



BP.401.43.2024.AG

**Protokół z posiedzenia
Rady Przejrzystości 47/2024
w dniu 12 listopada 2024 roku**

Maciej Karaszewski otworzył posiedzenie o godzinie 10:00.

Członkowie Rady Przejrzystości (Rada) obecni przy rozpoczęciu posiedzenia (kworum 7 osób):

1. Artur Bachtą
2. Maciej Karaszewski
3. Elżbieta Lanc
4. Marcin Lipowski
5. Tomasz Młynarski
6. Ewa Obuchowicz
7. Jacek Rubik
8. Anna Socha-Banasiak
9. Małgorzata Sznitowska
10. Aleksandra Zasada

Proponowany porządek obrad:

1. Omówienie powiązań branżowych i ustalenie ewentualnych konfliktów interesów członków Rady. Omówienie i przyjęcie porządku obrad Rady.
2. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Amvuttra (vutrisiran) w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10 E85.1)”.
3. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Abrysvo (szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV), biwalentna, rekombinowana) we wskazaniu: czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywoływanym przez RSV.
4. Przygotowanie stanowiska w sprawie oceny leku Abrysvo (szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV), biwalentna, rekombinowana) we wskazaniu: bierna ochrona przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matki w okresie ciąży.
5. Przygotowanie stanowiska w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitiVits we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii glutarowej typu I, acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie liazy adenylbursztynianowej, deficycie liazy argininobursztynianowej, deficycie

syntazy karbamylofosforanu (CPS1), deficycie OTC, deficycie NAGS, cytrulinemii, deficycie LCHAD, deficycie transportera glukozy typu I, padaczkę lekoopornej, zespół Leigha, homocystynurii, glikogenozy, tyrozinemii.

6. Zakończenie posiedzenia.

Ad 1. Marcin Lipowski zgłosił konflikt interesów w odniesieniu do pkt. 2 porządku obrad, w związku z powyższym podczas głosowania jego głos liczony będzie jako wstrzymujący.

Żaden z pozostałych członków Rady nie zadeklarował konfliktu interesów.

Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) przyjęła porządek obrad.

Ad 2. Analityk Agencji podsumował najważniejsze informacje z raportu w sprawie leku Amvuttra (vutrisiran) dot. leczenia dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10 E85.1).

Projekt stanowiska Rady przedstawiała Ewa Obuchowicz.

Rada doprecyzowała treść uchwały, w czym uczestniczyli: Marcin Lipowski i Maciej Karaszewski.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada 9 głosami „za”, przy 1 głosie „wstrzymującym” (10 osób obecnych) uchwaliła negatywne stanowisko (załącznik nr 1 do protokołu).

Ad. 3. Analityk Agencji omówił raport dot. leku Abrysvo (szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV), bivalentna, rekombinowana) we wskazaniu: czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywoływanym przez RSV.

We wstępnej dyskusji udział wzięła Małgorzata Sznitowska.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Marcin Lipowski.

W dalszej dyskusji udział wzięli: Maciej Karaszewski, Małgorzata Sznitowska i Marcin Lipowski.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 2 do protokołu).

Ad 4. Analityk Agencji zaprezentował kluczowe informacje z raportu w sprawie oceny leku Abrysvo (szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV), bivalentna, rekombinowana) we wskazaniu: bierna ochrona przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matki w okresie ciąży.

Projekt stanowiska Rady przedstawiła Anna Socha-Banasiak.

W dyskusji udział wzięł Maciej Karaszewski.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 3 do protokołu).

Ad 5. Analitik Agencji przedstawił najważniejsze informacje z raportu w sprawie zbadania zasadności wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitiVits we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii glutarowej typu I, acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie liazy adenylbursztynianowej, deficycie liazy argininobursztynianowej, deficycie syntazy karbamylfosforanu (CPS1), deficycie OTC, deficycie NAGS, cytrulinemii, deficycie LCHAD, deficycie transportera glukozy typu I, padaczce lekoopornej, zespole Leigha, homocystynurii, glikogenozie, tyrozinemii.

Projekt stanowiska Rady przedstawił Tomasz Młynarski.

W dyskusji głos zabrali: Maciej Karaszewski i Tomasz Młynarski.

Wobec braku innych głosów, Prowadzący zarządził głosowanie, w wyniku którego Rada jednogłośnie (10 głosów „za”) uchwaliła pozytywne stanowisko (załącznik nr 4 do protokołu).

Ad 6. Prowadzący zakończył posiedzenie o godzinie 12:10.



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 118/2024 z dnia 12 listopada 2024 roku
w sprawie oceny leku Amvuttra (wutrisyran) w ramach programu
lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią
w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej
amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85.1)”

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Amvuttra (wutrisyran), roztwór do wstrzykiwań w ampułkostrzykawce, 25 mg/0,5 ml, 0,5 ml, GTIN: 04150181110077, w ramach programu lekowego „Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD- 10 E85.1)”.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Produkt leczniczy Amvuttra zawiera wutrisyran, ustabilizowany chemicznie, dwuniciowy, mały interferujący kwas rybonukleinowy (siRNA), którego działanie jest ukierunkowane swoiście na przekąźnikowy RNA (mRNA) kodujący wariantową i niezmutowaną (dzikiego typu) transtyretynę (TTR). Wutrisyran wywołuje katalityczny rozpad mRNA TTR w wątrobie, a w efekcie zmniejszenie stężenia wariantowego i niezmutowanego białka TTR w surowicy. Jest wskazany do stosowania w leczeniu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania. Zalecana i jednocześnie maksymalna dawka wutrisyranu to 25 mg podawane podskórnie co 3 miesiące. hATTR jest ciężką, bardzo rzadką, heterogenną chorobą wieloukładową, z dominującym uszkodzeniem obwodowego układu nerwowego, spowodowaną mutacjami w genie kodującym transtyretynę (TTR). Na skutek polineuropatii dochodzi do osłabienia i zaniku mięśni kończyn, utraty możliwości chodzenia, aż do całkowitego unieruchomienia chorego. Choroba wiąże się z szybko postępującą utratą jakości życia i prowadzi do przedwczesnego zgonu. W Polsce w 2023 r. chorobę zdiagnozowano u 23 pacjentów, aczkolwiek świadczenia z zakresu genetyki, sprawozdano jedynie u 7 pacjentów. Badanie genetyczne jest wymagane do potwierdzenia rozpoznania ATTRv.

Zgodnie z wytycznymi klinicznymi w terapii polineuropatii ATTRv można stosować tafamidis, wutrisyran, patisyran oraz inotersen, a także bierze się pod uwagę diflunisal (off-label), doksycyklina/TUDCA oraz immunoterapię (terapia na wczesnym etapie badań klinicznych). Diflunisal w latach 2017-2023 był finansowany w ramach importu docelowego, ale faktycznie nie jest zarejestrowany w ocenianym wskazaniu. Obecnie żadna z wymienionych opcji terapeutycznych nie jest w naszym kraju refundowana. Aktualnie finansowane jest jedynie leczenie wspomagające, na które składa się farmakoterapia związana z leczeniem objawowym, świadczenia oraz wyroby medyczne.

Produkt leczniczy Amvuttra podlegał wcześniejszej ocenie Agencji. W 2023 r. technologia medyczna została umieszczona na liście 33 technologii lekowych zakwalifikowanych do oceny w ramach technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności we wskazaniu: Leczenie dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (hATTR) u dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania. Jednakże, ostatecznie technologia ta nie znalazła się w wykazie technologii lekowych o wysokim poziomie innowacyjności.

Dowody naukowe

Wyniki badań klinicznych z randomizacją (HELIOS-A; APOLLO), w których porównywano efektywność kliniczną i bezpieczeństwo wutrisyranu z zewnętrznym placebo poprzez wspólny komparator patisyran wskazały na statystycznie istotną przewagę wutrisyranu nad placebo po 9 i 18 miesiącach terapii w większości ważnych analizowanych punktów końcowych. Lepsze wyniki stwierdzono w 18 miesiącu niż w 9 miesiącu terapii oraz u pacjentów z niższym początkowym wynikiem w skali niepełnosprawności w polineuropatii (PND) - I lub II. Wyniki III fazy badania HELIOS-A opublikowane w 2024 r. (Neurology and therapy 13, 3, 625-639) wskazują, że pacjenci leczeni przez 18 miesięcy wutrisyranem, niezależnie od oceny ich stanu zdrowia wg skali niepełnosprawności powiązanej z neuropatią (NIS), mieli lepsze wyniki niż pacjenci, u których stosowano placebo. Aczkolwiek, ze względu na zbyt małą liczbę pacjentów Autorzy nie byli w stanie wykazać istotności statystycznej dla odnotowanych wyników. Podobnie wyniki przedstawione w 2022 roku w dokumencie Europejskiej Agencji Leków na podstawie analiz eksploracyjnych punktów końcowych PND (skala niepełnosprawności w polineuropatii), FAP (wskaźnik świadczący o ciężkości) oraz KPS (skala sprawności Karnofsky'ego) wskazują, że więcej pacjentów leczonych wutrisyranem wykazało poprawę oraz stabilizację stanu zdrowia niż przy stosowaniu placebo. Głównymi ograniczeniami przedstawionych badań klinicznych było użycie zewnętrznego placebo dla wutrisyranu oraz brak długoterminowych badań dotyczących skuteczności ocenianej interwencji. Ponadto, analiza kliniczna wykazała istotną statystycznie różnicę na korzyść wutrisyranu vs placebo w zakresie: poważnych

zdarzeń niepożądanych, zdarzeń niepożądanych o dużym stopniu nasilenia, zdarzeń prowadzących do przerwania terapii, zdarzeń prowadzących do wycofania pacjenta z badania oraz biegunki. Jedynie dla punktu końcowego ból stawów zaobserwowano wynik na niekorzyść wutrisyranu. Wg danych dostępnych w bazie FAERS (do 3 kwartału 2023 r.) zidentyfikowano 19 zdarzeń niepożądanych nieuwzględnionych w ChPL Amvuttra, dla których zaistniał możliwy związek przyczynowy pomiędzy zdarzeniem a stosowaniem leku. Mediana czasu do wystąpienia działań niepożądanych dla wutrisyranu wyniosła 103 dni (61-169) i była niższa niż w przypadku patisyranu i inotersenu, przy czym ryzyko wystąpienia działań niepożądanych, w przeciwieństwie do wymienionych leków, wzrastało z upływem czasu. Istotnym ograniczeniem przedstawionej oceny wutrisyranu jest brak długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania.

Problem ekonomiczny

W perspektywie płatnika publicznego oszacowany inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności jest powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji (wutrisyran vs. najlepsza terapia podtrzymująca (BSC) wyniósł 2,28 mln PLN/QALY w wariancie bez RSS oraz [REDAKTOWANE]. Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie wutrisyranu w miejsce BSC jest droższe i skuteczniejsze zarówno w wariancie bez RSS jak i z RSS. [REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE] Proponowany RSS jest możliwy do wprowadzenia. W wariancie podstawowym wzrost wydatków płatnika publicznego wyniesie kilkanaście milionów rocznie. Z uwagi na przewlekły charakter ocenianej jednostki chorobowej oraz jej rokowanie liczebność populacji w kolejnych latach będzie najprawdopodobniej rosła.

W wydanych 5 rekomendacjach pozytywnych lub warunkowo pozytywnych dla refundacji Amvuttra (preparat wutrisyranu) wskazano na alternatywę dla patisyranu w terapii ATTRv oraz możliwość podawania leku podskórnie. W rekomendacji negatywnej wskazano, iż przy zaproponowanej cenie wutrisyran nie jest zalecany do włączenia do refundacji.

Główne argumenty decyzji:

- brak długoterminowych badań dotyczących skuteczności ocenianej interwencji;
- brak długoterminowych badań dotyczących bezpieczeństwa jego stosowania;

- *brak efektywności kosztowej (wielokrotnie przekroczony próg efektywności kosztowej określony w ustawie);*
- *wysokie koszty dla płatnika publicznego.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr OT.423.1.45.2024 „Wniosek o objęcie refundacją leku Amvuttra (wutrisyran) w ramach programu lekowego: Leczenie dorosłych pacjentów z polineuropatią w I lub II stadium zaawansowania w przebiegu dziedzicznej amyloidozy transtyretynowej (ICD-10: E85.1)”; data ukończenia: 30 października 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (Medison Pharma sp. z o.o.) o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

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

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: (Medison Pharma sp. z o.o.).



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 119/2024 z dnia 12 listopada 2024 roku
w sprawie oceny leku Abrysvo szczepionka przeciw syncytialnemu
wirusowi oddechowemu (RSV) (biwalentna, rekombinowana)
we wskazaniu: czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Abrysvo, szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV) (biwalentna, rekombinowana), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 1 fiolka z proszkiem (antygeny), 1 ampułko-strzykawka z rozpuszczalnikiem, 1 adapter fiolki z 1 igłą, GTIN: 05415062116210 we wskazaniu: czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirusa RSV, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 50%, pod warunkiem istotnego pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS) do uzyskania efektywności kosztowej wnioskowanej technologii.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus, RSV) jest otoczkowym, jednosegmentowym i jednoniciowym RNA wirusem należącym do rodziny Pneumoviridae. Istnieją dwa podtypy RSV: A i B, które mogą współwystępować w danym sezonie epidemicznym i na danym obszarze geograficznym. Ryzyko zakażenia dolnych dróg oddechowych w przebiegu infekcji RSV zwiększa się z wiekiem oraz w związku z występowaniem niektórych schorzeń przewlekłych (np. astmy oskrzelowej, przewlekłej obturacyjnej choroby płuc – POChP) czy niedoborów odporności, a także u pensjonariuszy domów opieki. Ryzyko powikłań związanych z infekcją RSV również rośnie z wiekiem oraz u osób ze schorzeniami przewlekłymi. Infekcja RSV u hospitalizowanych osób starszych lub obciążonych chorobami przewlekłymi może przyjmować postać ciężkiej i zagrażającej życiu choroby dolnych dróg oddechowych.

Szczepionka Abrysvo zawiera dwa rekombinowane antygeny F wirusa RSV stabilizowane w konformacji przedfuzyjnej, reprezentujące podgrupy RSV-A i RSV-B. Białko F w konformacji przedfuzyjnej jest głównym celem przeciwciał

neutralizujących, które blokują zakażenie RSV. Po podaniu domięśniowym antygeny F w konformacji przedfuzyjnej wywołują odpowiedź immunologiczną. Osoby dorosłe w wieku 60 lat i starsze są chronione przez czynne uodpornienie.

Produkt leczniczy Abrysvo został zarejestrowany przez EMA 23 sierpnia 2023 roku. Wnioskowane wskazanie - czynne uodpornianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywoływanym przez RSV - zawiera się we wskazaniach rejestracyjnych.

Obecnie w Polsce nie jest refundowana żadna technologia medyczna we wnioskowanym wskazaniu.

Produkt leczniczy Abrysvo we wnioskowanym wskazaniu nie był dotychczas przedmiotem opinii Rady Przejrzystości.

Dowody naukowe

Do głównej analizy klinicznej włączono 1 randomizowane, podwójnie zaślepienie, kontrolowane placebo badanie kliniczne RENOIR (ang. RSV Vaccine Efficacy Study in Older Adults Immunized against RSV Disease), dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa biwalentnej, rekombinowanej szczepionki RSVpreF (Abrysvo) w zapobieganiu chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS. Wyniki badania RENOIR dotyczące I. sezonu epidemicznego wykazały, że szczepionka RSVpreF w porównaniu z brakiem szczepienia zmniejsza istotnie statystycznie ryzyko wystąpienia choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej przez wirus RS (RSV-LRTI) z co najmniej dwoma objawami (VE=66,7%; 96,66%CI: 28,8; 85,8), choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej przez wirus RS z co najmniej trzema objawami (VE=85,7% (96,66%CI: 32,0; 98,7) oraz ostrej choroby układu oddechowego wywołanej przez wirus RS (RSV-ARI), definiowanej jako obecność przynajmniej jednego objawu ostrej choroby układu oddechowego (VE=62,1%; 95%CI: 37,1; 77,9).

Wyniki dla I. i II. sezonu epidemicznego (od 15. dnia po zaszczepieniu aż do końca drugiego sezonu zakażeń) wskazują na utrzymującą się skuteczność szczepionki Abrysvo. Skuteczność po 2 sezonach epidemicznych w zakresie zapobiegania wystąpieniu RSV-LRTI z ≥ 2 i ≥ 3 objawami oraz RSV-ARI wyniosła odpowiednio 58,8% (95%CI: 43,0; 70,6); 81,5% (95%CI: 63,3; 91,6) i 44,3% (95%CI: 33,2; 53,7). W odniesieniu do bezpieczeństwa w I. sezonie epidemicznym nie odnotowano IS różnic między grupą, której podano szczepionkę RSVpreF, a grupą placebo w zakresie jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych, jakichkolwiek AE prowadzących do przerwania leczenia, ciężkich AE, AE zagrażających życiu, AE występujących w ciągu 30 min. od szczepienia, jakichkolwiek poważnych AE oraz AE prowadzących do zgonu. Żaden ze zgonów w grupie RSVpreF nie został powiązany ze szczepieniem. W zakresie poszczególnych zdarzeń niepożądanych istotnie większe ryzyko wystąpienia w grupie RSVpreF w porównaniu z brakiem

szczepienia raportowano przede wszystkim w przypadku bólu lub rumienia w miejscu wstrzyknięcia.

We wrześniu 2024 roku nastąpiła zmiana ChPL Abrysvo polegająca na wyszczególnieniu zespołu Guillaina-Barrégo jako rzadkiego działania niepożądanego leku u osób w wieku ≥ 60 lat.

W polskich wytycznych klinicznych szczepienie przeciwko RSV zalecane jest wszystkim osobom w wieku >60 lat, w szczególności z przewlekłymi chorobami towarzyszącymi lub innymi czynnikami ryzyka (PTMR/PTChP/PTD/PTA/KLRwP/PTK/PTW 2023, PTMR 2023).

Zgodnie z Komunikatem GIS w sprawie Programu Szczepień Ochronnych (PSO) na 2024 r., szczepienie przeciwko RSV wymienione jest jako zalecane osobom w 60. roku życia i starszym; szczepienie takie wymienione jest także w kalendarzu Polskiego Towarzystwa Wakcynologii.

Według wytycznych amerykańskich, wszystkie osoby w wieku ≥ 75 lat i osoby w wieku 60-74 lat, u których występuje zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu choroby RSV, powinny otrzymać pojedynczą dawkę szczepionki RSV. Wśród rekomendowanych szczepionek znalazła się Abrysvo (ACIP 2024, CDC 2024).

Problem ekonomiczny

Oszacowane wartości ICUR znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy o refundacji. Prognozowana liczba pacjentów stosujących szczepionkę Abrysvo w wariantcie podstawowym scenariusza nowego wynosi [] pacjentów w I. roku oraz [] w II. roku analizy. W przypadku objęcia refundacją szczepionki Abrysvo we wnioskowanym wskazaniu w perspektywie NFZ nastąpi wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [] zł w I roku oraz ok. [] zł w II roku refundacji w wariantcie z RSS. W wariantcie bez RSS nastąpi wzrost wydatków płatnika o ok. 14,87 mln zł w I roku oraz ok. 17,12 mln zł w II roku refundacji. Podstawowym ograniczeniem analizy jest niepewność dotycząca liczebności populacji.

Odnaleziono jedną pozytywną rekomendację refundacyjną HAS 2024 oraz dwa programy szczepień przeciwko wirusowi RSV: plan szczepień dla Niemiec (GBA STIKO z 2024r.) i dla Wielkiej Brytanii (JCVI 2023), w których rekomenduje się szczepienie przeciwko wirusowi RSV, nie wskazując na preferowany produkt.

Główne argumenty decyzji:

- niezaspokojona potrzeba medyczna w profilaktyce zakażeń dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RSV u osób w wieku ≥ 60 lat;
- korzystne wyniki uzyskane w badaniu RENOIR;
- pozytywne rekomendacje towarzystw naukowych.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.0.4.2024 „Wniosek o objęcie refundacją szczepionki Abrysvo we wskazaniu: czynne uodparnianie osób w wieku 60 lat i starszych przeciwko chorobom dolnych dróg oddechowych wywołanym przez wirusa RSV”.; data ukończenia 30.10.2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 120/2024 z dnia 12 listopada 2024 roku
w sprawie oceny leku Abrysvo szczepionka przeciw syncytialnemu
wirusowi oddechowemu (RSV) (biwalentna, rekombinowana)
we wskazaniu: bierna ochrona u niemowląt od urodzenia
do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matki w okresie ciąży

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Abrysvo, szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV) (biwalentna, rekombinowana), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 1 fiołka z proszkiem (antygeny), 1 ampułkostrzykawka z rozpuszczalnikiem, 1 adapter fiołki z 1 igłą, GTIN: 05415062116210, we wskazaniu: bierna ochrona przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanych przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matki w okresie ciąży, jako leku dostępnego w aptece na receptę, w ramach nowej grupy limitowej i wydawanie go za odpłatnością 50%, pod warunkiem istotnego pogłębienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS).

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

RSV stanowi jedną z głównych przyczyn ostrych infekcji dróg oddechowych zarówno u dzieci, jak i u dorosłych. Szczególnie narażone na ciężki przebieg zakażenia są dzieci w pierwszym roku życia. Szacuje się, że w tej grupie wiekowej aż 40% pierwotnych infekcji kończy się zapaleniem oskrzelików. Dokładne dane pokazują, że w pierwszym roku życia 60-70% dzieci zostaje zakażonych RSV, a 23% tych zakażeń kończy się hospitalizacją. W Polsce w sezonie 2022/2023 odnotowano 20 000 zakażeń RSV, z czego 70% dotyczyło dzieci w pierwszym roku życia. U zdecydowanej większości dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV nie stwierdzono żadnych czynników ryzyka.

Nie istnieje przyczynowe leczenie zakażenia RSV, postępowanie ogranicza się do leczenia objawowego oraz czujnej obserwacji pacjenta. Nasilenie się dolegliwości może być wskazaniem do hospitalizacji.

Śmiertelność w zapaleniu oskrzelików u dzieci leczonych szpitalnie wynosi około 1%. Dotyczy to dzieci zwłaszcza z niedorozwojem układu oddechowego (dysplazją

oskrzelowo-płucną, ciężkimi wadami serca). Profilaktyka RSV dzieci jest możliwa poprzez uodpornienie bierne za pomocą podaży przeciwciał anty RSV (paliwizumab, nirsewimab) po urodzeniu lub poprzez szczepienie kobiet ciężarnych (Abrysvo). Aktualnie nirsewimab nie jest dostępny w Polsce. Paliwizumab jest dostępny w ramach programu lekowego jedynie dla dzieci z grup ryzyka, w związku z powyższym zgodnie z opiniami eksperckimi w warunkach polskich w rzeczywistej praktyce klinicznej dla większości wnioskowanej populacji nie stanowi komparatora dla Abrysvo.

Dowody naukowe

Badanie z randomizacją III fazy MATISSE (Kampmann 2023) wykazało skuteczność kliniczną szczepionki Abrysvo w profilaktyce choroby dolnych dróg oddechowych u niemowląt w pierwszych 6 miesiącach życia, których matki zostały zaszczepione w III trymestrze ciąży. Wykazano, że jedna dawka szczepionki Abrysvo podana matce w 24.–36. tygodniu ciąży, w porównaniu z placebo zmniejszyła ryzyko ciężkiego infekcyjnego zapalenia dolnych dróg oddechowych o etiologii RSV u ich dzieci o 81,8% (99,5% CI: 40,6–96,3) w pierwszych 3 miesiącach życia oraz 69,4% (97,58% CI: 44,3–84,1) w pierwszych 6 miesiącach życia, a także zmniejszyła ryzyko zakażenia dolnych dróg oddechowych wymagającego hospitalizacji (nie wszystkie zachorowania wymagające hospitalizacji spełniały kryteria zakażenia o ciężkim przebiegu) o 67,7% (15,9–89,5) w pierwszych 3 miesiącach życia i 56,8% (10,1–80,7) w pierwszych 6 miesiącach życia. W badaniu skuteczności praktycznej (Jasset 2024) wykazano, że wcześniejsze podanie szczepionki skutkuje najwyższym przezłożyskowym transferem matczynych przeciwciał do noworodka.

Skuteczność została również opisana w przeglądach systematycznych (CDC 2023, Zeng 2024, Marchand 2024).

Wytyczne towarzystw naukowych zalecają podaż ocenianego szczepienia kobietom ciężarnym (PTW, 2024 (Polska), PTP, 2024 (Polska), WHO, 2024 (Świat), ACOG, 2024 (USA), ACIP, CDC, 2023 (USA), AAP, 2024 (USA), NPA, 2024 (USA), BSP, 2024 (Belgia), BMASGK, 2024). Wyniki badania MATISSE wzbudziły pewną wątpliwość co do tego, czy szczepienie nie zwiększa ryzyka przedwczesnego porodu, co m.in. skutkowało tym, że FDA zarejestrowało szczepionkę do stosowania w późniejszym okresie ciąży, tj. między 32 a 36 tygodniem ciąży, do czasu uzyskania dodatkowych danych z zakresu bezpieczeństwa. Rejestracja EMA pokrywa się z kryteriami włączenia do badania MATISSE i obejmuje kobiety między 24 a 36 tygodniem ciąży.

W badaniu MATISSE odsetek pacjentek, u których odnotowano przedwczesny poród w grupie zaszczepionej szczepionką RSVpreF (Abrysvo) wyniósł 6,4%, w grupie placebo 5,5%, różnica nie osiągnęła istotności statystycznej (RR=1,15 (0,96; 1,39) p=0,127). W przeprowadzonym później badaniu skuteczności praktycznej Son 2024, obejmującym ciężarne, które urodziły w 32 tygodniu ciąży

lub później, szczepionka RSVpreF nie była związana ze zwiększonym ryzykiem przedwczesnego porodu (5,9% vs 6,7%, HR=0,93 (0,64; 1,34)) i wystąpienia złych wyników okołoporodowych. Wskazano natomiast za zasadne dalsze badanie ryzyka wystąpienia zaburzenia nadciśnieniowego w ciąży (20,1% vs 18,1%, HR=1,43 (1,16; 1,77)).

Problem ekonomiczny

Głównym ograniczeniem analizy ekonomicznej jest niepewność założeń dotyczących oszacowań wielkości populacji oraz prognozowania wyszczepialności. Zastosowanie szczepionki Abrysvo w porównaniu do braku szczepienia w docelowej populacji jest droższe i skuteczniejsze. Refundacja szczepienia spowoduje wzrost wydatków dla płatnika publicznego od około [redacted] PLN do kilku mln PLN/rok (w zależności od odsetka osób zaszczepionych).

Główne argumenty decyzji

- zakażenie RSV i spowodowane nim zakażenie dolnych dróg oddechowych stanowi istotny problem kliniczny w grupie niemowląt i młodszych dzieci, a w przypadku ciężkiego przebiegu choroby brak jest możliwości zastosowania leczenia przyczynowego;*
- szczepienie kobiet ciężarnych Abrysvo wykazuje skuteczność w profilaktyce choroby dolnych dróg oddechowych wywołanych przez wirusa RS u niemowląt w pierwszych 6 miesiącach życia, co potwierdzają wyniki badań naukowych;*
- szczepienie kobiet ciężarnych Abrysvo jest zalecane przez wiele towarzystw naukowych zarówno krajowych, jak i międzynarodowych.*

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr: OT.423.0.3.2024 „Wniosek o objęcie refundacją szczepionki Abrysvo (szczepionka przeciw syncytialnemu wirusowi oddechowemu (RSV), biwalentna, rekombinowana) we wskazaniu: bierna ochrona przed chorobami dolnych dróg oddechowych wywoływanymi przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u niemowląt od urodzenia do 6 miesiąca życia po zaszczepieniu matki w okresie ciąży”, data ukończenia: 29 października 2024 r.

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

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

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

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

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

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

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



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 121/2024 z dnia 12 listopada 2024 roku
w sprawie zasadności wydawania zgód na refundację środka
spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitiVits

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne wydawanie zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitiVits we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii glutarowej typu I, acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie liazy adenylbursztynianowej, deficycie liazy argininobursztynianowej, deficycie syntazy karbamylofosforanu (CPS1), deficycie OTC, deficycie NAGS, cytrulinemii, deficycie LCHAD, deficycie transportera glukozy typu I, padaczkę lekoopornej, zespole Leigha, homocystynurii, glikogenozie, tyrozyneimii.

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

FruitiVits to preparat zawierający składniki mineralne i pierwiastki śladowe, przeznaczony do stosowania u dzieci od 4 roku życia w leczeniu dietetycznym restrykcyjnych diet leczniczych, np. diety ketogenicznej oraz przy wrodzonych wadach metabolizmu. Dawkowanie jest ustalane przez lekarza lub dietetyka i zależy od wieku, masy ciała i stanu zdrowia pacjenta. Należy go stosować wyłącznie pod ścisłym nadzorem lekarza.

Zasadność wydawania zgód na refundację środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego FruitiVits była już przedmiotem oceny Agencji. W 2021 r. wydano pozytywne stanowisko Rady Przejrzystości (nr 32/2021) oraz pozytywną rekomendację Prezesa (nr 32/2021) we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii metylomalonowej, padaczkę lekoopornej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie transportera glukozy typu I, homocystynurii, glikogenozie typu I, kwasicy glutarowej typu I, deficycie liazy adenylbursztynianowej, deficycie syntazy karbamylofosforanu (CPS1), LCHAD (niedoborze dehydrogenazy długołańcuchowych kwasów tłuszczowych), acydurii propionowej. Obecna ocena obejmuje dodatkowo

wskazania: acyduria izowalerianowa, deficyt liazy argininobursztynianowej, deficyt OTC, deficyt NAGS, cytrulinemia, zespół Leigha, tyrozynemia.

Dowody naukowe

W ramach poprzedniego raportu odnaleziono otwarte badania jednoramienne wskazujące na prawdopodobną skuteczność preparatu FruitiVits. W badaniu Daly 2016 oceniano skuteczność tego produktu u 14 pacjentów pediatrycznych z wrodzonymi chorobami metabolicznymi, mających ograniczenia żywieniowe związane z koniecznością stosowania restrykcyjnej diety terapeutycznej. W 12 tyg. badania odnotowano znaczącą poprawę w przypadku zmiany poziomu selenu. Po 26 tyg. badania wykazano znaczną poprawę względem wartości wyjściowych w przypadku: kwasu foliowego, witaminy E, selenu w osoczu, selenu w krwi pełnej i całkowitego poziomu witaminy D. W przypadku pozostałych parametrów nie odnotowano znaczących zmian po zakończeniu badania. Z kolei w badaniu NCT02229318 dotyczącym stosowania FruitiVits u 11 dzieci z napadami padaczkowymi oceniono, że produkt ten jest akceptowalnym źródłem witamin, minerałów i pierwiastków śladowych dla pacjentów na diecie ketogenicznej. W ramach aktualnego wyszukiwania nie odnaleziono nowych badań spełniających kryteria wyszukiwania.

Wymienione w poprzednim raporcie wytyczne wskazują na zasadność suplementacji witaminowo-mineralnej we wskazaniach: padaczka lekooporna, niedobór dehydrogenazy pirogronianowej, deficyt transportera glukozy GLUT-1, deficyt liazy adenylbursztynianowej, zaburzenia przemiany aminokwasów, acydurie organiczne i zaburzenia cyklu mocznikowego, glikogenozy oraz zaburzenia utleniania kwasów tłuszczowych.

W ramach aktualnego wyszukiwania środek FruitiVits został wprost wskazany w wytycznych British Dietetic Association 2020 dotyczących żywienia klinicznego u dzieci z wrodzonymi zaburzeniami metabolizmu: acydurie organiczne i zaburzenia cyklu mocznikowego jako jeden z kilku preparatów podawanych w celu suplementacji witamin i minerałów. Suplementacja witaminowo-mineralna jest zalecana w leczeniu acydurii glutarowej typu 1 (E-IMD 2024 ag), padaczki lekoopornej (LICE 2023), homocystynurii (BDA 2020), tyrozynemii (Chinsky 2017, BDA 2020). Ponadto, polecana jest suplementacja witaminy B12 w acydurii metylomalonowej i propionowej (E-IMD 2024 am, Forny 2021), witaminy B6 w homocystynurii (Zalecenia Dietetyczne 2020) oraz witaminy D i wapnia w padaczce lekoopornej (NICE 2022, LICE 2023). Wytyczne dla pozostałych wskazań nie odnoszą się do suplementacji mineralno-witaminowej. W wielu rekomendacjach sugeruje się stosowanie diety ubogobiałkowej. Nie odnaleziono żadnych wytycznych klinicznych dla wskazań: deficyt liazy adenylbursztynianowej i zespół Leigha.

Problem ekonomiczny

We wszystkich ocenianych wskazaniach w 2023 r. wydano w ramach importu docelowego łącznie 48 zgód na refundację 246 opakowań zbiorczych. Cena jednego opakowania refundowanego w ramach importu docelowego wynosi około 506 zł za jedno opakowanie zbiorcze (30 saszetek). Szacunkowy koszt refundacji wyniósł zatem około 125 tys. zł.

W 2023 r. środka FruitiVits nie sprowadzono dla następujących wskazań: acyduria glutarowa typu 1, deficyt liazy adenylbursztynianowej, deficyt syntazy karbamylfosforanu 1 (CPS1), zespół Leigha.

Główne argumenty decyzji:

Włączenie preparatu FruitiVits u pacjentów, którzy muszą stosować diety o różnym stopniu restrykcji podaży składników odżywczych, takich jak białko, tłuszcz czy węglowodany, pomaga zbilansować dietę na poziomie zapotrzebowania dla wieku, jednocześnie zapobiegając wystąpieniu niebezpiecznych dla zdrowia niedoborów. Zgodnie z opinią konsultant krajowej w dziedzinie pediatrii metabolicznej dostępne w sprzedaży suplementy diety nie gwarantują takich efektów – wiele z nich jest niekompletnych pod względem składu odżywczego lub zawiera inne niepożądane składniki. Jeżeli pacjent jest objęty opieką zespołu terapeutycznego, w którego skład wchodzi dietetyk, postępowanie dietetyczne jest na bieżąco monitorowane i dostosowywane do stanu klinicznego pacjenta, zatem ryzyko nadużyć czy niewłaściwego zastosowania ocenianego środka jest znikome.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 31h ust. 2 w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 1 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) oraz w zw. z art. 39 ust. 3 ustawy z 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 930 z późn. zm.), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.4211.20.2024 (Aneks do opracowania nr: OT.4311.24.2020) „FruitiVits, proszek, saszetki 6 g, we wskazaniu: uzupełnienie diety o witaminy i składniki mineralne w acydurii glutarowej typu I, acydurii izowalerianowej, acydurii metylomalonowej, acydurii propionowej, deficycie dehydrogenazy pirogronianowej, deficycie liazy adenylbursztynianowej, deficycie liazy argininobursztynianowej, deficycie syntazy karbamylfosforanu (CPS1), deficycie OTC, deficycie NAGS, cytrulinemii, deficycie LCHAD, deficycie transportera glukozy typu I, padaczce lekoopornej, zespole Leigha, homocystynurii, glikogenozie, tyrozinemii”; data ukończenia: 07 listopada 2024 r.