	0,01 [-0,001; 0,01]

NNH – liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm); RR – ryzyko względne (ang. relative risk),

Porównanie NIR vs. paliwizumab (I i II sezon RSV)

Ocenę bezpieczeństwa porównującą nirsewimab z paliwizumabem przeprowadzono na podstawie badania MEDLEY. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w odniesieniu do I-rzędowych punktów końcowych: ryzyka AEs ogółem, AEs specjalnego zainteresowania, SAE ogółem ani nowych epizodów choroby przewlekłej. Nie odnotowano zgonów związanych z leczeniem ani ciężkich (≥ 3 . stopnia) zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem w żadnej z grup. Do najczęściej zgłaszanych zdarzeń niepożądanych należały zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz infekcje i infestacje. Szczegółowe informacje dostępne w rozdziale 6.3 AKL Wnioskodawcy.

Tabela 21. Wyniki dla porównania NIR vs PAL w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych – badanie MEDLEY

Zdarzenia niepożądane	Kohorta	Okres obserwacji [dni]	NIR	PAL	NIR vs. PAL	
			n/N (%)	n/N (%)	RR [95% CI]	RD [95%CI]
AEs ogółem	Ogółem	≥ 151	416/614 (68)	206/304 (68)	1,00 [0,91; 1,10]	-0,0001 [-0,06; 0,06]
	Dzieci ur. ≤ 35 tyg.	361	268/406 (66)	134/206 (65)	1,01 [0,90; 1,15]	0,01 [-0,07; 0,09]
	CLD/CHD	361	148/208 (71)	72/98 (74) 0,97	0,97 [0,84; 1,12]	-0,02 [-0,13; 0,08]
AEs specjalnego zainteresowania^a	Ogółem	≥ 151	2/614 (<1) ^b	0/304 (0)	2,48 [0,12; 51,49]	0,003 [-0,004; 0,01]
	Dzieci ur. ≤ 35 tyg.	361	1/406 (<1) ^b	0/206 (0)	1,53 [0,06; 37,29]	0,002 [-0,01; 0,01]
	CLD/CHD	361	1/208 (1) ^b	0/98 (0)	1,42 [0,06; 34,57]	0,005 [-0,01; 0,02]
SAE ogółem	Ogółem	≥ 151	68/614 (11)	31/304 (10)	1,09 [0,73; 1,62]	0,01 [-0,03; 0,05]
	Dzieci ur. ≤ 35 tyg.	361	28/406 (7)	11/206 (5)	1,29 [0,66; 2,54]	0,02 [-0,02; 0,05]
	CLD/CHD	361	40/208 (19)	20/98 (20)	0,94 [0,58; 1,52]	-0,01 [-0,11; 0,08]
Nowy epizod choroby przewlekłej	Ogółem	≥ 151	2/614 (<1)	0/304 (0)	2,48 [0,12; 51,49]	0,003 [-0,004; 0,01]
	Dzieci ur. ≤ 35 tyg.	361	1/406 (<1)	0/206 (0)	1,53 [0,06; 37,29]	0,002 [-0,01; 0,01]
	CLD/CHD	361	1/208 (1)	0/98 (0)	1,42 [0,06; 34,57]	0,005 [-0,01; 0,02]

CLD – przewlekła choroba płuc (ang. *chronic lung disease*), CHD – wrodzona wada serca (ang. *congenital heart disease*), RD – bezwzględna różnica ryzyka (ang. *risk difference*), RR – ryzyko względne (ang. *relative risk*),

a – AE specjalnego zainteresowania: nadwrażliwość, choroba kompleksów immunologicznych, trombocytopenia.

b – AE specjalnego zainteresowania w grupie NIR stanowiły: trombocytopenia indukowana heparyną (1 pacjent w kohorcie CLD/CHD, wysypka grudkowo plamista (1 pacjent w kohorcie dzieci ur. ≤35 tyg.).

NIR w populacji dzieci z obniżoną odpornością

Oceny bezpieczeństwa w populacji dzieci z obniżoną odpornością dokonano na podstawie jednoramiennego badania fazy 2 (MUSIC). Dzieci w wieku ≤ 24 miesięcy otrzymały nirsewimab w dawce zgodnej z ChPL. Okres obserwacji to 360 dni po podaniu leku, ocena objęła populację zgodną z zastosowanym leczeniem (ang. *as treated*, AT). Zdarzenia niepożądane (TEAE) oraz poważne zdarzenia niepożądane (TESAE) obserwowano częściej w grupie, która otrzymała 200 mg NIR. Zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (AESI) w ocenie badacza występowały rzadko. Nie odnotowano przypadków nowo rozpoznanej choroby przewlekłej (NOCD). Prezentowane wyniki pochodzą ze strony clinical trials¹¹.

Tabela 22. Wyniki analizy bezpieczeństwa w badaniu MUSIC

Zdarzenie niepożądane	NIR 50mg/100mg	NIR 200mg
	n/N (%)	n/N (%)
TEAE	36/48 (75)	45/52 (86,5)
TESAE	12/48 (25)	20/52 (38,5)
AESI*	3/48 (6,3)	2/52 (3,8)
AESI**	16/48 (33,3)	13/52 (25)
NOCD	0	0

* na podstawie oceny badacza

** na podstawie wybranych kodów Preferred Terms (PT code) z klasyfikacji MedDRA

AESI – zdarzenia niepożądane specjalnego zainteresowania (ang. *adverse events of special interest*); NOCD – nowo rozpoznana choroba przewlekła (ang. *new onset chronic disease*), TEAE – zdarzenia niepożądane które wystąpiły w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent adverse events*); TESAE – poważne zdarzenia niepożądane, które wystąpiły w trakcie leczenia (ang. *treatment-emergent serious adverse events*)

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa Beyfortus na podst. ChPL

Najczęstszym działaniem niepożądanym po zastosowaniu nirsewimabu była wysypka (0,7%) występująca w ciągu 14 dni po podaniu dawki. Większość przypadków miała nasilenie łagodne do umiarkowanego. Ponadto, zgłaszano gorączkę i reakcje w miejscu wstrzyknięcia, występujące z częstością odpowiednio 0,5% i 0,3% w ciągu 7 dni po podaniu dawki. Reakcje w miejscu wstrzyknięcia nie były ciężkie.

4.2.3. Wyniki opracowań wtórnych

Tabela 23. Wyniki zidentyfikowanych przeglądów systematycznych z metaanalizą

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Sun 2023 Podtyp wg AOTMiT: IA Ocena w skali AMSTAR-2: umiarkowana	Cel: Przegląd systematyczny z metaanalizą sieciową, przeprowadzony w celu porównania skuteczności i bezpieczeństwa przeciwciał monoklonalnych w prewencji zakażeń RSV u niemowląt i dzieci Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa Bazy informacji medycznej: PubMed, Embase, CENTRAL oraz ClinicalTrials.gov; referencje odnalezionych pozycji bibliograficznych Data ostatniego przeszukania: 13 marca 2022 r.	Populacja: Niemowlęta oraz dzieci z grup wysokiego ryzyka zakażeń RSV (np. wcześniaki, dzieci ze szczególnie narażonych regionów geograficznych, niemowlęta do 6 mies. życia, dzieci z przewlekłą chorobą płuc lub wrodzonymi wadami serca), poddane jakiegokolwiek profilaktyce zakażenia RSV z wykorzystaniem przeciwciał monoklonalnych Oceniane interwencje: - Nirsewimab - Paliwizumab - Motawizumab - Suptawumab	Włączone badania: Przegląd systematyczny: 15 RCT (18 395 pacjentów) / Metaanaliza sieciowa: 14 RCT (18 042) Najważniejsze wyniki i wnioski: - Dla porównania NIR z PLC stwierdzono istotne statystycznie zmniejszenie częstości zakażeń RSV (OR = 0,24 [0,16; 0,37]), hospitalizacji z powodu zakażenia RSV (OR = 0,25 [0,13; 0,47]) zastosowania tlenoterapii (OR = 0,13 [0,04; 0,39]), czy przyjęcia na OAiT (OR = 0,23 [0,09; 0,59]), przy porównywalnej częstości zgonów z jakiegokolwiek przyczyny (OR = 0,33 [0,05; 1,97]) i zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR = 0,93 [0,51; 1,68]) - Dla porównania NIR z PAL nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie analizowanych punktów końcowych, dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa (częstość zakażeń

¹¹ MUSIC <https://clinicaltrials.gov/study/NCT04484935?tab=study>

		Rodzaj badań: RCT	RSV, hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, wdrożenia wentylacji mechanicznej, zgonów z jakiegokolwiek przyczyny oraz zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem).
Lee 2025 <u>Podtyp</u> <u>wg AOTMiT:</u> <u>IA</u> <u>Ocena w skali</u> <u>AMSTAR-2:</u> umiarkowana	Cel: Przegląd systematyczny z metaanalizą, przeprowadzony w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa nirsewimabu (oraz innych interwencji profilaktycznych RSV) w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej. Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa. Bazy informacji medycznej: Ovid Embase, Ovid MEDLINE, Ovid Global Health; dodatkowo przeszukiwanie piśmiennictwa (reference lists) / szara literatura. Data ostatniego przeszukania: 10 marca 2025 r. (przegląd aktualizowany cyklicznie w okresie 5.11.2024–10.03.2025;	Populacja: Niemowlęta (dzieci) oraz dorośli w podeszłym wieku; w niniejszym opracowaniu uwzględniono wyłącznie wyniki dla nirsewimabu stosowanego u dzieci. Oceniane interwencje: Nirsewimab. Komparator: brak nirsewimabu (standardowe postępowanie / placebo / BSC – w zależności od badania). Rodzaj badań: Badania prowadzone w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej (RWD; głównie obserwacyjne).	Włączone badania: Przegląd obejmował badania dotyczące m.in. nirsewimabu; szczegółowa liczba badań dla nirsewimabu w populacji niemowląt została przedstawiona w publikacji (tabele uzupełniające). Najważniejsze wyniki i wnioski (nirsewimab u dzieci): - Nirsewimab wykazywał wysoką skuteczność w redukcji wykorzystania zasobów ochrony zdrowia związanej z RSV u niemowląt (m.in. wizyty w SOR oraz hospitalizacje). - Autorzy nie raportowali ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z nirsewimabem.
Sumsuzzman 2025 <u>Podtyp</u> <u>wg AOTMiT:</u> <u>IA</u> <u>Ocena w skali</u> <u>AMSTAR-2:</u> Umiarkowana	Cel: Przegląd systematyczny z metaanalizą oceniający skuteczność rzeczywistą nirsewimabu w zapobieganiu chorobie RSV u niemowląt. Synteza wyników: Jakościowa i ilościowa. Bazy informacji medycznej: MEDLINE, Embase, Web of Science, Scopus, Global Health i medRxiv Ocena jakości/ryzyka błędu systematycznego: lista kontrolna Joanna Briggs Institute. Rejestracja protokołu: PROSPERO (CRD42024628782). Data ostatniego przeszukania: 25.02.2025 r. (od 01.01.2023 r.)	Populacja: niemowlęta i dzieci ≤ 2 r.ż. w rutynowej praktyce klinicznej; analiza podstawowa: 0–12 miesięcy. Interwencja: nirsewimab. Komparator: brak nirsewimabu / standard postępowania (BSC). Rodzaj badań: badania obserwacyjne (kohortowe i kliniczno-kontrolne). Punkty końcowe (m.in.): hospitalizacja z powodu RSV, przyjęcie do OIT/ICU, częstość RSV-LRTI.	Włączone badania: 32 badania obserwacyjne (5 krajów) w przeglądzie; 27 badań w metaanalizie. Najważniejsze wyniki i wnioski: - Wyniki (0–12 mies.): niższe ryzyko hospitalizacji z powodu RSV (OR=0,17; 95% CI 0,12–0,23), przyjęcia do OIT/ICU (OR=0,19; 95% CI 0,12–0,29) oraz wystąpienia LRTI (OR=0,25; 95% CI 0,19–0,33) - Wnioski autorów: wyniki obserwacyjne potwierdzają wysoką skuteczność nirsewimabu w warunkach rzeczywistych w zapobieganiu ciężkim postaciom choroby RSV u niemowląt.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Porównywane interwencje

Przyjęto, że komparatorem dla wnioskowanej interwencji (NIR) są:

- paliwizumab (PAL);
- brak profilaktyki RSV;
- szczepionka Abrysvo (RSVpreF).

Technika analityczna

W zależności od przeprowadzanego porównania zastosowano następujące techniki analityczne:

- NIR vs PAL: analizę minimalizacji kosztów (ang. cost-minimization analysis, CMA);
- NIR vs brak profilaktyki RSV: analizę kosztów-użyteczności (ang. cost-utility analysis, CUA);
- NIR vs Abrysvo: analizę konsekwencji kosztów (ang. cost-consequences analysis, CCA).

Populacja docelowa

Noworodki i niemowlęta, urodzone w sezonie zakażeń wirusem RS (tj. od 1 września do 30 kwietnia):

- w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV;
- u dzieci do ukończenia 24. miesiąca życia w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV, należące do grup ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, zgodnie z proponowanymi zapisami wnioskowanego programu lekowego (tj. pacjenci z rozpoznaną mukowiscydozą, pacjenci kardiologiczni oraz pacjenci z rozpoznanym rdzeniowym zanikiem mięśni, a także z rozpoznaną dysplazją oskrzelowo-płucną).

W modelu ekonomicznym populację docelową podzielono na 3 subpopulacje:

- pacjenci kwalifikujący się do leczenia paliwizumabem (populacja nieuwzględniona w ramach CUA);
- pacjenci urodzeni przed terminem (dzieci urodzone ≥ 29 . tyg. ciąży, ale nie później niż w 34. tyg. i 6 dni);
- pacjenci urodzeni w terminie.

Wnioskodawca wskazał, że „podział nie jest związany z wyodrębnieniem dwóch populacji refundacyjnych”.

Perspektywa

Analizę ekonomiczną wykonano z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz perspektywy wspólnej (NFZ + pacjent). Dodatkowo, wnioskodawca przeprowadził analizę CUA z perspektywy społecznej, „w której uwzględniona została utrata produktywności opiekunów dzieci, wymagających hospitalizacji lub wizyt ambulatoryjnych związanych z zakażeniem RSV, koszty związane z utratą produktywności opiekunów dzieci w związku z wystąpieniem LRTI spowodowanej RSV”.

Horyzont czasowy

W ramach AE analizę kosztów-użyteczności przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (wnioskodawca nie wskazał liczbowo długości horyzontu czasowego, w ramach CUA uwzględniono uniknięte zgony, co związane było z efektami w horyzoncie dożywotnim), natomiast analizę minimalizacji kosztów przeprowadzono w krótszym horyzoncie czasowym (tj. jednorocznym (jeden sezon zakażeń RSV) i dwurocznym (dwa sezony zakażeń RSV)). Wnioskodawca wskazał, iż „ze względu na brak różnic w zakresie efektów zdrowotnych, porównanie kosztów przeprowadzone dla krótkiego horyzontu czasowego (równego jednemu lub dwóm sezonom zakażeń RSV) jest wystarczające do przedstawienia różnic w zakresie kosztów profilaktyki w pojedynczym sezonie zakażeń RSV”.

Model

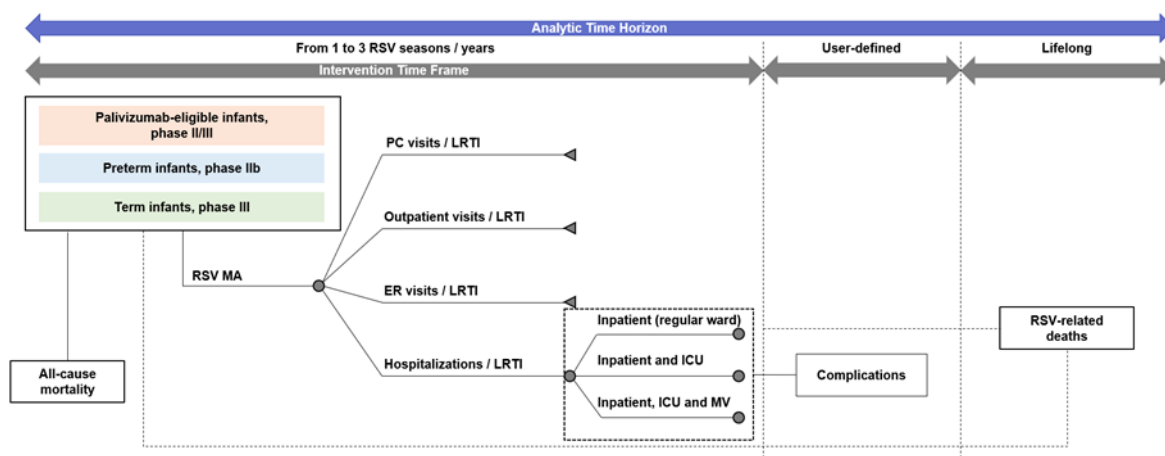
CUA

Analizę ekonomiczną wnioskodawcy przeprowadzono przy wykorzystaniu programu Microsoft Excel. Wykorzystano globalny model. Wnioskodawca zadeklarował, iż model został dostosowany do warunków polskich: „Model w ramach adaptacji do warunków polskich został również rozbudowany o części związane z analizą minimalizacji kosztów (porównanie nirsewimab vs paliwizumab) oraz zestawieniem kosztów i konsekwencji zdrowotnych (porównanie nirsewimab vs szczepionka Abrysvo). Następnie utworzono osobne modele dla populacji dzieci urodzonych w sezonie zakażeń wirusem RS (program lekowy) oraz dla populacji dzieci urodzonych poza sezonem zakażeń wirusem RS (refundacja apteczna)”.

W modelu w każdym sezonie zakażeń RSV / roku założono możliwość wystąpienia „choroby dolnych dróg oddechowych (LRTI) spowodowanej zakażeniem RSV, które będzie wymagać podjęcia interwencji medycznej (PC visits / Outpatient visits / ER visits / Hospitalizations).

„W przypadku wystąpienia hospitalizacji możliwe jest przypisanie pacjentom długoterminowych powikłań RSV (Complications)” – maksymalnie do ukończenia przez pacjenta 18 lat. Uwzględniono zarówno śmiertelność naturalną i spowodowaną RSV.

Założono, iż w przypadku nowonarodzonych dzieci zakażenie RSV nastąpi w pierwszym sezonie.



Rycina 3. Struktura modelu wnioskodawcy [źródło: AE wnioskodawcy]

„Niemowlęta wprowadzane są do modelu w momencie urodzenia w miesięcznych kohortach, zgodnie z miesiącem urodzenia. Pierwsza kohorta wprowadzana do modelu odpowiada niemowlętom urodzonym w pierwszym miesiącu roku kalendarzowego, w którym nie jest prowadzona profilaktyka zakażeń RSV (okres poza sezonem zakażeń)”.

W modelu wnioskodawcy uwzględniono następujące zdarzenia spowodowane RSV:

- wizyty w izbie przyjęć,
- wizyty ambulatoryjne,
- wizyty w ramach podstawowej opieki zdrowotnej,
- hospitalizacje (w tym wymagające pobytu na oddziale intensywnej terapii oraz zastosowania wentylacji mechanicznej).

„Do poszczególnych zdarzeń w modelu, a także do powikłań długoterminowych, przypisane są koszty ich leczenia oraz spadki użyteczności”.

Wnioskodawca określił rozkład występowania zakażeń RSV w podziale na poszczególne miesiące w roku oraz prawdopodobieństwo „wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej związanych z wystąpieniem choroby dolnych dróg oddechowych spowodowanej zakażeniem RSV”.

„Pacjenci z modelowanej kohorty włączani są do obliczeń w okresie od początku maja do końca kwietnia następnego roku, tak aby do modelu włączyć wszystkie urodzone dzieci w ciągu 12 miesięcy”.

„Uwzględnione zostają efekty zdrowotne uzyskane do końca sierpnia następnego roku, ponieważ okres ochrony dla części dzieci przyjmujących NIR w drugiej połowie sezonu zakażeń RSV wykracza poza kwiecień (tj. koniec okresu włączania do obliczeń pacjentów z modelowanej kohorty)”.

		przebieg pacjenta w modelu (pierwszy sezon zakażeń) [1 = immunizacja bierna NIR]											
		maj	czerwiec	lipiec	sierpień	wrzesień	październik	listopad	grudzień	styczeń	luty	marzec	kwiecień
miesiąc urodzenia	maj	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	czerwiec	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	lipiec	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	sierpień	-	-	-	0	0	0	0	0	0	0	0	0
	wrzesień	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0	0	0
	październik	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0	0
	listopad	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0	0
	grudzień	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0	0
	styczeń	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0	0
	luty	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0	0
	marzec	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1	0
	kwiecień	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	-	1

Rycina 4. Przebieg dzieci w modelu (pierwszy sezon zakażeń) – populacja dzieci urodzonych w sezonie zakażeń RSV (program lekowy) [źródło: AE wnioskodawcy]

Kolorem zaznaczono 6-miesięczny okres ochronny po immunizacji.

W analizie założono, iż okres trwania immunizacji wynosi 8 miesięcy w roku. Nowo narodzone dzieci urodzone w sezonie zakażeń RSV (tj. od września do końca kwietnia) otrzymują NIR w miesiącu urodzenia.

CCA

W analizie minimalizacji kosztów (NIR vs PAL) nie uwzględniono efektów zdrowotnych.

„W analizie minimalizacji kosztów zasady dotyczące strategii immunizacji biernej za pomocą NIR nie są analizowane; obliczany jest wyłącznie koszt jednokrotnego podania substancji czynnej (oraz w wariancie analizy również koszt jednokrotnego podania substancji czynnej w drugim sezonie zakażeń wirusem RSV)”.

CCA

„W związku z faktem, że okres ochrony zaczyna się bezpośrednio od narodzin i nie jest bezpośrednio powiązany z początkiem sezonu zakażeń RSV, w analizie przyjęto, iż szczepionkę Abrysvo otrzymają matki dzieci, które zostaną urodzone bezpośrednio przed lub w trakcie trwania sezonu zakażeń (od września do kwietnia)”.
[komentarz analityka Agencji: patrz rozdz. 3.3. *Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę* w niniejszej AWA]

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Parametry wejściowe do modelu zostały szczegółowo scharakteryzowane w rozdziale 5. AE wnioskodawcy. Poniżej zaprezentowano wybrane dane wejściowe do modelu wykorzystane w analizie podstawowej oraz analizie wrażliwości.

Skuteczność kliniczna

Skuteczność oraz bezpieczeństwo porównywanych technologii medycznych ustalono na podstawie wyników analizy klinicznej uwzględnionych w AKL wnioskodawcy: Griffin 2020 i MELODY (wyniki dla NIR vs placebo), HARMONIE (NIR vs brak profilaktyki RSV) oraz MATISSE (Abrysvo vs PLC). Wyniki dotyczące skuteczności wykorzystano w ramach przeprowadzonych CUA i CCA. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 4. niniejszej AWA (patrz też: rozdz. 2. niniejszej AWA).

W modelu, w grupie NIR uwzględniono zmniejszone ryzyko zdarzeń zdrowotnych wymagających wykorzystania zasobów opieki zdrowotnej związanych z zakażeniem RSV.

W modelowaniu uwzględniono następujące zdarzenia związane z efektami zdrowotnymi:

- zdarzenia związane z leczeniem szpitalnym (hospitalizacje) z powodu LRTI związanych z RSV:
 - hospitalizacje wymagające pobytu na oddziale;
 - hospitalizacje wymagające pobytu na oddziale oraz OAiT,
 - hospitalizacje wymagające pobytu na oddziale oraz OAiT z MIV,
- zdarzenia związane z opieką ambulatoryjną / lekarską z powodu RSV:
 - wizyty w ramach ostrego dyżuru (emergency rooms),
 - wizyty w ramach podstawowej opieki zdrowotnej (primary care visits).

Ponadto, uwzględniono występowanie długoterminowych powikłań zakażenia RSV: astmy i świstu oddechowego. „(...) założono, że powikłania długoterminowe utrzymują się do ukończenia 18. roku życia oraz że odsetek dzieci z powikłaniami od 3. roku życia utrzymuje się na stałym poziomie”.

W ramach analizy podstawowej wnioskodawca założył, że czas trwania ochrony przed RSV zapewnianej przez NIR wynosi 6 miesięcy (w ramach analizy wrażliwości testowano alternatywne warianty).

W AE wnioskodawcy uwzględniono dodatkowe ryzyko zgonu dla dzieci hospitalizowanych z powodu RSV, przyjęto, że wynosi ono

Sezonowość RSV

W AE wnioskodawcy „do określenia sezonowości RSV wykorzystano dwutygodniowe meldunki nadsyłane przez Wojewódzkie Stacje Sanitarno-Epidemiologiczne do Zakładu Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru Narodowego Instytutu Zdrowia Publicznego Państwowy Zakład Higieny – Państwowy Instytut Badawczy (NIZP PZH – PIB). Od 24.02.2023 rejestracja zakażeń wirusem RSV jest obowiązkowa, raportowane dane cechuje zatem duży poziom wiarygodności, co umożliwiło oszacowanie sezonowości RSV dla ostatniego (pełnego) sezonu zakażeń (2024/2025)”. W celu zidentyfikowania zmienności zakażeń RSV w poszczególnych miesiącach w roku, wnioskodawca przeanalizował także dane z wcześniejszych lat, m.in. dane NIZP-PIB dla sezonów 2023/2024 i 2024/2025 oraz dane z publikacji Mazela 2024 (wyniki retrospektywnego badania kohortowego przeprowadzonego na podstawie danych NFZ), a także z badania Rząd 2022 (dane z rejestru Chorobowości Szpitalnej za lata 2010-2020) i AWA Synagis.

Uwzględnione koszty

W ramach AE wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe (bezpośrednie koszty medyczne):

- koszty poszczególnych produktów: NIR, PAL i szczepionki Abrysvo;
- koszty podania leków;
- koszty leczenia zakażenia RSV:
 - koszt leczenia LRTI spowodowanych RSV (hospitalizacje, pobyt na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (OAIIT), pobyt na OAIIT z wentylacją mechaniczną);
 - koszt leczenia powikłań długoterminowych RSV (zaostření astmy, astma, świst oddechowy) – koszt naliczany jest przez 18 lat.

Wnioskodawca założył, że w ciągu roku występuje średnio jedno zaostření astmy. Do ukończenia 18 r.ż. w astmie będą stale występować zaostření wymagające hospitalizacji, a leczenie przewlekłe ma charakter ciągły. Założono, że koszt leczenia świstów wydechowych jest tożsamy z kosztem leczenia przewlekłego astmy i obejmuje jedynie koszt leczenia farmakologicznego.

W ramach dodatkowo uwzględnionej perspektywy społecznej, oszacowano także koszty utraty produktywności opiekunów.

Użyteczności stanów zdrowia

„W modelu uwzględniono spadek użyteczności stanu zdrowia niemowląt z zakażeniem RSV, spadek użyteczności u dzieci hospitalizowanych z powodu RSV w kolejnych latach po hospitalizacji oraz spadek użyteczności związany z uwzględnionymi powikłaniami długoterminowymi (astma, świst wydechowy)”.

Dodatkowo, w ramach przeprowadzonej analizy z perspektywy społecznej uwzględniono także spadek użyteczności stanu zdrowia doświadczany przez opiekunów dzieci z zakażeniem RSV.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

CUA: NIR vs brak profilaktyki RSV

Tabela 24. Wyniki analizy podstawowej – CUA: populacja urodzona w sezonie zakażeń RSV, NIR vs brak immunizacji RSV

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	NIR	Brak immunizacji RSV	NIR	Brak immunizacji RSV
Efekt* [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
ICUR [zł/QALY]	27 055		26 949	

* Utrata QALY

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie nirsewimabu w miejsce braku immunizacji RSV jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania nirsewimab vs brak immunizacji RSV, z perspektywy NFZ wyniósł 27,06 tys. zł/QALY, natomiast z perspektywy wspólnej: 26,95 tys. zł/QALY. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki AE z perspektywy społecznej przedstawiono w rozdz. 7.1.5. w AE wnioskodawcy.

CMA: NIR vs PAL

Tabela 25. Wyniki analizy podstawowej – CMA: populacja urodzona w sezonie zakażeń RSV, NIR vs PAL,

Parametr	Perspektywa NFZ	
	NIR	PAL
Koszt leków [zł]		
Koszt podania [zł]		
Koszt całkowity [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie nirsewimabu w miejsce paliwizumabu, jest tańsze

12

Tabela 26. Wyniki analizy podstawowej – CMA: populacja urodzona w sezonie zakażeń RSV:

Parametr	Perspektywa NFZ	
	NIR	PAL
Koszt leków [zł]		

¹² Zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego nirsewimab u dzieci urodzonych w sezonie zakażeń RSV, u których występują dodatkowe ryzyka RSV, NIR można zastosować nie tylko w pierwszym, ale dodatkowo w drugim ich sezonie zakażeń RSV.

Parametr	Perspektywa NFZ	
	NIR	PAL
Koszt podania [zł]		
Koszt całkowity [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		

Skróty: CHD – wrodzona choroba serca (ang. Congenital Heart Disease); CF – mukowiscydoza (ang. cystic fibrosis); SMA – rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy); BPD – dysplazja oskrzelowo-płucna (ang. Bronchopulmonary Dysplasia)

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie nirsewimabu w miejsce paliwizumabu, [REDACTED] jest tańsze [REDACTED]

CCA: NIR vs szczepionka Abrysvo

Tabela 27. Wyniki analizy podstawowej – CCA: populacja urodzona w sezonie zakażeń RSV, NIR vs szczepionka Abrysvo

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	NIR	szczepionka Abrysvo	NIR	szczepionka Abrysvo
Koszty profilaktyki zakażeń RSV [zł]				
Koszty hospitalizacji [zł]				
Koszty pobytu na OAIIT [zł]				
Koszty pobytu na OAIIT z wentylacją mechaniczną [zł]				
Koszty powikłań długoterminowych [zł]				
Całkowite koszty [zł]				
Hospitalizacje (ogółem)				
Wizyty na izbie przyjęć				
Wizyty w ramach POZ				
Zgony związane z hospitalizacją				
Całkowita utrata QALY				

5.2.1.1. Wyniki analizy podstawowej – populacja łączna: refundacja apteczna + program lekowy

Wnioskodawca jednocześnie z aktualnie ocenianym wnioskiem dotyczącym refundacji w ramach programu lekowego preparatu Beyfortus (nirsewimab) w populacji dzieci urodzonych w sezonie zakażeń RSV, wnioskuję również o refundację nirsewimabu w ramach refundacji aptecznej (dot. dzieci urodzonych poza sezonem zakażeń RSV). W związku z tym, poniżej przedstawiono wyniki analizy podstawowej dla populacji łącznej, tj. dzieci urodzonych w sezonie i poza sezonem zakażeń RSV (program lekowy + apteka). [komentarz analityka Agencji: należy zwrócić uwagę na różne kategorie odpłatności dla nirsewimabu finansowanego w ramach refundacji aptecznej i programu lekowego]

CUA: NIR vs brak profilaktyki RSV

Tabela 28. Wyniki analizy podstawowej – CUA, populacja łączna (program lekowy + apteka), NIR vs brak immunizacji RSV

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	NIR	Brak immunizacji RSV	NIR	Brak immunizacji RSV
Efekt* [QALY]				

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	NIR	Brak immunizacji RSV	NIR	Brak immunizacji RSV
Efekt inkrementalny [QALY]				
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
ICUR [zł/QALY]	30 591		39 534	

* Utrata QALY

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie nirsewimabu w miejsce braku immunizacji RSV jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania nirsewimab vs brak immunizacji RSV, z perspektywy NFZ wyniósł 30,59 tys. zł/QALY, natomiast z perspektywy wspólnej: 39,53 tys. zł/QALY. Wartości te znajdują się poniżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Wyniki AE z perspektywy społecznej przedstawiono w rozdz. 6.1.5. w AE wnioskodawcy.

CMA: NIR vs PAL

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej – CMA: populacja łączna (program lekowy + apteka), NIR vs PAL

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	NIR	PAL	NIR	PAL
Koszt leków [zł]				
Koszt podania leków [zł]				
Koszt całkowity [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie nirsewimabu w miejsce paliwizumabu, jest tańsze

Wnioskodawca wskazał, iż

Tabela 30. Wyniki analizy podstawowej – CMA: populacja łączna (program lekowy + apteka)

Parametr	Perspektywa NFZ	
	NIR	PAL
Koszt leków [zł]		
Koszt podania leków [zł]		
Koszt całkowity [zł]		
Koszt inkrementalny [zł]		

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie nirsewimabu w miejsce paliwizumabu, jest tańsze

CCA: NIR vs szczepionka Abrysvo

Tabela 31. Wyniki analizy podstawowej – CCA: populacja łączna (program lekowy + apteka), NIR vs szczepionka Abrysvo

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	NIR	szczepionka Abrysvo	NIR	szczepionka Abrysvo
Koszty profilaktyki zakażeń RSV [zł]				

Parametr	Perspektywa NFZ		Perspektywa wspólna	
	NIR	szczepionka Abrysvo	NIR	szczepionka Abrysvo
Koszty hospitalizacji [zł]				
Koszty pobytu na OAIIT [zł]				
Koszty pobytu na OAIIT z wentylacją mechaniczną [zł]				
Koszty powikłań długoterminowych [zł]				
Całkowite koszty [zł]				
Hospitalizacje (ogółem)				
Wizyty na izbie przyjęć				
Wizyty w ramach POZ				
Zgony związane z hospitalizacją				
Całkowita utrata QALY				

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Zgodnie z AE wnioskodawcy jedynym refundowanym komparatorem dla wnioskowanej technologii jest paliwizumab. W związku z brakiem badań randomizowanych wykazujących istotne statystycznie różnice dla porównania nirsewimabu względem paliwizumabu, w opinii analityków Agencji **zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

Porównanie NIR vs brak immunizacji RSV

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości prog¹³, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, z perspektywy NFZ wynosi [redacted] a z perspektywy wspólnej: [redacted]. Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanych cen zbytu netto.

Porównanie NIR vs PAL

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej ceny zbytu produktu leczniczego Beyfortus (nirsewimab), [redacted] przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej, tj. produktu Synagis (paliwizumab) wynosi zarówno z perspektywy NFZ i wspólnej:

- [redacted]
- [redacted]

Oszacowane wartości progowe są [redacted] od wnioskowanych cen zbytu netto.

Porównanie NIR vs szczepionka Abrysvo

Nie przedstawiono oszacowań ceny progowej.

5.2.2.1. Wyniki analizy progowej – populacja łączna: refundacja apteczna + program lekowy

Porównanie NIR vs brak immunizacji RSV

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy

¹³ 244 821 zł/QALY

wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, z perspektywy NFZ wynosi [REDACTED] a z perspektywy wspólnej: [REDACTED] Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanych cen zbytu netto.

Porównanie NIR vs PAL

Wnioskodawca wykonał analizę progową zgodnie z zapisami art. 13 ustawy o refundacji. Wartość urzędowej cena zbytu produktu leczniczego Beyfortus (nirsewimab), [REDACTED] przy której koszt jego stosowania nie jest wyższy od kosztu stosowania refundowanej technologii opcjonalnej, tj. produktu Synagis (paliwizumab) wynosi:

- [REDACTED]
- [REDACTED]

Oszacowane wartości progowe są [REDACTED] od wnioskowanych cen zbytu netto.

Porównanie NIR vs szczepionka Abrysvo

Nie przedstawiono oszacowań ceny progowej.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W AE wnioskodawcy przeprowadzono deterministyczną oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. Poniżej przedstawiono podstawowe założenia i wybrane wyniki przeprowadzonej analizy wrażliwości, tj. testowanie których powodowało największe różnice względem analizy podstawowej (największy wzrost kosztów inkrementalnych, zmiana wnioskowania). Więcej szczegółów przedstawiono w rozdz. 8.1.3. i 8.2.2. w AE wnioskodawcy.

Analiza deterministyczna

CUA: NIR vs brak immunizacji RSV

W ramach analizy deterministycznej testowano (łącznie 19 scenariuszy):

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

CMA: NIR vs PAL

W ramach analizy deterministycznej testowano (łącznie 4 scenariuszy):

- [REDACTED]
- [REDACTED]

CCA: NIR vs szczepionka Abrysvo

W ramach analizy deterministycznej testowano (Łącznie 13 scenariuszy):

-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-
-

Szczegółowe wyniki

analizy deterministycznej dla CCA znajdują się z rozdz. 7.3.2. w AE wnioskodawcy.

Analiza probabilistyczna

Zgodnie z przeprowadzoną przez wnioskodawcę analizą probabilistyczną prawdopodobieństwo opłacalności terapii NIR w porównaniu z brakiem immunizacji RSV, przy założonym progu opłacalności wynosi

5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 32. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany (uwzględniając elementy schematu PICO)?	Tak	Cel analizy dotyczy zarówno aktualnie ocenianego wniosku refundacyjnego, jak i osobnego wniosku, dotyczącego objęcia refundacją nirsewimabu w populacji noworodków i niemowląt urodzonych poza sezonem zakażeń RSV w ramach refundacji aptecznej.
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	Nie	Populacja wskazana w analizie ekonomicznej jest szersza od populacji wskazanej we wniosku. Niniejszy wniosek dotyczy objęcia refundacją nirsewimabu w populacji noworodków i niemowląt urodzonych w sezonie występowania zakażeń RSV, natomiast w AE wnioskodawcy uwzględniono zarówno populację wnioskowaną i populację noworodków i niemowląt urodzonych poza sezonem (tj. populację stanowiącą przedmiot oceny w ramach osobnego wniosku refundacyjnego, dot. objęcia refundacją nirsewimabu w ramach refundacji aptecznej). W ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań, na prośbę Agencji wnioskodawca przedstawił wyodrębnione wyniki AE dla wnioskowanej populacji (tj. w ramach programu lekowego). Natomiast wszystkie założenia pozostały przedstawione wspólnie dla obu populacji (apteka i program lekowy), bez klarownego wyodrębnienia poszczególnych populacji.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	?	W analizie przedstawiono łącznie założenia dotyczące stosowania nirsewimabu zarówno w ramach refundacji aptecznej i refundacji w ramach programu lekowego. Brak klarownego rozdzielenia interwencji aktualnie ocenianej (tj. w ramach programu lekowego) od interwencji ocenianej w ramach osobnego wniosku refundacyjnego (apteka) nie pozwala na jednoznaczną weryfikację zgodności określenia interwencji względem wniosku.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	Nie	W AE wnioskodawcy pominięto porównanie wnioskowanej technologii ze szczepionką Abrysvo (patrz rozdz. 3.3. <i>Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę w niniejszej AWA</i>).

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	Tak	Dla porównania wnioskowanej technologii względem braku biernej profilaktyki RSV wykonano CUA. Natomiast dla porównania NIR z PAL wybrano CMA, a dla porównania z Abrysvo: przeprowadzono zestawienie kosztów. Wnioskodawca jako uzasadnienie wyboru CMA dla porównania NIR vs PAL wskazał, iż w badaniu MEDLEY nie wykazano istotnych statystycznie różnic między NIR i PAL. W badaniu tym jako główną hipotezę wskazano podobny profil bezpieczeństwa NIR i PAL. W związku z powyższym, analitycy Agencji uznali wybór CMA dla porównania NIR vs PAL za zasadny. Natomiast dla porównania NIR ze szczepionką Abrysvo (RSVpreF) przedstawiono CCA, powołując się na brak badań RCT bezpośrednio porównujących oraz istotną heterogeniczność populacji w badaniach dla NIR i RSVpreF, uniemożliwiającą przeprowadzenie porównania pośredniego. Należy jednak zauważyć, iż zgodnie z Wytycznymi HTA „Analiza konsekwencji kosztów nie powinna ograniczać się do konsekwencji zdrowotnych przedstawionych tylko w postaci wyniku zdrowotnego wyrażonego w jednostkach naturalnych uwzględnionych w badaniach klinicznych, lecz powinna uwzględniać QALY, LY i inne istotne w danym kontekście wyniki zdrowotne (...). W przypadku oceny wyników zdrowotnych za pomocą QALY lub LY należy również przedstawić wartości współczynników CUR/CER” – natomiast wnioskodawca nie zestawiał oszacowań CUR dla NIR i szczepionki Abrysvo.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	Tak	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	Tak	–
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	Tak	W analizie CUA uwzględniono dożywny horyzont czasowy, natomiast w ramach CMA: roczny i dwuletni.
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	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	Tak	–
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	Tak	–
Czy przeprowadzono analizę wrażliwości?	Tak	Przeprowadzono deterministyczną (dla CUA, CMA i CCA) i probabilistyczną analizę wrażliwości zarówno (dla CUA).

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

5.3.1. Ocena analizy ekonomicznej

Powołując się na wyniki analizy klinicznej, w analizie wnioskodawcy dla porównania wnioskowanej technologii względem wskazanych przez wnioskodawcę komparatorów wykonano analizę kosztów-użyteczności (vs brak biernej profilaktyki RSV), analizę minimalizacji kosztów (vs PAL) oraz zestawienie kosztów i konsekwencji (vs szczepionka Abrysvo). Część założeń zaczerpnięto z przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet (AWB): m.in. masę ciała niemowląt i liczbę podań PAL. W związku z tym, ograniczenia AKL i AWB wnioskodawcy mogą mieć również wpływ na ograniczone wnioskowanie z AE wnioskodawcy.

W AE wnioskodawcy przedstawiono ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę. Wskazano m.in. na: ograniczenia wynikające z AKL wnioskodawcy i wykorzystania modelu globalnego; w ramach CUA: brak polskich danych dotyczących spadków użyteczności związanych ze zdarzeniami zdrowotnymi i powikłaniami długoterminowymi; ograniczenia AWB w zakresie rozkładu populacji; przyjęte założenia dotyczące powikłań długookresowych; w zakresie CMA: ograniczenia dotyczące oszacowań masy ciała i liczby dawek PAL; w

zakresie CCA: ograniczone dane kliniczne; założenia dotyczące transferu przeciwciał od matki na niemowlęta dla szczepionki Abrysvo. Szczegółowe ograniczenia zidentyfikowane przez wnioskodawcę przedstawiono w rozdz. 9. AE wnioskodawcy.

Wnioskodawca przedstawił wspólną analizę ekonomiczną dla dwóch równolegle złożonych wniosków refundacyjnych dla nirsewimabu – niniejszy, tj. dotyczący populacji noworodków i niemowląt urodzonych w sezonie RSV, kwalifikujących się do wnioskowanego programu lekowego B.40 oraz dla nirsewimabu dostępnego w ramach refundacji aptecznej dla populacji noworodków i niemowląt urodzonych poza sezonem RSV. Wyniki oszacowań analizy ekonomicznej przedstawiono osobno dla refundacji aptecznej i refundacji w ramach programu lekowego, a także łącznie (apteka + program lekowy). Natomiast opis struktury modelu, parametrów wejściowych i poczynionych założeń wraz z ich uzasadnieniami przedstawiono łącznie, bez wyraźnego rozróżnienia, które dotyczą bezpośrednio wnioskowanej aktualnie technologii (tj. programu lekowego). Ponadto, oszacowań dla populacji łącznej przedstawionych w ramach AE nie ma w modelu elektronicznym. W związku z powyższym brakiem przejrzystości w opisach oraz brakiem możliwości przesłania części oszacowań w modelu elektronicznym, należy wskazać na niepewność dokonania prawidłowej weryfikacji i oceny analizy ekonomicznej wnioskodawcy przez analityków Agencji.

Wątpliwości analityków Agencji wzbudza także sposób opisu założeń i przedstawienia wyników dla porównania wnioskowanej technologii z paliwizumabem. W analizie nie uwzględniono kosztów kwalifikacji pacjentów do programu lekowego B.40, w ramach którego stosowany jest PAL oraz kosztów monitorowania w ramach programu lekowego. Wyniki dla porównania NIR z PAL przedstawiono w jedno- („jeden sezon zakażeń RSV”) i dwurocznym horyzoncie czasowym („dwa sezony RSV”). W odniesieniu do populacji łącznej (apteka + PL), wyniki dla jednorocznego horyzontu czasowego przedstawiono wyłącznie z perspektywy NFZ, a dla dwuletniego: wyłącznie z perspektywy wspólnej. Nie wskazano czym różnią się założenia dla oszacowań dla „dwurocznych” horyzontów czasowych poza przyjętą perspektywą (wspólna, NFZ): tabele 72. vs 73. w AE wnioskodawcy. Nie wskazano wyjaśnienia czemu wyniki dla jednorocznego horyzontu czasowego z perspektywy NFZ i wyniki dla dwurocznego horyzontu z perspektywy wspólnej stanowią wyniki analizy podstawowej, a wyniki dwurocznego horyzontu czasowego (dwa sezony zakażeń RSV) z perspektywy NFZ – dodatkowego scenariusza. Nie wyjaśniono przyczyn pominięcia wyników CMA dla jednorocznego horyzontu czasowego z perspektywy wspólnej.

W odniesieniu do populacji dzieci urodzonych w sezonie zakażeń RSV (program lekowy) wyniki CMA przedstawiono już tylko dla jednorocznego horyzontu czasowego z perspektywy NFZ, tożsamej z perspektywą wspólną. Nie jest jasne czy w ramach jednorocznego horyzontu czasowego PAL ma być stosowany wyłącznie u dzieci w pierwszym dla nich sezonie zakażeń RSV, czy też obejmuje zarówno dzieci otrzymujące NIR w pierwszym dla nich sezonie i dzieci z wysokim ryzykiem RSV stosujące NIR w drugim ich sezonie zakażeń RSV (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego). Natomiast w odniesieniu do scenariusza obejmującego drugi sezon RSV nie jest wiadome, czy obejmuje on wyłącznie populację dzieci z CHD, CF, SMA i BPD, czy wszystkie dzieci kwalifikujące się do wnioskowanego programu lekowego: zarówno do immunizacji w I i II ich sezonie zakażeń RSV.

W ramach przeprowadzonej CMA dla porównania NIR vs PAL konieczne było oszacowanie średniej masy ciała dzieci otrzymujących PAL (dawkowanie PAL uzależnione jest od masy ciała dziecka). Wnioskodawca dane w zakresie masy ciała (oraz liczby dawek PAL) zaczerpnął z analizy wpływu na budżet. Przyjęto, że średnia masa ciała w trakcie stosowania PAL wynosi [redacted]. W ramach analizy wrażliwości testowano minimalną [redacted] i maksymalną [redacted] masę ciała. Należy jednak zwrócić uwagę, że dzieci kwalifikujące się do otrzymania immunizacji paliwizumabem w drugim dla nich sezonie zakażeń RSV (dzieci < 24 mies. życia) mogą mieć masę ciała znacznie przekraczającą [redacted]. Wnioskodawca nie testował w ramach analizy wrażliwości wariantu uwzględniającego porównanie NIR względem PAL wyłącznie w populacji dzieci otrzymujących immunizację w trakcie ich drugiego sezonu zakażeń RSV.

W analizie CUA (porównanie NIR vs brak immunizacji RSV) zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy są różnice w efekcie inkrementalnym między wynikami dla wnioskowanej populacji (refundacja apteczna) a wynikami dla populacji łącznej (apteka + program lekowy): [redacted]. Różnice te wynikają z różnic oszacowanego efektu dla komparatora – braku immunizacji RSV. W populacji wnioskowanej, dzieci rozpoczynające swój pierwszy sezon zakażeń RSV są młodsze niż dzieci urodzone poza sezonem. W związku z tym przy braku zastosowania u nich profilaktyki RSV wnioskodawca założył, że dojdzie u nich do większej utraty QALY w przypadku zakażenia RSV niż w przypadku noworodków i niemowląt urodzonych poza sezonem i nieotrzymujących profilaktyki. Zdaniem analityków Agencji przyjęte założenie jest zasadne.

Wnioskodawca populację docelową podzielił na 3 subpopulacje: pacjentów kwalifikujących się do leczenia paliwizumabem – populacja nieuwzględniona w ramach CUA, uwzględniona w analizie CMA oraz 2 subpopulacje uwzględnione w ramach CMA: pacjenci urodzeni przed terminem (dzieci urodzone $\geq$ 29. tyg. ciąży, ale nie później

niż w 34. tyg. i 6 dni) oraz pacjenci urodzeni w terminie. Należy jednak zwrócić uwagę, iż nie wszyscy pacjenci kwalifikujący się do aktualnie obowiązującego programu lekowego i immunizacji paliwizumabem, paliwizumab rzeczywiście otrzymują. W oszacowaniach analizy wpływu na budżet przyjęto założenie, że aktualnie w populacji docelowej, kwalifikującej się do bieżących kryteriów programu lekowego B.40 [REDACTED] pacjentów nie stosuje profilaktyki RSV. W związku z powyższym, wnioskodawca niezasadnie pominął w ramach CUA możliwość stosowania NIR w populacji pacjentów kwalifikujących się do stosowania paliwizumabu.

W AE wnioskodawcy uwzględniono obwieszczenie MZ aktualne na dzień złożenia wniosku, ponadto analizy przekazane w ramach uzupełnień ws. minimalnych wymagań zostały zaktualizowane i uwzględniono w nich obwieszczenie MZ z dnia 17.06.2026 r. – aktualne na dzień zakończenia prac nad niniejszą AWA. W związku z tym analitycy Agencji nie przeprowadzali aktualizacji oszacowań w tym zakresie.

[REDACTED]

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji. Wnioskodawca wskazał, iż:

- główna walidacja wewnętrzna została przeprowadzona przez autorów modelu globalnego, natomiast po dostosowaniu modelu do warunków polskich sprawdzono kod źródłowy oraz wykorzystane formuły obliczeniowe, a także przeanalizowano wyniki symulacji oraz testowano scenariusze skrajnych wartości parametrów. Wnioskodawca zadeklarował, iż „walidacja wewnętrzna nie wykazała żadnych błędów w modelu”;
- w ramach walidacji konwergencji po krótko omówiono założenia i wyniki analizy wnioskodawcy z odnalezionymi w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego analizami ekonomicznymi. Szczegóły przedstawiono w rozdz. 14.4.3. w AE wnioskodawcy, natomiast opis odnalezionych analiz (łącznie 29 publikacji) znajduje się w rozdz. 14.1.2. w AE wnioskodawcy.

Wnioskodawca wskazał, że ze względu na brak badań obserwacyjnych, których wyniki mogłyby zostać porównane z wynikami analizy wnioskodawcy, nie było możliwości przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. Jednakże, wnioskodawca nie wskazał, czy przeprowadzono systematyczne testowanie modelu oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. W związku z brakiem raportu z walidacji wewnętrznej, analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali rozbieżności między wynikami dla populacji łącznej (tj. populacji, dla której NIR jest dostępny w ramach refundacji aptecznej oraz populacji, dla której NIR jest dostępny w ramach programu lekowego) zaprezentowanymi w analizie ekonomicznej wnioskodawcy a wynikami generowanymi w modelu elektronicznym wnioskodawcy. W związku z tym, nie wiadomo, które wyniki należy uznać za ostateczne.

5.3.2. Obliczenia własne Agencji

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 33. Wyniki obliczeń własnych Agencji – CCA: populacja urodzona w sezonie zakażeń RSV, NIR vs szczepionka Abrysvo

Parametr	Perspektywa NFZ		
	NIR	szczepionka Abrysvo	
		Wyniki analizy podstawowej	Wyniki obliczeń własnych Agencji
Koszty profilaktyki zakażeń RSV [zł]			
Koszty hospitalizacji [zł]			
Koszty pobytu na OAiIT [zł]			
Koszty pobytu na OAiIT z wentylacją mechaniczną [zł]			
Koszty powikłań długoterminowych [zł]			
Całkowite koszty [zł]			

6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wnioskodawca równolegle złożył wniosek o objęcie refundacją leku Beyfortus w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu:

- „zapobieganie chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u noworodków i niemowląt urodzonych poza sezonem występowania zakażeń RSV (zdefiniowanym w programie lekowym B.40), w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV”

Wniosek podlegał ocenie w AWA nr OTAP.4130.6.2026.

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ), która jest tożsama z perspektywą wspólną (NFZ + pacjent) z uwagi na wnioskowany bezpłatny dla pacjenta dostęp do ocenianej technologii lekowej w ramach programu lekowego.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto pięcioletni horyzont czasowy dla pięciu kolejnych sezonów zakażeń RSV – od 2026/2027 do 2030/2031.

Założono, że każdy sezon zakażeń RSV trwa od 1 września danego roku do 30 kwietnia roku następnego. W związku z tym przewidywane wydatki płatnika publicznego oszacowano dla kolejnych sezonów epidemicznych, a nie dla lat kalendarzowych.

Struktura modelu

W modelu Wnioskodawcy porównano koszty generowane przez dwa scenariusze:

- scenariusz istniejący:** zakładający utrzymanie aktualnego stanu, czyli braku finansowania profilaktyki RSV z wykorzystaniem nirsewimabu ze środków publicznych. W modelu Wnioskodawcy przyjęto założenie, że aktualnie w populacji docelowej, kwalifikującej się do bieżących kryteriów programu lekowego B.40 stosowany jest paliwizumab (w subpopulacji dzieci ze zwiększonym ryzykiem zachorowania, w której ma udziałów, a odpowiednio i 5% to brak profilaktyki RSV i Abrysvo). W subpopulacji niekwalifikującej się do leczenia paliwizumabem czyli w ogólnej populacji dzieci urodzonych w sezonie RSV – , a 5% dzieci otrzymuje immunizację matczyną poprzez szczepionkę Abrysvo.
- scenariusz nowy:** uwzględniający włączenie nirsewimabu do programu lekowego B.40. Założono, że nirsewimab przejmie W pozostałej, szerokiej populacji dzieci urodzonych w sezonie RSV, nirsewimab byłby stosowany u z nich, a nie będzie stosować profilaktyki RSV. Założono brak zmian udziałów Abrysvo.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową wskazaną we wniosku stanowią pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego B.40:

- populacyjna kohorta noworodków i niemowląt urodzonych w czasie trwania ich pierwszego sezonu zachorowań na RSV (data porodu pomiędzy 1 września a 30 kwietnia) oraz
- populacja dzieci w drugim w ich życiu sezonie zakażeń RSV, z grupy ryzyka ciężkiego przebiegu choroby, zdefiniowanego dla paliwizumabu w programie lekowym (tj. pacjenci z rozpoznąną mukowiscydozą, pacjenci kardiologiczni oraz pacjenci z rozpoznaniem rdzeniowym zanikiem mięśni, a także rozpoznąną dysplazją oskrzelowo-płucną).

Tabela 34. Treść uzgodnionego programu lekowego B.40.

1.2. Kryteria kwalifikacji do immunizacji nirsewimabem	1.1. Kryteria kwalifikacji do immunizacji paliwizumabem
1.2.1. Pierwszy sezon zakażeń RSV w życiu pacjenta 1) masa ciała ≥ 1 kg. 1.2.2. Drugi sezon zakażeń RSV w życiu pacjenta 2) brak ukończenia drugiego roku życia, 3) grupa pacjentów określona w pkt. 1.1.1. ppkt. 3), 1.1.2., 1.1.3., 1.1.4. za wyjątkiem kryterium wiekowego. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	1.1.1. Pacjenci neonatologiczni [...] 3) brak ukończenia drugiego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji oraz rozpoznanie dysplazji oskrzelowo-płucnej. 1.1.2. Pacjenci z rozpoznaną mukowiscydozą: 1) brak ukończenia pierwszego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji. 1.1.3 Pacjenci kardiologiczni: 2) brak ukończenia drugiego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji oraz rozpoznanie hemodynamicznie istotnej wady serca z: d) jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego, lub e) umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym, lub f) sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej utrzymującej się $<90\%$. 1.1.4. Pacjenci z rozpoznanym rdzeniowym zanikiem mięśni: 2) brak ukończenia drugiego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji.

Liczbę dzieci w populacji docelowej obliczono na podstawie prognoz urodzeń Głównego Urzędu Statystycznego (GUS), uwzględniając m.in. podział na miesiące urodzeń oraz wiek ciąży. Do oszacowań wykorzystano również dostępne dane epidemiologiczne o częstości występowania chorób współwystępujących.

Tabela 35. Całkowita populacja pacjentów w 1. i 2. sezonie występowania zakażeń RSV

Sezon	Podział populacji względem daty urodzenia	Prognoza urodzeń na podstawie danych GUS				
		Sezon 1 (2026/2027)	Sezon 2 (2027/2028)	Sezon 3 (2028/2029)	Sezon 4 (2029/2030)	Sezon 5 (2030/2031)
I sezon	Dzieci urodzone w sezonie zachorowań RSV (od 1 września do 30 kwietnia)					
	Dzieci urodzone poza sezonem zachorowań RSV (od 1 maja do 31 sierpnia)					
II sezon	-					

Udziały w rynku

Tabela 36. Oszacowane przez Wnioskodawcę udziały rynkowe

Podgrupy populacji docelowej		Scenariusz istniejący				Scenariusz nowy			
		NIR	PAL	Brak profilaktyki	Abrysvo	NIR	PAL	Brak profilaktyki	Abrysvo
Dzieci urodzone w sezonie zakażeń RSV									
Populacja spełniająca kryteria programu B.40					5%				5%
					5%				5%
					5%				5%

					5%				5%
					4%				4%
					5%				5%
					5%				5%
Ogólna populacja					5%				5%
					5%				5%

Tabela 37. Oszacowana przez Wnioskodawcę populacja docelowa uwzględniająca udziały rynkowe

Profilaktyka RSV	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	Sezon 1	Sezon 2	Sezon 3	Sezon 4	Sezon 5	Sezon 1	Sezon 2	Sezon 3	Sezon 4	Sezon 5
Beyfortus										
Synagis										
Brak profilaktyki										
Abrysvo										

Uwzględnione koszty

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty NIR;
- koszty PAL;
- koszty szczepionki Abrysvo;
- koszty podania leków;
- koszty leczenia następstw zakażeń RSV (hospitalizacje);
- koszty leczenia powikłań długookresowych RSV (astma, świst wydechowy).

W wariantcie uwzględniającym perspektywę społeczną (wyniki znajdują się w BIA Wnioskodawcy) rozważono ponadto koszty utraconej produktywności rodziców lub opiekunów dzieci związane z wizytami lekarskimi oraz hospitalizacjami spowodowanymi chorobą wywołaną przez RSV.

Tabela 38. Przyjęte w modelu ceny preparatów do profilaktyki RSV stosowane w populacji docelowej

Produkt leczniczy	Cena zbytu netto	Urzędowa cena zbytu	Cena hurtowa brutto	Cena detaliczna	Wysokość limitu finansowania	Poziom odpłatności	Dopłata pacjenta	Koszt NFZ
Technologia wnioskowana								
Beyfortus (nirsewimab), 50 mg								
Beyfortus (nirsewimabu), 100 mg								
Technologie alternatywne (ceny zgodne z Obwieszczeniem MZ z dn. 17 czerwca 2026 r.)								
Synagis (paliwizumab), 50 mg	1 468,25 zł	1 585,71 zł	1 680,86 zł	-	1 680,86 zł	Bezpłatnie w ramach programu lekowego B.40	0 zł	1 680,86 zł
Synagis (paliwizumab), 100 mg	2 936,50 zł	3 171,42 zł	3 361,71 zł	-	3 361,71 zł		0 zł	3 361,71 zł
Abrysvo (RSVpreF)	685,00 zł	739,80 zł	784,19 zł	817,72 zł	817,72 zł	Bezpłatnie dla kobiet w ciąży*	0 zł	817,72 zł

* Szczepionka Abrysvo została wpisana na listę leków przysługujących świadczeniobiorcom, o których mowa w art. 43b ust. 1 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych i jest bezpłatna dla kobiet w okresie ciąży.

Tabela 39. Koszt immunizacji 1 pacjenta z perspektywy NFZ*

Produkt leczniczy	Średni koszt profilaktyki RSV u 1 pacjenta	
	Koszt leku	Koszt podania
Beyfortus (nirsewimab), 50 mg	[REDACTED] (jedorazowe podanie)	0 zł (podanie w ramach podstawowej opieki zdrowotnej, podczas wizyty, w ramach której podawane są szczepionki obowiązkowe w Programie Szczepień Ochronnych, przed rozpoczęciem sezonu zakażeń)
Beyfortus nirsewimab), 100 mg		
Synagis (paliwizumab), 50 mg	13 582,95 zł (5 podań) **	295,22 zł (podanie w ramach programu lekowego)
Synagis (paliwizumab), 100 mg		
Abrysvo (RSVpreF)	817,72 zł *** (jedorazowe podanie)	33,37 zł (podanie w ramach podstawowej opieki zdrowotnej)

* Obliczenia własne AOTMiT na podstawie modelu Wnioskodawcy.

** Zgodnie z ChPL Synagis, „zalecana dawka paliwizumabu wynosi 15 mg/kg mc., podawane raz w miesiącu w okresach spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV. [...] Większość doświadczeń dotyczących stosowania paliwizumabu, łącznie z głównymi badaniami klinicznymi III fazy, uzyskano podając produkt leczniczy 5 razy podczas jednego sezonu.” Do obliczeń przyjęto średnią cenę za 1 mg paliwizumabu na poziomie 33,62 zł [REDACTED]

*** [REDACTED]

Tabela 40. Koszty leczenia następstw zakażenia RSV przyjęte w modelu Wnioskodawcy

Świadczenie	Perspektywa NFZ
Koszt hospitalizacji na oddziale	[REDACTED]
Koszt hospitalizacji na oddziale + OAiT	[REDACTED]
Koszt hospitalizacji na oddziale + OAiT + MIV	[REDACTED]
Koszt leczenia astmy (roczny): 0 rok	[REDACTED]
Koszt leczenia astmy (roczny): 1 - 2 lata	[REDACTED]
Koszt leczenia astmy (roczny): 3 - 4 lata	[REDACTED]
Koszt leczenia świstu wydechowego (roczny): 0 lat	[REDACTED]
Koszt leczenia świstu wydechowego (roczny): 1 - 2 lata	[REDACTED]
Koszt leczenia świstu wydechowego (roczny): 3 - 4 lata	[REDACTED]

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet

6.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	Sezon 1 (2026/2027)	Sezon 2 (2027/2028)	Sezon 3 (2028/2029)	Sezon 4 (2029/2030)	Sezon 5 (2030/2031)
Dzieci urodzone w sezonie zakażeń RSV					
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku*	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana**	0				
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym***	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

* Wszystkie dzieci urodzone pomiędzy 1 września a 30 kwietnia każdego roku, tj. w trakcie sezonu zachorowań, a także dzieci w drugim sezonie zachorowań spełniające kryteria leczenia nirsewimabem w programie lekowym B.40. Dzieci z tych subpopulacji populacji mają

możliwość otrzymania profilaktyki RSV za pomocą nirsewimabu, paliwizumabu (przy spełnieniu kryteriów kwalifikacji do programu lekowego B.40), matczynej immunizacji za pomocą szczepionki Abrysvo albo brak profilaktyki.

** Wnioskowana technologia aktualnie nie jest refundowana.

*** Dzieci urodzone pomiędzy 1 września a 30 kwietnia każdego roku, które otrzymają nirsewimab.

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy (wariant podstawowy)

Kategoria	Perspektywa NFZ				
	Sezon 1 (2026/2027)	Sezon 2 (2027/2028)	Sezon 3 (2028/2029)	Sezon 4 (2029/2030)	Sezon 5 (2030/2031)
Scenariusz istniejący [mln PLN]					
Koszt leków, w tym:	33,39	53,46	52,05	50,77	49,58
NIR	0,00	0,00	0,00	0,00	0,00
PAL	27,10	47,35	46,09	44,96	43,90
Abrysvo	6,29	6,11	5,96	5,81	5,68
Koszt kwalifikacji i podania	3,48	4,48	4,37	4,26	4,16
Koszt hospitalizacji z powodu zakażenia dolnych dróg oddechowych spowodowanych RSV					
Koszt leczenia powikłań długoterminowych					
Wydatki całkowite					
Scenariusz nowy [mln PLN]					
Koszt leków, w tym:					
NIR					
PAL					
Abrysvo					
Koszt kwalifikacji i podania					
Koszt hospitalizacji z powodu zakażenia dolnych dróg oddechowych spowodowanych RSV					
Koszt leczenia powikłań długoterminowych					
Wydatki całkowite					
Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [mln PLN]					
Koszt leków, w tym:					
NIR					
PAL					
Abrysvo					
Koszt kwalifikacji i podania					
Koszt hospitalizacji z powodu zakażenia dolnych dróg oddechowych spowodowanych RSV					
Koszt leczenia powikłań długoterminowych					
Wydatki całkowite	+64,62	+66,37	+60,62	+58,99	+57,45

Oszacowania Wnioskodawcy wykazały, że podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu nirsewimabu (produktu leczniczego Beyfortus) w profilaktyce RSV będzie związane z dodatkowymi wydatkami z perspektywy płatnika publicznego, które wyniosą od **64,62 mln PLN** w drugim do **57,45 mln PLN** w piątym roku (sezonie) analizy.

6.2.2. Wyniki analiz wrażliwości

Przedstawione przez Wnioskodawcę warianty analizy wrażliwości nie spowodowały zmiany wnioskowania względem analizy podstawowej – finansowanie wnioskowanej technologii ze środków publicznych wiąże się z dodatkowymi wydatkami z perspektywy płatnika.

Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy

Parametr	Sezon 1 (2026/2027)	Sezon 2 (2027/2028)	Sezon 3 (2028/2029)	Sezon 4 (2029/2030)	Sezon 5 (2030/2031)
	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [mln PLN]				
Perspektywa NFZ					
Analiza podstawowa					
Prognozowana liczba urodzeń – wariant minimalny					
Prognozowana liczba urodzeń – wariant maksymalny					
Niższe docelowe rozpowszechnienie NIR					
Wyższe docelowe rozpowszechnienie NIR					
Niższe ryzyko hospitalizacji i opieki ambulatoryjnej					
Niższa skuteczność profilaktyki					
Wyższa skuteczność profilaktyki					

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 44. 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?	?	Agencja zwraca uwagę, że kryteria kwalifikacji do leczenia nirsewimabem w programie lekowym B.40 obejmują dwie zasadniczo odmienne populacje pacjentów: • noworodki i niemowlęta w pierwszym dla nich sezonie zakażeń RSV, urodzone w okresie od 1 września do 30 kwietnia, • dzieci w drugim dla nich sezonie RSV, należące do grup zwiększonego ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia, m.in. z mukowiscydozą, hemodynamicznie istotną wadą serca lub rdzeniowym zanikiem mięśni. Pierwsza z wymienionych populacji ma charakter kohorty populacyjnej i nie odzwierciedla klasycznego podejścia do kwalifikacji w programach lekowych, opartego na identyfikacji pacjentów o podwyższonym ryzyku zdrowotnym. W praktyce o objęciu terapią decyduje przede wszystkim moment urodzenia dziecka względem sezonu RSV, przy minimalnych kryteriach klinicznych kwalifikacji (masa ciała ≥ 1 kg). Natomiast druga populacja jest precyzyjnie zdefiniowana klinicznie i odpowiada grupie pacjentów o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu zakażenia RSV, zbliżonej do populacji kwalifikowanej obecnie do profilaktyki paliwizumabem. Tak znaczna heterogeniczność populacji objętych jednym programem lekowym utrudnia ocenę zasadności przyjętego modelu finansowania, a także interpretację przedstawionych wyników kosztowych. Z tego względu zasadne wydaje się odrębne przedstawienie wyników dla pacjentów spełniających kryteria kwalifikacji analogiczne do populacji objętej profilaktyką paliwizumabem. Pozwalałoby to na ocenę czy skuteczność, bezpieczeństwo oraz konsekwencje finansowe stosowania nirsewimabu różnią się pomiędzy populacją wysokiego ryzyka a szeroką populacją dzieci objętych profilaktyką, a także ułatwiłoby ocenę rzeczywistej wartości dodanej nirsewimabu względem obecnie finansowanych technologii. Na uwagę zasługuje fakt, że również PBAC wskazał na potrzebę odrębnego przedstawienia danych dla populacji dzieci z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia RSV od szerokiej populacji niemowląt objętych immunizacją. Biorąc powyższe pod uwagę, Agencja przeprowadziła obliczenia własne, w których wyodrębniono w modelu wnioskodawcy wyniki wpływu na budżet odpowiadające pacjentom w grupie zwiększonego ryzyka, kwalifikującym się do leczenia paliwizumabem (zarówno w I jak i w II sezonie).
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Wnioskodawca przedstawił wyniki w 5-letnim horyzoncie czasowym
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?	?	W modelu koszt hospitalizacji na oddziale oszacowano na [REDAKTOWANO] podczas gdy w AWA dla produktu Abrysvo (OT.423.0.3.2024) przyjęto koszt hospitalizacji z powodu zakażenia RSV wynoszący [REDAKTOWANO]. Ze względu na znaczną rozbieżność między tymi wartościami w obliczeniach własnych Agencji zastosowano alternatywny koszt hospitalizacji na podstawie AWA Abrysvo. Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej, jednakże nie przedstawił uzasadnienia tej decyzji.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	[REDAKTOWANO]
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	?	Jako komparatory w analizie klinicznej i ekonomicznej przyjęto paliwizumab, szczepionkę Abrysvo oraz brak profilaktyki. Ograniczeniem analizy jest pominięcie faktu, że u części dzieci z grup wysokiego ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia RSV możliwe jest zastosowanie nirsewimabu pomimo wcześniejszego szczepienia matki preparatem RSVpreF. Wnioskodawca nie omówił wpływu takich sytuacji na populację docelową ani konsekwencji wynikających z potencjalnego finansowania dwóch refundowanych interwencji profilaktycznych ukierunkowanych na ochronę tego samego pacjenta. W rezultacie nie jest jasne, czy oszacowania budżetowe uwzględniają możliwość nakładania się obu strategii profilaktycznych.

		Wnioskodawca przyjął w modelu odsetki hospitalizacji z powodu RSV-zależnych zakażeń dolnych dróg oddechowych na podstawie innych źródeł niż badania włączone do głównej analizy klinicznej, mimo że częstość hospitalizacji stanowiła jeden z ocenianych w nich punktów końcowych. Odsetki hospitalizacji w modelu wynosiły [] w populacji bez profilaktyki i [] w populacji poddanej immunizacji, podczas gdy w badaniu HARMONIE (porównującym NIR vs brak profilaktyki) – hospitalizacja z powodu RSV-zależnego zakażenia dolnych dróg oddechowych wystąpiła tylko u 12 (0,3%) z 4038 niemowląt w grupie nirsewimabu, tj. oraz u 68 (1,7%) z 4 019 niemowląt w grupie bez profilaktyki. Przyjęte odsetki hospitalizacji mają w modelu istotne znaczenie dla wyników analizy wpływu na budżet, ponieważ liczba unikniętych hospitalizacji bezpośrednio wpływa na wysokość oszczędności dla NFZ. Dodatkową niepewność wprowadza uwzględnienie oszczędności związanych ze zdarzeniami, dla których nie przedstawiono bezpośrednich dowodów na skuteczność nirsewimabu. Dotyczy to w szczególności długoterminowych następstw zakażenia RSV takich jak astma czy świst wydechowy. Nie jest zatem możliwe jednoznaczne przypisanie zakładanej redukcji tych zdarzeń zastosowaniu nirsewimabu, a w konsekwencji – wykazane w tych kategoriach wielomilionowe oszczędności mogą być przeszacowane i nie powinny stanowić podstawy decyzji refundacyjnej, bez odpowiedniego potwierdzenia w danych klinicznych. W związku z powyższym Agencja przedstawiła alternatywny maksymalny wariant wyników analizy na budżet, w którym uwzględniono wyłącznie zdarzenia zdrowotne o potwierdzonym związku z zakażeniem RSV (przyjęto parametry z badania HARMONIE dla hospitalizacji z powodu RSV-zależnych zakażeń dolnych dróg oddechowych).
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi NFZ?	TAK	Brak uwag.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Brak uwag.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości dla wybranych parametrów modelu. Parametry o istotnym wpływie na wyniki analizy podstawowej przedstawiono w rozdziale 6.2.2. <i>Wyniki analizy wrażliwości.</i>

6.3.1. Ocena analizy wpływu na budżet

Analizę wpływu na budżet zweryfikowano poprzez ocenę systemowej zasadności przyjętych założeń oraz weryfikację struktury i obliczeń modelu dostarczonego przez wnioskodawcę. Szczegółowe uwagi i wątpliwości w przedmiotowym zakresie przedstawiono w tabeli powyżej. Pozostałe elementy struktury modelu i założeń Wnioskodawcy należy uznać za prawidłowe.

Podsumowując, główne źródła niepewności wyników analizy wpływu na budżet dotyczą źródłowych danych przyjętych parametrów skuteczności klinicznej i heterogeniczności populacji docelowej.

Ponadto, Agencja identyfikuje ograniczenia na poziomie systemowym, związane potencjalnym wdrożeniem technologii wnioskowanej do systemu ochrony zdrowia:

1. Proponowany podział populacji skutkuje finansowaniem tej samej substancji czynnej w ramach dwóch odrębnych kategorii refundacyjnych. Zgodnie z definicją programu lekowego zawartą w ustawie o refundacji, substancja czynna stosowana w określonym wskazaniu i populacji nie powinna stanowić składowej kosztowej innych świadczeń gwarantowanych. Tymczasem w analizowanym przypadku nirsewimab miałby być finansowany zarówno w ramach programu lekowego, jak i refundacji aptecznej, a rozróżnienie pomiędzy populacjami opiera się głównie na momencie urodzenia dziecka względem sezonu RSV.
2. Wnioskodawca nie przedstawił szczegółowej analizy wykonalności organizacyjnej proponowanego modelu finansowania. Nie wykazano, czy infrastruktura programu lekowego byłaby zdolna do objęcia profilaktyką całej populacji noworodków i niemowląt kwalifikujących się do immunizacji nirsewimabem, ani jakie byłyby konsekwencje organizacyjne i logistyczne realizacji takiego świadczenia. W szczególności nie przedstawiono informacji dotyczących liczby potencjalnych ośrodków realizujących program, ich rozmieszczenia

geograficznego, zdolności do kwalifikacji i podawania produktu oraz zapewnienia równomiernego dostępu pacjentów na terenie kraju.

3. Proponowany model finansowania może rodzić wątpliwości z punktu widzenia równości dostępu do świadczeń finansowanych ze środków publicznych. W ramach pierwszego sezonu RSV część dzieci uzyskiwałaby dostęp do nirsewimabu w ramach programu lekowego, natomiast pozostała część w ramach refundacji aptecznej z częściową odpłatnością, mimo, że celem klinicznym interwencji pozostaje profilaktyka RSV w tej samej populacji wiekowej. Oznacza to, że zakres współfinansowania przez pacjenta byłby determinowany przede wszystkim momentem urodzenia dziecka, a nie jego potrzebą zdrowotną lub poziomem ryzyka klinicznego.

6.3.2. Obliczenia własne Agencji

W ramach obliczeń własnych Agencji oszacowano alternatywne, maksymalne wyniki analizy wpływu na budżet, modyfikując w modelu wnioskodawcy następujące parametry:

- uwzględnienie w modelu wyłącznie kategorii zdrowotnych o potwierdzonym związku z zakażeniem RSV w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy:
 - przyjęto odsetki hospitalizacji z powodu RSV z badania HARMONIE: 1,7% dla braku profilaktyki i 0,3% dla profilaktyki RSV);
- alternatywny koszt hospitalizacji z powodu RSV przyjęty na podstawie AWA Abrysvo:
 - przyjęto wartość [] zamiast oszacowanej przez Wnioskodawcę wartości []

Powyższe parametry zastosowano zarówno w ogólnej populacji docelowej, zgodnej z wnioskowanym wskazaniem, jak i w wyodrębnionej przez AOTMiT populacji pacjentów kwalifikujących się do profilaktyki paliwizumabem.

Wyniki dla ogólnej populacji, zgodnej ze wskazaniem we wniosku

Tabela 45. Wydatki inkrementalne BIA: obliczenia własne Agencji

Parametr	Sezon 1 (2026/2027)	Sezon 2 (2027/2028)	Sezon 3 (2028/2029)	Sezon 4 (2029/2030)	Sezon 5 (2030/2031)
	Wydatki (+) / oszczędności (-) inkrementalne [mln PLN]				
Analiza podstawowa	+64,62	+66,37	+60,62	+58,99	+57,45
Wyniki alternatywne AOTMiT	[]	[]	[]	[]	[]

Wyniki dla wyodrębnionej populacji, kwalifikującej się do leczenia paliwizumabem

Tabela 46. Liczebność wyodrębnionej subpopulacji kwalifikującej się do leczenia paliwizumabem

Profilaktyka RSV	Scenariusz istniejący					Scenariusz nowy				
	Sezon 1	Sezon 2	Sezon 3	Sezon 4	Sezon 5	Sezon 1	Sezon 2	Sezon 3	Sezon 4	Sezon 5
	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Beyfortus	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Synagis	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Brak profilaktyki	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]
Abrysvo	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]	[]

Populacja kwalifikująca się do paliwizumabu stanowi około [] populacji docelowej, oszacowanej przez Wnioskodawcę (tj. populacji dzieci urodzonych w sezonie zachorowań na RSV) w każdym roku.

Tabela 47. Wydatki inkrementalne BIA: obliczenia własne Agencji

Wyniki obliczeń własnych Agencji dla wyodrębnionej populacji wykazują dla płatnika publicznego.

7. Uwagi do zapisu programu lekowego

Wnioskodawca zaproponował objęcie nirsewimabu finansowaniem w ramach istniejącego programu lekowego B.40 „Profilaktyka zakażeń wirusem RS”, w którym obecnie finansowany jest paliwizumab (produkt leczniczy Synagis) stosowany w biernej immunoprofilaktyce zakażeń RSV.

Agencja zwraca uwagę, że kryteria kwalifikacji do leczenia nirsewimabem obejmują dwie zasadniczo odmienne populacje pacjentów:

- I. noworodki i niemowlęta w pierwszym dla nich sezonie zakażeń RSV, urodzone w okresie od 1 września do 30 kwietnia,
- II. dzieci w drugim dla nich sezonie RSV, należące do grup zwiększonego ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia, m.in. z dysplazją oskrzelowo-płucną, z mukowiscydozą, hemodynamicznie istotną wadą serca lub rdzeniowym zanikiem mięśni.

Pierwsza z wymienionych powyżej populacji ma charakter kohorty populacyjnej i nie odzwierciedla klasycznego podejścia do kwalifikacji w programach lekowych, opartego na identyfikacji pacjentów o podwyższonym ryzyku zdrowotnym. O objęciu terapią decyduje przede wszystkim moment urodzenia dziecka względem sezonu RSV, przy minimalnych kryteriach klinicznych kwalifikacji (masa ciała ≥ 1 kg).

Natomiast druga populacja jest precyzyjniej zdefiniowana klinicznie i odpowiada grupie pacjentów o wysokim ryzyku ciężkiego przebiegu zakażenia RSV, zbliżonej do populacji kwalifikowanej obecnie do profilaktyki paliwizumabem.

Należy zwrócić uwagę, że kryteria kwalifikacji do stosowania nirsewimabu w 2. sezonie bezpośrednio odwołują do kryteriów kwalifikacji paliwizumabem:

Tabela 48. Kryteria kwalifikacji w uzgodnionym programie lekowym

Nirsewimab	Paliwizumab
Kryteria ogólne	
Kwalifikację do profilaktyki nirsewimabem przeprowadza lekarz prowadzący.	Kwalifikację do profilaktyki paliwizumabem w programie zatwierdza konsultant wojewódzki w dziedzinie neonatologii, kardiologii dziecięcej, neurologii dziecięcej lub pulmonologii dziecięcej w porozumieniu z odpowiednim konsultantem krajowym na podstawie dokumentacji z ośrodka
1.2. Kryteria kwalifikacji do immunizacji nirsewimabem	1.1. Kryteria kwalifikacji do immunizacji paliwizumabem
1.2.1. Pierwszy sezon zakażeń RSV w życiu pacjenta 1) masa ciała ≥ 1 kg. 1.2.2. Drugi sezon zakażeń RSV w życiu pacjenta 1) brak ukończenia drugiego roku życia, 2) grupa pacjentów określona w pkt. 1.1.1. ppkt. 3), 1.1.2., 1.1.3., 1.1.4. za wyjątkiem kryterium wiekowego. Powyższe kryteria kwalifikacji muszą być spełnione łącznie.	1.1.1. Pacjenci neonatologiczni [...] 3) brak ukończenia drugiego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji oraz rozpoznanie dysplazji oskrzelowo-płucnej. 1.1.2. Pacjenci z rozpoznaną mukowiscydozą: 1) brak ukończenia pierwszego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji. 1.1.3 Pacjenci kardiologiczni: 1) brak ukończenia drugiego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji oraz rozpoznanie hemodynamicznie istotnej wady serca z: a) jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego, lub b) umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym, lub c) sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej utrzymującej się $< 90\%$. 1.1.4. Pacjenci z rozpoznanym rdzeniowym zanikiem mięśni: 1) brak ukończenia drugiego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji.

Uwagi analityków Agencji do projektu programu lekowego B.40:

1. Zarówno paliwizumab, jak i nirsewimab są podawane w sezonie zakażeń RSV. Jednak w przypadku paliwizumabu kwalifikacja opiera się wyłącznie na kryteriach klinicznych, niezależnie od okresu urodzenia dziecka, natomiast dostęp do nirsewimabu został dodatkowo ograniczony do pacjentów urodzonych w trakcie sezonu RSV. W konsekwencji o możliwości zastosowania nirsewimabu decyduje nie tylko spełnienie kryteriów medycznych, ale również data urodzenia pacjenta.
2. Charakterystyka profilaktyki nirsewimabem odbiega od standardowego modelu programu lekowego, który zwykle dotyczy wąskich populacji pacjentów objętych specjalistycznym nadzorem. W przypadku nirsewimabu interwencja ma charakter powszechny, jednorazowy i nie wymaga dalszego monitorowania pacjenta po podaniu.
3. Zgodnie z zapisami programu, immunizacja nirsewimabem nie wymaga wizyt monitorujących ani nadzoru Konsultanta Krajowego lub Wojewódzkiego. Jednocześnie realizacja programu obejmuje prowadzenie dokumentacji medycznej, raportowanie danych do systemu monitorowania programów lekowych oraz sprawozdawczość do NFZ. Przy objęciu programem niemal całej kohorty dzieci w pierwszym sezonie RSV może to generować istotne obciążenie organizacyjne.
4. Wnioskodawca nie przedstawił uzasadnienia dla różnic w sposobie kwalifikacji do programu lekowego między nirsewimabem a paliwizumabem, szczególnie w populacji dzieci z wysokim ryzykiem ciężkiego zakażenia RSV (tj. u pacjentów neonatologicznych, pacjentów z rozpoznaną mukowiscydozą do 1 roku życia, pacjentów kardiologicznych do 2 roku życia oraz pacjentów z rozpoznanym rdzeniowym zanikiem mięśni do 2 roku życia). Zgodnie z proponowanymi zapisami w programie lekowym, kwalifikację do profilaktyki paliwizumabem w programie zatwierdza konsultant wojewódzki w porozumieniu z odpowiednim konsultantem krajowym, natomiast kwalifikację do profilaktyki nirsewimabem przeprowadza wyłącznie lekarz prowadzący.
5. Należy zwrócić uwagę, iż zgodnie z proponowanymi zapisami kryteriów kwalifikacji – część ogólna i część szczegółowa dotycząca nirsewimabu – do immunizacji nirsewimabem w drugim sezonie życia dziecka będą włączani wyłącznie pacjenci z dodatkowymi ryzykami (tj. u pacjentów: neonatologicznych z dysplazją oskrzelowo-płucną, z rozpoznaną mukowiscydozą, kardiologicznych oraz pacjentów z rozpoznanym rdzeniowym zanikiem mięśni), którzy urodzili się podczas poprzedniego sezonu zakażeń RSV. Należy podkreślić, iż pacjenci z ww. obciążeniami, ale urodzeni poza sezonem zakażeń RSV nie mogą zostać włączeni do wnioskowanego programu lekowego B.40, poza tym nie będą mogli otrzymać nirsewimabu w ramach refundacji aptecznej (jednocześnie procedowany wniosek refundacyjny zakłada stosowanie nirsewimabu w ramach refundacji aptecznej wyłącznie u dzieci urodzonych poza sezonem zakażeń RSV w pierwszym sezonie w ich życiu). Takie zapisy proponowanego programu lekowego mogą wpływać na nierówny dostęp do immunizacji nirsewimabem.
6. Dodatkowo, zdaniem analityków – w oparciu o wytyczne kliniczne – warto w kryteriach włączenia/wykluczenia dodać zapis o weryfikacji wcześniejszego szczepienia matki preparatem Abrysvo.
7. Należy zwrócić uwagę, że dzieci urodzone pod koniec sezonu zakażeń RSV mogą nie mieć możliwości otrzymania nirsewimabu w ramach programu bezpośrednio po urodzeniu, pomimo spełniania kryteriów kwalifikacji. Może to prowadzić do trudności organizacyjnych związanych z zapewnieniem terminowej immunizacji.
8. Realizacja programu w praktyce będzie uzależniona od dostępności ośrodków posiadających umowę z NFZ na prowadzenie programu lekowego. W przypadku ograniczonej liczby realizatorów może to wpływać na dostępność świadczenia dla noworodków wymagających podania nirsewimabu bezpośrednio po urodzeniu. Aby zapewnić skuteczną realizację programu, konieczne byłoby objęcie siecią realizatorów znacznej liczby oddziałów położniczych i neonatologicznych. W przeciwnym razie osiągnięcie założenia podawania nirsewimabu bezpośrednio po urodzeniu może być utrudnione.
9. W wytycznych PTW 2025 zaleca się podanie nirsewimabu dzieciom urodzonym od września do kwietnia jak najszybciej po wypisaniu dziecka z oddziału noworodkowego, w poradni podstawowej opieki zdrowotnej (POZ) lub w innym punkcie szczepień realizującym taką profilaktykę.
10. Zalecenia PTP 2024 opisują sezon RSV w Polsce na czas od października do marca, program lekowy wskazuje na sezon od 1 września do 30 kwietnia. Wg wytycznych PTW 2025 zalecają profilaktykę RSV „zakażenia RSV w Polsce występują głównie w okresie od grudnia do kwietnia, jednak od czasu wprowadzenia działań zapobiegawczych związanych z pandemią COVID-19 sezonowość ta nie jest już tak przewidywalna”. Założenie wnioskodawcy nt. sezonu RSV w Polsce zgadza się z wytycznymi PTW 2025, ale już nie z PTP 2024 i na podstawie danych z różnych publikacji można zakwestionować węższy zakres i wnioskować o rozszerzenie. W opinii ECDC napisano, że po pandemii „W sezonie 2024/2025 nadal występowały znaczne różnice między poszczególnymi krajami w zakresie czasu trwania epidemii, przy czym początek i szczyt występowały z ogólnym gradientem zachód–wschód, a sezon był raczej przedłużony”. Wytyczne zawierają informację, iż „od czasu wprowadzenia działań zapobiegawczych związanych z pandemią COVID-19 sezonowość ta nie jest już tak przewidywalna na co zwrócono uwagę zarówno w pracy Borszewskiej-Kornackiej i wsp., jak i publikacji Mazeli i wsp.”.

11. Populacja opisana w programie jest niespójna, wymagając doprecyzowania w kwestii kryteriów włączenia oraz terminologii (noworodek, niemowlę, dziecko). Zawarty w programie opis: „Uodpornienie bierne noworodków przeciw zakażeniom wirusem RS przeprowadza się od 1. doby życia. Program obejmuje dzieci urodzone w trakcie trwania sezonu zakażeń wirusem RS, trwającym od 1 września do 30 kwietnia” jest niespójny z punktem 2.2 programu włączającym inną populację: „Pacjenci w drugim dla nich sezonie występowania zakażeń RSV”. Zapisy te są także niespójne z punktem 3: „lek [nirsewimab] podawany jest jednorazowo niemowlętom urodzonym podczas sezonu występowania zakażeń wirusem RS (od 1 września do 30 kwietnia)”.
12. Dodatkowe wątpliwości systemowe budzi fakt, że proponowany podział populacji skutkuje finansowaniem tej samej substancji czynnej w ramach dwóch odrębnych kategorii refundacyjnych. Zgodnie z definicją programu lekowego zawartą w ustawie o refundacji, substancja czynna stosowana w określonym wskazaniu i populacji nie powinna stanowić składowej kosztowej innych świadczeń gwarantowanych. Tymczasem w analizowanym przypadku nirsewimab miałby być finansowany zarówno w ramach programu lekowego, jak i refundacji aptecznej, a rozróżnienie pomiędzy populacjami opiera się głównie na momencie urodzenia dziecka względem sezonu RSV.
13. Wnioskodawca nie przedstawił szczegółowej analizy wykonalności organizacyjnej proponowanego modelu finansowania. Nie wykazano, czy infrastruktura programu lekowego byłaby zdolna do objęcia profilaktyką całej populacji noworodków i niemowląt kwalifikujących się do immunizacji nirsewimabem, ani jakie byłyby konsekwencje organizacyjne i logistyczne realizacji takiego świadczenia. W szczególności nie przedstawiono informacji dotyczących liczby potencjalnych ośrodków realizujących program, ich rozmieszczenia geograficznego, zdolności do kwalifikacji i podawania produktu oraz zapewnienia równomiernego dostępu pacjentów na terenie kraju.

Uwagi eksperta do proponowanego programu lekowego

W tabeli poniżej przedstawiono uwagi do projektowanego programu lekowego B.40, zgłoszone przez prof. Ewę Helwich, Konsultant Krajową w dziedzinie neonatologii, ankietowaną na potrzeby prac nad niniejszą AWA.

Tabela 49. Uwagi do programu lekowego zgłoszone przez Konsultant Krajową

Część programu	Uwagi
Kryteria kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	„Dobry stan ogólny, przed wypisem z oddziału w przypadku noworodków urodzonych o czasie lub stan stabilny w czasie pobytu w szpitalu w przypadku noworodków urodzonych przedwcześnie”
Szczegółowe kryteria kwalifikacji do leczenia	Nie zgłoszono
Określenie czasu leczenia pacjenta w programie	„Jedno podanie przeciwciał monoklonalnych po urodzeniu lub przed początkiem sezonu zwiększonej zachorowalności na RSV (w zależności od daty urodzenia) w pierwszym roku życia i ponowna (druga) dawka w drugim roku życia dla subpopulacji zwiększonego ryzyka ciężkiego zachorowania”
Kryteria wyłączenia pacjenta z udziału w programie	„Wady letalne”
Dawkowanie leków w programie	• „Niemowlęta w pierwszym sezonie zakażeń RSV: Zalecana dawka to pojedyncza dawka 50 mg dla niemowląt o masie ciała < 5 kg oraz 100 mg dla niemowląt o masie ciała ≥ 5 kg, podawane domięśniowo. • Dzieci w drugim sezonie zakażeń RSV: Zalecana dawka to pojedyncza dawka 200 mg, podawana w dwóch wstrzyknięciach domięśniowych (2 x 100 mg)”
Badania przy kwalifikacji pacjenta do leczenia w programie	„Przedmiotowe i podmiotowe badanie lekarskie”

8. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania produktu Beyfortus (nirsewimab) we wskazaniu: zapobieganie chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy u noworodków i niemowląt urodzonych poza sezonem występowania zakażeń RSV, w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

- Anglia – <http://www.nice.org.uk/>;
- Kanada – <http://www.cadth.ca/>;
- Francja – <http://www.has-sante.fr/>;
- Niemcy – <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 08.07.2026 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego nirsewimab. W wyniku wyszukiwania odnaleziono trzy rekomendacje refundacyjne: kanadyjską (CDA-AMC 2025), francuską (HAS 2025) oraz niemiecką (G-BA 2025). Rekomendacje pozytywne, HAS i CDA-AMC, potwierdzają skuteczność nirsewimabu w zapobieganiu RSV u niemowląt, zwłaszcza w porównaniu z brakiem profilaktyki. Podkreślają jednak brak wystarczających dowodów do oceny nirsewimabu względem paliwizumabu (w populacji niemowląt z czynnikami ryzyka). W uchwałach G-BA dotyczących profilaktyki RSV z użyciem nirsewimabu nie wykazano dodatkowej korzyści w populacjach dzieci kwalifikujących się do profilaktyki wtórnej: zarówno u noworodków, niemowląt i małych dzieci podczas pierwszego sezonu RSV (niezależnie od tego, czy kwalifikowały się do stosowania paliwizumabu), jak i u dzieci w wieku do 24 miesięcy podczas drugiego sezonu RSV. Natomiast w populacji noworodków i niemowląt podczas pierwszego sezonu RSV, którzy nie są objęci wytycznymi dotyczącymi stosowania przeciwciał przeciw RSV, G BA uznało, że nirsewimab zapewnia znaczną dodatkową korzyść w porównaniu z bierną obserwacją.

Szczegóły przedstawia tabela poniżej.

Tabela 50. Rekomendacje refundacyjne dla produktu Beyfortus (nirsewimab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
CDA-AMC 2023 (Kanada)	W celu zapobiegania chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u noworodków i niemowląt podczas ich pierwszego sezonu RSV oraz u dzieci do 24. miesiąca życia, które pozostają narażone na ciężki przebieg choroby w trakcie drugiego sezonu RSV.	Rekomendacja pozytywna (Implementation Advice) – ma charakter wdrożeniowy i nadający priorytety, nie refundacyjny czy kosztowy. Panel ekspertów CADTH uznał, że dostępne dane kliniczne: • wspierają stosowanie nirsewimabu w profilaktyce RSV u niemowląt w pierwszym sezonie RSV, • wykazują przewagę nirsewimabu nad placebo w zapobieganiu RSV LRTI, • uzasadniają wykorzystanie nirsewimabu w praktyce klinicznej. CADTH zaleca, aby w przypadku ograniczeń wdrożeniowych (np. dostępności produktu, budżetu, logistyki): • w pierwszej kolejności podawać nirsewimab niemowlętom najwyższego ryzyka, • stosować przedstawiony w dokumencie system wielopoziomowych grup ryzyka, • szczególnie uwzględniać: ○ wcześniaki, ○ dzieci z przewlekłą chorobą płuc, ○ dzieci z istotną wadą serca, ○ dzieci z niedoborami odporności, ○ niemowlęta mieszkające w odległych regionach z ograniczonym dostępem do opieki zdrowotnej. CADTH nie stwierdza przewagi ani równoważności względem paliwizumabu z powodu braku odpowiednich dowodów porównawczych.
HAS 2023 (Francja)	W profilaktyce zakażeń dolnych dróg oddechowych wywołanych przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u noworodków i niemowląt w trakcie ich pierwszego sezonu krążenia wirusa RSV	Rekomendacja pozytywna HAS ocenił nirsewimab osobno w dwóch grupach: <u>Populacja kwalifikująca się do SYNAGIS (paliwizumab)</u> • Korzyść kliniczna (SMR): niska (low). • Brak dodatkowej wartości klinicznej (CAV V / ASMR V) względem paliwizumabu. Głównym powodem jest brak dowodów, że nirsewimab jest skuteczniejszy lub co najmniej równie skuteczny jak paliwizumab. • Populacja objęta pozytywną opinią:

Organizacja, rok	Wskazanie	Rekomendacja
		○ Wcześnie urodzone ≤ 35 tygodnia ciąży i < 6 miesięcy życia na początku sezonu RSV; ○ dzieci < 2 lat wymagające leczenia dysplazji oskrzelowo-płucnej w ciągu ostatnich 6 miesięcy; ○ dzieci < 2 lat z hemodynamicznie istotną wadą serca. • Zalecany poziom refundacji: 15%. <u>Populacja niekwalifikująca się do SYNAGIS (palivizumab)</u> • Korzyść kliniczna (SMR): umiarkowana (moderate). Podkreślono zalety praktyczne: ○ pojedyncze podanie domięśniowe, ○ ochrona przez około 5 miesięcy dzięki długiemu okresowi półtrwania. • Niewielka dodatkowa wartość kliniczna (CAV IV / ASMR IV) w porównaniu z brakiem profilaktyki. • Zalecany poziom refundacji: 30%. Profil bezpieczeństwa nirsewimabu uznano za akceptowalny.
G-BA 2024/2025* (Niemcy)	Zapobieganie chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirus syncytialny oddechowy (RSV): - u noworodków, niemowląt i małych dzieci z wskazaniem do profilaktyki wtórnej w trakcie ich pierwszego sezonu RSV; - u dzieci w wieku do 24 miesięcy, u których wskazane jest stosowanie profilaktyki wtórnej podczas ich drugiego sezonu RSV; - u noworodków i niemowląt, którzy nie są uwzględnieni w wytycznych terapeutycznych dotyczących przeciwciał przeciw RSV, podczas ich pierwszego sezonu RSV	Rekomendacja pozytywna • Uchwała z 15.08.2024 r. Profilaktyka zachorowań u noworodków, niemowląt i małych dzieci z wskazaniem do profilaktyki wtórnej w trakcie ich pierwszego sezonu RSV. ○ Dzieci, u których wskazany jest paliwizumab: dodatkowa korzyść nie została udowodniona. ○ Dzieci, u których paliwizumab nie jest wskazany (terapia porównawcza: bierna obserwacja): dodatkowa korzyść nie została udowodniona (dane uznano za nieadekwatne względem ocenianego wskazania). • Uchwała z 20.02.2025 r. Profilaktyka zachorowań u dzieci w wieku do 24 miesięcy, u których wskazane jest stosowanie profilaktyki wtórnej podczas ich drugiego sezonu RSV. ○ Dzieci ≤ 24 miesięcy, u których wskazane jest stosowanie profilaktyki wtórnej podczas drugiego sezonu RSV: dodatkowa korzyść nie została udowodniona. • Uchwała z 21.08.2025 r. Profilaktyka zachorowań u noworodków i niemowląt, którzy nie są uwzględnieni w wytycznych terapeutycznych dotyczących przeciwciał przeciw RSV podczas ich pierwszego sezonu RSV. ○ Noworodki i niemowlęta w trakcie ich pierwszego sezonu RSV, które nie są objęte zaleceniami terapeutycznymi dotyczącymi przeciwciał RSV (terapia porównawcza: bierna obserwacja): znaczna dodatkowa korzyść. Oceniono, że nirsewimab przynosi znaczną dodatkową korzyść w zapobieganiu zakażeniom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez RSV u zdrowych noworodków i niemowląt w pierwszym roku życia podczas ich pierwszego sezonu RSV. Badania wykazały, że stosowanie nirsewimabu istotnie zmniejsza liczbę zakażeń RSV, w tym ciężkich zakażeń dolnych dróg oddechowych, w porównaniu z brakiem profilaktyki. Korzyść ta dotyczy dzieci bez szczególnych czynników ryzyka zdrowotnego, które nie kwalifikują się do innych programów profilaktyki przeciw RSV. Od 14 września 2024 roku wszystkie dzieci w pierwszym roku życia, niezależnie od indywidualnego profilu ryzyka, mają prawo do jednorazowego podawania nirsewimabu w celu profilaktyki RSV jako świadczenia ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego w ramach ustawowego ubezpieczenia zdrowotnego¹⁴.

ASMR – dodatkowa korzyść medyczna w porównaniu z dostępnymi alternatywami (Amélioration du Service Médical Rendu); CAV – anglojęzyczny odpowiednik ASMR (Comparator Added Value); CDA-AMC – Canadian Drug Agency (dawniej CADTH); G-BA – Gemeinsame Bundesausschuss; HAS – Haute Autorité de Santé, SMR – rzeczywista korzyść medyczna / wartość kliniczna leku (Service Médical Rendu)

* Korzystano z tłumaczenia maszynowego na język angielski.

¹⁴ Rozporządzenie o profilaktyce RSV <https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2024/278/VO.html>

9. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 51. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

• Beyfortus (nirsewimab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 50 mg, 1 amp. strzyk., GTIN: 05909991537791; • Beyfortus (nirsewimab), roztwór do wstrzykiwań w ampułko-strzykawce, 100 mg, 1 amp. strzyk., GTIN: 05909991537814					
Państwo	Czy jest dostępny w obrocie?	Czy jest refundowany?	Wskazania w jakich jest refundowany	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Belgia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Bułgaria	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Chorwacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Cypr	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Czechy	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Dania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Estonia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Finlandia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Francja	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Grecja	Tak	Nie	Nie dotyczy		
Hiszpania	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Holandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Irlandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Islandia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Liechtenstein	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Litwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Luksemburg	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Łotwa	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Malta	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Niemcy	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Norwegia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Portugalia	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Rumunia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowacja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Słowenia	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Szwajcaria	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		
Szwecja	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Węgry	Nie	Nie dotyczy	Nie dotyczy		
Włochy	Tak	Tak	Zgodnie z ChPL		

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produktu Beyfortus (nirsewimab) jest finansowany w 9 krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych).

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

10. Źródła

Dokumenty wnioskodawcy

Analiza Problemu Decyzyjnego	Instytut Arcana a CERTARA Company: Beyfortus (nirsevimab) w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV. Analiza problemu decyzyjnego. Kraków, styczeń 2026 r.; v 1.1.
Analiza Kliniczna	Instytut Arcana a CERTARA Company: Beyfortus (nirsevimab) w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV. Analiza efektywności klinicznej. Kraków, styczeń 2026 r.; v 1.1.
Analiza ekonomiczna	Instytut Arcana a CERTARA Company: Beyfortus (nirsevimab) w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV. Analiza ekonomiczna. Kraków, styczeń 2026 r. / czerwiec 2026 r.; v 1.2.
Analiza Wpływu na Budżet	Instytut Arcana a CERTARA Company: Beyfortus (nirsevimab) w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV. Analiza wpływu na system ochrony zdrowia. Kraków, styczeń 2026 r. / czerwiec 2026 r.; v 1.2.

Badania pierwotne i wtórne

Domachowski 2022 (MEDLEY)	Domachowski J, Madhi SA, Simões EAF, et al. Safety of Nirsevimab for RSV in Infants with Heart or Lung Disease or Prematurity. N Engl J Med. 2022 Mar 3;386(9):892-894. doi: 10.1056/NEJMc2112186. PMID: 35235733. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2112186?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed
Drysdale 2023 (HARMONIE)	Drysdale SB, Cathie K, Flamein F, et al. Nirsevimab for Prevention of Hospitalizations Due to RSV in Infants. N Engl J Med. 2023 Dec 28;389(26):2425-2435. doi: 10.1056/NEJMoa2309189. PMID: 38157500. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2309189?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed
Griffin 2020	Griffin MP, Yuan Y, Takas T, et al. Single-Dose Nirsevimab for Prevention of RSV in Preterm Infants. N Engl J Med. 2020 Jul 30;383(5):415-425. doi: 10.1056/NEJMoa1913556. Erratum in: N Engl J Med. 2020 Aug 13;383(7):698. doi: 10.1056/NEJMc200019. PMID: 32726528. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa1913556?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed
Hammit 2022 (MELODY)	Hammit LL, Dagan R, Yuan Y, et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Healthy Late-Preterm and Term Infants. N Engl J Med. 2022 Mar 3;386(9):837-846. doi: 10.1056/NEJMoa2110275. PMID: 35235726. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMoa2110275?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed
Muller 2023 (MELODY)	Muller WJ, Madhi SA, Seoane Nuñez B et al. Nirsevimab for Prevention of RSV in Term and Late-Preterm Infants. N Engl J Med. 2023 Apr 20;388(16):1533-1534. doi: 10.1056/NEJMc2214773. Epub 2023 Apr 5. PMID: 37018470. https://www.nejm.org/doi/10.1056/NEJMc2214773?url_ver=Z39.88-2003&rft_id=ori:rid:crossref.org&rft_dat=cr_pub%20%20pubmed
MUSIC (NCT04484935)	https://clinicaltrials.gov/study/NCT04484935?tab=study

Rekomendacje kliniczne i finansowe

CDA-AMC 2023	Nirsevimab (Beyfortus) for Respiratory Syncytial Virus Prevention in Neonates and Infants, Last Updated: July 26, 2023. https://www.cda-amc.ca/nirsevimab-beyfortus-respiratory-syncytial-virus-prevention-neonates-and-infants (dostęp: 08.07.2026 r.).
CDC 2025	RSV Immunization Guidance for Infants and Young Children. Centers for Disease Control and Prevention (CDC), https://www.cdc.gov/rsv/hcp/vaccine-clinical-guidance/infants-young-children.html (dostęp: 07.07.2026 r.).
ECDC 2025	European Centre for Disease Prevention and Control (ECDC). Rapid scientific advice on protecting infants against respiratory syncytial virus disease for the European 2025/26 winter season. https://www.ecdc.europa.eu/en/public

HAS 2023	Réponses Rapides : Nirsévimab (Beyfortus ®) dans la prévention des bronchiolites à virus respiratoire syncytial (VRS) chez les nouveau-nés et les nourrissons. 15.09.2023 https://www.has-sante.fr/upload/docs/application/pdf/2023-11/beyfortus_19072023_summary_ct20356_en.pdf (dostęp: 08.07.2026 r.).
PSO 2026	Komunikat Głównego Inspektora Sanitarnego z dnia 31 października 2025 r. w sprawie Programu Szczepień Ochronnych na rok 2026 https://dziennikmz.mz.gov.pl/DUM_MZ/2025/85/akt.pdf (dostęp: 07.07.2026 r.).
PTP 2024	Jackowska T, Wrotek A, Beń-Skowronek I, et al. Profilaktyka zakażeń syncytialnym wirusem oddechowym (RSV) u dzieci. Rekomendacje Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego i Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii (sierpień 2024 r.) https://pjp.termia.pl/Prevention-of-respiratory-syncytial-virus-infection-in-children-Recommendations-of-the-Polish-Society-of-Paedics-and-the-National-Paediatric-Consultant,127,55428,1,0.html (dostęp: 07.07.2026 r.).
PTW 2025	Siewert B, Małecka I, Czajka H, et al. Profilaktyka bierna zakażeń syncytialnym wirusem oddechowym (RSV) w populacji niemowląt. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Wakcynologii – aktualizacja na sezon 2025/2026. https://infekcje.mp.pl/choroby/rsv/wytyczne-przegladowe/393337/profilaktyka-bierna-zakazen-rsv-w-populacji-niemowlat (dostęp: 07.07.2026 r.).
WHO 2025	WHO position paper on immunization to protect infants against respiratory syncytial virus disease, May 2025. Weekly Epidemiological Record. 2025; 100 (22): 193-218. https://www.who.int/publications/i/item/who-wer-10022-193-218 (dostęp: 07.07.2026 r.).

Pozostałe publikacje

AWA Synagis	AOTMiT: Synagis (paliwizumab) w profilaktyce zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24). Analiza weryfikacyjna. Nr: OT.4231.51.2022; Data ukończenia: 25 listopada 2022 r.
Borszewska-Kornacka 2023	Borszewska-Kornacka M.K., Mastalerz-Migas A., Nitsch-Osuch A. i wsp.: Respiratory Syncytial Virus Infections in Polish Pediatric Patients from an Expert Perspective. Vaccines (Basel), 2023; 11 (9): 1482; https://www.mdpi.com/2076-393X/11/9/1482 (dostęp: 07.07.2026 r.).
ChPL Beyfortus	Charakterystyka Produktu Leczniczego Beyfortus (data ostatniej aktualizacji: 1.04.2026 r.)
DOTI.422.1.2025	AOTMiT: Beyfortus (nirsevimab) w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus, RSV) w populacji pediatrycznej. Analiza w zakresie możliwości wprowadzenia finansowania w ramach systemu opieki zdrowotnej. Opracowanie analityczne Nr: DOTI.422.1.2025; Data ukończenia: 21.08.2025.
Europeanlung.org	https://europeanlung.org/pl/information-hub/lung-conditions/astma-wieku-dzieciecego/ (dostęp: 14.07.2026 r.).
NIZP-PZH 2025	Narodowy Instytut Zdrowia Publicznego PZH – Państwowy Instytut Badawczy, Zakład Epidemiologii Chorób Zakaźnych i Nadzoru. Główny Inspektorat Sanitarny, Departament Zapobiegania i Kontroli Chorób Zakaźnych Choroby Zakaźne i Zatrucia w Polsce w 2025 roku. https://www.wold.pzh.gov.pl/oldpage/epimeld/2025/Ch_2025.pdf (dostęp: 08.07.2026 r.).
Rozporządzenie o profilaktyce RSV	Verordnung zum Anspruch auf Maßnahmen der spezifischen Prophylaxe gegen Respiratorische Synzytial Viren (RSV-Prophylaxeverordnung), Federalny Dziennik Ustawy 2024 I nr 278 z dnia 13.09.2024. https://www.recht.bund.de/bgbl/1/2024/278/VO.html (dostęp: 09.07.2026 r.).
Rząd 2022	Rząd M, Kanecki K, Lewtak K, Tyszko P, Szwejkowska M, Goryński P, Nitsch-Osuch A. Human Respiratory Syncytial Virus Infections among Hospitalized Children in Poland during 2010-2020: Study Based on the National Hospital Registry. J Clin Med. 2022 Oct 31;11(21):6451. doi: 10.3390/jcm11216451. PMID: 36362679; PMCID: PMC9656302.