



**Agencja Oceny Technologii Medycznych
i Taryfikacji**

Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu leku
Synagis (paliwizumab)
w ramach programu lekowego:
„Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg
oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną
hemodynamicznie wrodzoną wadą serca
(ICD-10 Q20-Q24)”

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTMiT-OT-4351-11/2015

Data ukończenia: 14 maja 2015 r.

Wykaz skrótów

AAP - *American Academy of Pediatrics*

AE – (ang. *adverse events*) zdarzenia niepożądane

AE – Analiza Ekonomiczna

Agencja / AOTMiT – Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

AIDS – (ang. *Acquired Immunodeficiency Syndrome*) zespół nabytego niedoboru odporności

AK – Analiza Kliniczna

APD – Analiza Problemu Decyzyjnego

AQuAS - *Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia*

AWA – Analiza Weryfikacyjna Agencji

AWMF - *Association of Scientific Medical Societies*

BIA – (ang. *Budget Impact Analysis*) analiza wpływu na budżet

BPD – (ang. *Bronchopulmonary Dysplasia*) dysplazją oskrzelowo-płucna

CCHMC - *Cincinnati Children's Hospital Medical Center*

CHD – (ang. *Congenital Heart Disease*) wrodzone wady serca (CHD)

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI - (ang. *Confidence Interval*) przedział ufności

CLD – (ang. *Chronic Lung Disease*) przewlekła choroba płuc

CPS - *Canadian Paediatric Society*

DDD – (ang. *defined daily dose*) zdefiniowana dawka dzienna

EMA – (ang. *European Medicines Agency*) Europejska Agencja Leków

EUROCAT – *European surveillance of congenital anomalies*

FDA – (ang. *Food and Drug Administration*) Amerykańska Agencja ds. Żywności i Leków

FPCS - *French Paediatric Cardiac Society*

HAS – *Haute Autorite de Sante*

ICER –(ang. *incremental cost-effectiveness ratio*) inkrementalny współczynnik efektywności kosztów

ICUR – (ang. *incremental cost-utility ratio*) inkrementalny współczynnik użyteczności kosztów

IEHP – (ang. *Inland Empire Health Plan*)

IS – istotne statystycznie

ITT – analiza zgodna z zaplanowanym leczeniem

JSPCCS - *Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery*

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD (ang. *mean difference*) średnia różnic

MHRA – (ang. *Medicines and Healthcare Products Regulatory*) Brytyjska Agencja ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych

MZ – Ministerstwo Zdrowia

NFZ - Narodowy Fundusz Zdrowia

NICE – *National Institute for Health and Care Excellence*

NNT (ang. *Number Needed to Treat*) – oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

NS – nieistotne statystycznie

OIOM – oddział intensywnej opieki medycznej

OR – (ang. *odds ratio*) iloraz szans

PBAC - *Pharmaceutical Benefits Advisory Committee*

PHAC - *Public Health Agency of Canada*

PHE - *Public Health England*

PLC – placebo

PSAE – (ang. *primal serious adverse events*) pierwszorzędowne ciężkie zdarzenia niepożądane

PTN - Polskie Towarzystwo Neonatologiczne

PTW - Polskie Towarzystwo Wakcynologii

QALY – (ang. *quality adjusted life-years*) lata życia skorygowane o jakość

RCT - (ang. *randomized controlled trial*) randomizowane badanie kliniczne

RD – (ang. *risk difference*) różnica ryzyka

RK – Rada Konsultacyjna

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RP – Rada Przejrzystości

RR – (ang. *relative risk*) ryzyko względne

RSS – (ang. *Risk-sharing Scheme*) instrument podziału ryzyka

RSV – (ang. *respiratory syncytial virus*) wirus syncytium nabłonka oddechowego

SAE – (ang. *serious adverse events*) ciężkie zdarzenia niepożądane

SCID – (ang. *severe combined immunodeficiency*) ciężkie złożone niedobory odporności

SIGN - *Scottish Intercollegiate Guidelines Network*

SPAG II - (ang. *small particle aerosol generator*) inhalator rozpylający bardzo małe cząsteczki aerozolu

SSP - *Swiss Society of Paediatrics*

Technologia – technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

URPL - Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Leczniczych

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

KARTA NIEJAWNOŚCI

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem (AbbVie 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 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2003 r., Nr 153, poz. 1503 z późn. zm.).

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

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

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

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2014, poz.782 z późn. zm.) w zw. z art. 1 ust. 1 oraz art. 23 ust.1 ustawy z dnia 29 sierpnia 1997 r. o ochronie danych osobowych (Dz. U. z 2014, poz. 1182 z późn. zm.).

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

Podmiot w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku	7
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	9
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	11
2.4. Problem zdrowotny.....	11
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	15
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	15
2.5.2. Status rejestracyjny	15
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	16
3. Ocena analizy klinicznej	18
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	18
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	18
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	25
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	25
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna - ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy.....	27
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	27
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	27
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	28
3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	29
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy	31
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	32
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	32
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	35
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	39
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	43
4. Ocena analizy ekonomicznej	45
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	45
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	48
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	52
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	53
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	54
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	54
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	54

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	54
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	59
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	59
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	60
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	60
5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	63
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	64
5.4. Obliczenia własne Agencji.....	67
5.5. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	67
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	68
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	68
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	69
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	71
9.1. Rekomendacje kliniczne	71
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	76
10. Opinie ekspertów.....	79
11. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	81
12. Kluczowe informacje i wnioski	83
13. Źródła.....	87
14. Załączniki	89

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)
20.03.2015 r., znak PLA.4600.21.2015.7.KKU

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia:

Produkty lecznicze:

- Synagis, Palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. + 1 amp., EAN: 5909990815616;
- Synagis, Palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiol. + 1 amp. EAN: 5909990815715,

Wnioskowane wskazanie:

- Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.

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

Proponowana cena zbytu netto:

- – Synagis (paliwizumab), 50 mg
- – Synagis (paliwizumab), 100 mg

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza problemu decyzyjnego oraz efektywności klinicznej;
- analiza ekonomiczna;
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych;
- analiza racjonalizacyjna;

Wnioskodawca:

AbbVie Polska Sp.z.o.o.

Ul. Postępu 21 B

02-676 Warszawa

Polska

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

AbbVie Polska Sp.z.o.o.

Ul. Postępu 21 B

02-676 Warszawa

Polska

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

brak

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

Pismem z dnia 20.03.2015 r., znak PLA.4600.21.2015.7.KKU, Minister Zdrowia zlecił AOTMiT przygotowanie analizy weryfikacyjnej, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2015 r., poz. 345, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- **Synagis, Palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. + 1 amp., EAN: 5909990815616;**

oraz

- **Synagis, Palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiol. + 1 amp. EAN: 5909990815715;**

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany w ramach programu lekowego: „Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20 – Q24)”.

Do wniosku dołączono komplet analiz farmakoekonomicznych, wymienionych poniżej:

- [REDAKTOWANE], Paliwizumab (Synagis®) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków, listopad 2014;
- [REDAKTOWANE], Paliwizumab (Synagis®) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, Analiza ekonomiczna, wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, listopad 2014;
- [REDAKTOWANE] Paliwizumab (Synagis®) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, Analiza wpływu na budżet, wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, listopad 2014;
- [REDAKTOWANE], Paliwizumab (Synagis®) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, listopad 2014.

W związku z niespełnieniem przez przedstawione analizy wymagań minimalnych, dnia 27 kwietnia 2015 r. AOTMiT poinformowała Ministerstwo Zdrowia pismem z dnia 24.04.2015 r. znak AOTMiT-OT-4351-11/SZ/2015 o niezgodnościach przedłożonych analiz względem wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. 2012 poz. 388). Wnioskodawca udzielił wyjaśnień pismem z dnia 4.05.2015 r., przekazany przez Ministerstwo Zdrowia dnia 5.05.2015 r. pismem znak PLR.4600.22.2015.3.KWA.

Wraz z wspomnianymi wyżej wyjaśnieniami Wnioskodawca załączył uzupełnione analizy: ekonomiczną oraz wpływu na budżet płatnika publicznego wraz z dokumentami programu Excel. Wnioskodawca przekazał analizy zawierające wyniki dla cen progowych w analizie wrażliwości analizy ekonomicznej, a także uzasadniono wpisanie leku do obecnej grupy limitowej i przedstawiono oszacowania wariantów skrajnych w analizie wpływu na budżet.

Należy podkreślić, że załączone uzupełnienia w dalszym ciągu nie spełniają wymagań określonych § 6 ust. 1 pkt 10 Rozporządzenia, tj. analiza wpływu na budżet nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji przeprowadzonych w ramach analizy. Modyfikacja

wybranych danych wejściowych do modelu nie przekładała się na zmianę wyników analizy, co utrudniało weryfikację poprawności konstrukcji modelu.

[Źródło: korespondencja MZ, korespondencja AOTMiT]

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Wnioskowana technologia medyczna była już przedmiotem oceny Agencji. Wydano 4 stanowiska, w tym 3 negatywne: Stanowisko Rady Konsultacyjnej Nr 11/2007 z dnia 22 listopada 2007 r., Uchwała Rady Konsultacyjnej nr 55/15/2008 z dnia 16 października 2008 r., Stanowisko Rady Przejrzystości nr 81/2012 z dnia 17 września 2012 r., oraz 1 pozytywne: Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 14/8/24/2009 z dnia 23 listopada 2009 r. (Rekomendacja nr 4/2009 z dnia 23 listopada 2009 r.). Szczegóły stanowisk/rekomendacji/uchwał Agencji w tematach dotyczących produktu Synagis (pawilizumab) we wskazaniach innych niż wnioskowane przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące paliwizumabu

Ip	Dokumenty Nr i data wydania	Wskazanie	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
1	Rekomendacja nr 70/2012 Prezesa Agencji z dnia 17 września 2012 r.	Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną)	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości nie rekomenduje poszerzenia kryteriów związanych z wiekiem kwalifikującym do profilaktycznego leczenia produktem leczniczym Synagis (paliwizumab) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. 50 mg proszku + 1 amp. 0,6 ml rozp. (100mg/ml), EAN 5909990815616 w ramach programu lekowego "Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną)". <u>Uzasadnienie:</u> Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia jest ocena zasadności poszerzenia populacji pacjentów objętych bezpłatną profilaktyczną terapią produktem leczniczym Synagis (paliwizumab) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. 50 mg proszku + 1 amp. 0,6 ml rozp. (100mg/ml), EAN 5909990815616 w ramach już istniejącego programu lekowego "Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną)". W ocenie Prezesa Agencji nie ma podstaw do rozszerzenia grupy objętych leczeniem w ramach wnioskowanego programu. Obecnie funkcjonujący program zabezpiecza najbardziej zagrożoną populację niemowląt. Przedstawione przez wnioskodawcę dane kliniczne nie dostarczają jednoznacznych argumentów, iż proponowane niewielkie poszerzenie populacji dzieci o wnioskowany wiek urodzeniowy i metrykalny przyniesie wymierną korzyść kliniczną, mając na względzie, że objęcie finansowaniem wzmiankowanej populacji wiązałoby się ze wzrostem rocznych inkrementalnych wydatków z budżetu płatnika publicznego. Na uwagę zasługuje także fakt, iż dostępne pozytywne rekomendacje praktyki klinicznej, warunkowo dopuszczają stosowanie ocenianej technologii u dzieci z wysokim ryzykiem infekcji RSV. Także rekomendacje finansowe zwracają uwagę na trudno mierzalny efekt terapeutyczny versus koszty całkowite stosowania ocenianego leku.
	Uchwała Rady Przejrzystości nr 81/2012 z dnia 17 września 2012 r.	Profilaktyka zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt wysokiego ryzyka	<u>Zalecenia:</u> Rada wnioskuje o zachowanie programu w dotychczasowym kształcie. <u>Uzasadnienie:</u> Dotychczasowy program zabezpiecza najbardziej zagrożoną grupę dzieci.
2	Rekomendacja nr 4/2009 Prezesa Agencji z dnia 23 listopada 2009 r.	Profilaktyki zakażeń wirusem RS	<u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia „profilaktyka zakażeń wirusem RS przy wykorzystaniu produktu leczniczego paliwizumab (Synagis)” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, dla populacji niemowląt z przewlekłą chorobą płuc, które nie ukończyły 3 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 30 tygodnia oraz dla populacji niemowląt z przewlekłą chorobą płuc, które nie ukończyły 6 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 28 tygodnia. <u>Uzasadnienie:</u>

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

			<p>Paliwizumab jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną dla dzieci szczególnie zagrożonych infekcją wirusem RS. Lek ma udowodnioną skuteczność w redukcji liczby hospitalizacji, ale nie wpływa na ogólną śmiertelność pacjentów. Ze względu na wskazania do stosowania tego leku oraz bardzo wysoki koszt terapii, finansowanie ze środków publicznych tej technologii medycznej powinno odbywać się w ramach programu zdrowotnego, który zagwarantuje prawidłową kwalifikację pacjentów i umożliwi zbieranie danych o efektywności klinicznej tego leku. Stanowisko Rady Konsultacyjnej wskazuje zasadność zakwalifikowania produktu leczniczego paliwizumab (Synagis) w profilaktyce zakażeń wirusem RS, jako świadczenia gwarantowanego ze wskazaniem na populację efektywne kosztowo. Wyniki przeprowadzonej analizy, przy uwzględnieniu charakteru punktu końcowego i wysokich kosztów rozpatrywanej technologii, wykazują efektywność kosztową dla populacji, której racjonalność finansowania znajduje uzasadnienie dla grup niemowląt z przewlekłą chorobą płuc które nie ukończyły 3 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 30 tygodnia oraz niemowląt z przewlekłą chorobą płuc, które nie ukończyły 6 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 28 tygodnia.</p>
	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 14/8/24/2009 z dnia 23 listopada 2009 r.</p>	<p>Profilaktyka zakażeń wirusem RS</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „profilaktyka zakażeń wirusem RS przy wykorzystaniu produktu leczniczego paliwizumab (Synagis)” realizowanego w ramach programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego. Ze względu na bardzo wysoki koszt terapii wskazane by było, żeby terapeutyczny program zdrowotny zawęził populację leczonych pacjentów do grup, których leczenie jest efektywne kosztowo.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Paliwizumab jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną dla dzieci szczególnie zagrożonych infekcją wirusem RS. Lek ma udowodnioną skuteczność w redukcji liczby hospitalizacji, ale nie wpływa na ogólną śmiertelność pacjentów. Ze względu na ograniczone wskazania do stosowania tego leku oraz bardzo wysoki koszt terapii, finansowanie ze środków publicznych tej technologii medycznej powinno odbywać się w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, który zagwarantuje prawidłową kwalifikację pacjentów i umożliwi zbieranie danych o efektywności klinicznej tego leku.</p>
3	<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 55/15/2008 z dnia 16 października 2008 r.</p>	<p>Profilaktyka zakażeń wirusem RS</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych paliwizumabu (Synagis) w profilaktyce zakażeń wirusem RS.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Od czasu wydania poprzedniej rekomendacji Rady Konsultacyjnej nie pojawiły się nowe dowody naukowe. Dostępne wyniki badań randomizowanych wykazują brak wpływu leczenia paliwizumabem na śmiertelność pacjentów i na konieczność zastosowania u nich wentylacji mechanicznej. Wykazano jedynie zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS. Długoterminowy wpływ profilaktyki z paliwizumabem na późniejsze powikłania, w tym zachorowanie na astmę, jest niepewny. Koszty uzyskania korzyści zdrowotnej są bardzo wysokie. Nowy wniosek zawiera jedynie analizę wykonaną post hoc, sugerującą istnienie subpopulacji pacjentów zagrożonych infekcją wirusa RS, u których stosowanie paliwizumabu mogłoby być bardziej efektywne klinicznie i kosztowo. Zdaniem Rady hipoteza ta wymagałaby potwierdzenia w bezpośrednim badaniu, natomiast obecnie brak jest wystarczających dowodów uzasadniających rekomendowanie finansowania paliwizumabu ze środków publicznych.</p>
4	<p>Rekomendacja Rady Konsultacyjnej Nr 11/2007 z dnia 22 listopada 2007 r.</p>	<p>Profilaktyka zakażeń wirusem RS</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Działając na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych stosowania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> 1. Dostępne dowody nie potwierdzają tezy, że podawanie paliwizumabu zmniejsza śmiertelność pacjentów. 2. Przedstawione analizy wykazują zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. 3. Długoterminowy wpływ profilaktyki na późniejsze powikłania zakażenia RSV, w tym zachorowania na astmę, jest niepewny. 4. Z uwagi na bardzo wysokie koszty profilaktyki paliwizumabem i ograniczony do hospitalizacji efekt kliniczny, koszty uzyskania korzyści zdrowotnej pozostają</p>

			nieakceptowalnie wysokie.
--	--	--	---------------------------

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Nie dotyczy.

2.4. Problem zdrowotny

Definicja

Wrodzone wady serca (CHD) definiuje się jako nieprawidłowości strukturalne w obrębie wielkich naczyń serca lub klatki piersiowej, o realnym lub potencjalnym znaczeniu funkcjonalnym. CHD może być hemodynamicznie istotne jeśli znacząco oddziałuje na perfuzję krwi lub wpływa na krążenie. [Mitchell 1971]

Wirus syncytium nabłonka oddechowego (RSV) (rodzina *Paramyxoviridae*, rodzaj *Pneumovirus*) należy do wirusów zawierających jednoniciowe (ss)RNA o ujemnej polarności. Występuje w dwóch odmianach serotypowych, A i B, różniących się budową glikoproteiny otoczki [Denys 2009/2010].

Dzieci z CHD należą do grypy wysokiego ryzyka wystąpienia ciężkiej choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej infekcją wirusem RS. W tej grupie pacjentów przebieg choroby jest cięższy, dochodzi do częstszych powikłań i jest większe ryzyko zgonu [Resch 2012].

Epidemiologia

Na podstawie populacyjnych dodatnich odczynów serologicznych można stwierdzić, że aż 70% dzieci do 5. r.ż. ulega zakażeniu RSV i prawie 90% ludzi dorosłych; u 25% chorych mogą również występować zakażenia wirusowe mieszane najczęściej z parainfluzją typu 1 i 3 i z grypą B, a także z zakażeniami *Chlamydia trachomatis*. Reinfekcje RSV zdarzają się najczęściej pod koniec 2. r.ż. Świadczy to o ogromnym znaczeniu zakażenia RSV w patologii pediatrycznej, również i w naszym kraju, np. etiologię wirusową z dominacją RSV wykryto u 49,4% dzieci poniżej 2. r.ż., hospitalizowanych z powodu ostrych zakażeń dróg oddechowych w Warszawie w latach 1993-1994. Dzieci z zakażeniem RSV często wymagają hospitalizacji. Śmiertelność niemowląt z powodu zakażenia RSV wynosi 2-3%, ale u dzieci z grup ryzyka może być wielokrotnie większa. [Rudkowski 2008].

Zakażenie wirusem RS następuje drogą kropelkową, również kontaktową, np. przez ręce personelu zakażone wydalinami chorego. Skutkiem może być zakażenie szpitalne. Epidemie pozaszpitalne zdarzają się w zimie i wczesną wiosną. Chorują głównie dzieci do 4 r.ż. Zaraźliwość trwa do 8 dni, a nawet do 4 tygodni u dłużej chorujących [Rudkowski 2008].

Na świecie rodzi się przeszło 1 300 000 dzieci z CHD rocznie. W Europie liczba ta wynosi ok 108 000 (1,5% populacji) [Hoffman 2013].

Według danych EUROCAT w Polsce w latach 2000-2005 zarejestrowano 2304 noworodków z CHD, co stanowi ok 1% wszystkich odnotowanych w tym okresie urodzeń (206170). Szacuje się, że spośród wszystkich CHD ok 35-40% jest istotne hemodynamicznie. [<http://www.eurocat-network.eu>, Feltes 2005]

Na podstawie opinii ekspertów klinicznych, prof. J. Moll, prof. R. Lauterbacha i prof. E. Helwich, można wnioskować, że szacunkowa liczba dzieci, która zgodnie z kryteriami definiującymi istotną hemodynamicznie wrodzoną wadę serca zostałaby zakwalifikowana do programu profilaktycznego wynosi 200-350 pacjentów w skali roku.

Wirus RS może wywoływać zakażenie wszystkich odcinków układu oddechowego. Następstwa zależą od wieku pacjenta, stanu układu immunologicznego i chorób towarzyszących. Zakażenia zwykle są bezobjawowe albo przebiegają łagodnie, pod postacią infekcji górnych dróg oddechowych bądź przeziębienia, szczególnie u starszych dzieci i dorosłych. Możliwy jest jednak ciężki przebieg, z zapaleniem oskrzelików i zapaleniem płuc. Okres inkubacji wynosi 5 dni. Choroba rozpoczyna się objawami infekcji górnych dróg oddechowych, po 3 dniach drogą zstępującą rozszerza się na dolne drogi oddechowe i

powoduje zapalenie oskrzelików lub zapalenie płuc. Powikłaniem infekcji RSV może być zapalenie ucha środkowego.

Zakażenie RSV pobudza zarówno mechanizmy odporności komórkowej jak i humoralnej. O decydującym znaczeniu obronnym odporności komórkowej świadczą spostrzeżenia, że zwierzęta doświadczalne pozbawione limfocytów CD4 i CD8 nie mogą zwalczyć zakażenia RSV. W przebiegu zakażenia RSV pojawiają się przeciwciała w surowicy, ich miano może narastać w okresie do 6 tygodni, szczególnie w klasie IgA i IgG. U młodszych niemowląt narastanie miana przeciwciał może być niewielkie, a nawet poniżej wykrywalności laboratoryjnej tak, że ujemne odczyny serologiczne u niemowląt nie wykluczają rozpoznania etiologii RSV. Miano przeciwciał neutralizujących w surowicy krwi pępowinowej w zakresie od 1/200 do 1/400 jest wystarczające, aby zapobiec zakażeniu RSV u niemowlęcia. Nie chroni przed reinfekcją nabyta odporność komórkowa, a odpowiedź immunologiczna limfocytów CD4 i CD8, w tym wydzielanie cytokin, może nawet zaostrzać objawy choroby w przebiegu naturalnej reinfekcji lub po eksperymentalnym szczepieniu przeciw RSV.

[Denys 2009/2010, Rudkowski 2008]

Objawy i postacie choroby

- **Lekka** postać nieżytowa górnych dróg oddechowych: małoobjawowa, z sennością, niechęcią do ssania, pogorszeniem stanu ogólnego, zdarza się najczęściej u niemowląt karmionych piersią (IgA w pokarmie ma znaczenie ochronne). Nie wymaga hospitalizacji i ma dobre rokowanie.
- **Typowa** postać nieżytu górnych dróg oddechowych u niemowląt objawia się gorączką i kaszlem wskutek zapalenia górnych dróg oddechowych, niekiedy łącznie z zapaleniem krtani, tj. z dusznością wdechową, świstem krtaniowym i sinicą w różnym nasileniu. Postać ta może wymagać hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii.
- **Zapalenie oskrzelików (*bronchiolitis*)** z niewydolnością oddechową. Dominuje raczej duszność wdechowa, świst oddechowy (ang. *wheezing*) imituje stan astmatyczny, pojawia się zasinienie twarzy z powodu hipoksemii. Klatka piersiowa jest rozdęta, granice płuc obniżone, występują liczne zmiany osłuchowe, tj. świsty, furczenia oraz niedźwięczne drobnobańkowe rżężenia, świadczące o wysięku w drobnych oskrzelikach. Wydech jest wydłużony, akcja oddechowa przyspieszona. U wcześniaków występują napady bezdechu. Gorączka nie jest wysoka. Obraz radiologiczny nie ma cech charakterystycznych, mogą być drobnoplamiste lub zlewające się zacinienia, również pola rozedmy zastępczej. Stan dziecka ocenia się jako ciężki, jeżeli wysycenie krwi tlenem w badaniu oksymetrycznym wynosi poniżej 92%, występuje *tachypnoe* > 60/min. u dzieci < 2 m.ż., >50/min. u dzieci od 2 do 12 m.ż. i > 40/min. u dzieci > 12 m.ż., wygląd dziecka wskazuje na ciężki stan. Dokładniejszych danych dostarcza gazometria krwi (O₂↓PCO₂↑). Niemowlęta w znacznym odsetku wymagają hospitalizacji. Nadkażenia bakteryjne układu oddechowego zdarzają się raczej rzadko (1% przypadków).
- **Postać płucna (zapalenie płuc)** u dorosłych poddanych immunosupresji lub u osób w starszym wieku; przede wszystkim trzeba ją odróżnić od grypy. Ciężki przebieg może rozwinąć się u biorców przeszczepów leczonych immunosupresyjnie.

Wirus RS stanowi najczęstszy czynnik etiologiczny zapalenia oskrzeli, oskrzelików i płuc u niemowląt i małych dzieci.

[Denys 2009/2010, Belino-Studzińska 2008].

Diagnostyka

Rozpoznanie można potwierdzić najczęściej stosowanym rutynowo badaniem immunofluorescencyjnym na obecność wirusa w śluzie, wykryciem przeciwciał w surowicy krwi metodą ELISA oraz – w specjalistycznych ośrodkach – badaniem materiału metodą PCR. Obraz morfologiczny krwi obwodowej nie jest charakterystyczny, liczba leukocytów i rozmaz są prawidłowe, jeśli nie ma nadkażenia bakteryjnego. Rozpoznanie różnicowe obejmuje choroby układu oddechowego o innej etiologii, np. grypę, paragrypę,

chorobę adenowirusową lub wywołaną metapneumowirusami, zakażenia bakteryjne, np. krztusiec, chlamydiozę. Jeżeli przebiegają one bez charakterystycznych cech klinicznych, to mogą być rozpoznawane głównie na podstawie badań laboratoryjnych. Ocena odczynów serologicznych, np. pojedynczego miana przeciwciał swoistych, jest mało miarodajna, gdyż niemowlęta poniżej 9. mż. zazwyczaj mają niskie miana, szczególnie przeciw RSV, a nawet pozostają seroujemne, mimo zakażenia, a młodsze dzieci wytwarzają przeciwciała gorzej niż osoby dorosłe. Bardziej znaczące jest narastanie miana przeciwciał, a także dodatni test wykrywający obecność swoistego antygeny, np. bezpośredni test immunofluorescencyjny w śluzie jamy nosowo-gardłowej lub z oskrzeli. Próba immunofluorescencji bezpośredniej jest obecnie wykonywana rutynowo, daje miarodajny wynik w ciągu kilku godzin, umożliwia właściwe rozpoznanie etiologiczne oraz racjonalne postępowanie epidemiologiczne i lecznicze [Rudkowski 2008].

Leczenie

Leczenie objawowe i pielęgnowanie mają podstawowe znaczenie. W *bronchiolitis* rutynowo stosuje się inhalacyjnie nawilżanie powietrza oddechowego, które można wzbogacić tlenem podawanym donosowo lub przez maskę, jeżeli występują objawy niedotlenienia. Inhalacje z soli fizjologicznej wywołują rozluźnienie śluzu zalegającego w oskrzelikach. Oklepywanie klatki piersiowej, także ułożenie ciała, sprzyjają drenażowi dróg oddechowych. Znaczne złagodzenie objawów oddechowych powoduje również doustne, a nawet dożylnie nawadnianie chorego. Wskazane jest również karmienie niemowląt pokarmem zagęszczonym, co ma zapobiegać aspiracji treści żołądkowej do dróg oddechowych, będącej częstym powikłaniem wywołującym zachłystowe zapalenie płuc, a także późnym powikłaniem w postaci uczulenia na białko krowie. Następstwem tego powikłania w późniejszym okresie może być nadreaktywność oskrzeli, która pojawia się u 83% dzieci leczonych bez zagęszczonej diety i bez rybawiryny, w porównaniu do 45% dzieci leczonych wcześniej rybawiryną i dietą zagęszczoną. Wymienione zabiegi leczniczo-pielęgnacyjne (nawadnianie, inhalacja, leki przeciw nadkwaśności żołądka, zapobieganie aspiracji treści pokarmowej) mają więc znaczenie zarówno w leczeniu ostrego zakażenia RSV, jak i w zapobieganiu powikłaniom ze strony układu oddechowego. Cele leczenia etiopatogenetycznego: niszczenie farmakologiczne wirusa, zwalczanie nadmiernego odczynu zapalnego i kaskady cytokinowej (działanie immunomodulacyjne), a ponadto leczenie antagonistami leukotrienów – zazwyczaj jako terapia skojarzona [Rudkowski 2008].

Rybawiryna (Virazol) ma działanie etiotropowe, od 1986 r. jest stosowana w USA, w inhalacjach 6g/dawkę, niezależnie od wieku, przez 12 do 20 godzin dziennie przez 3-7 dni i tylko w bardzo ciężkich przypadkach. Rybawiryna musi być podawana przez specjalny inhalator rozpylający bardzo małe cząsteczki aerozolu SPAG II (ang. *small particle aerosol generator*). Rybawiryna podana odpowiednio wcześniej może skutecznie przerwać inwazję wirusa, skrócić okres ostrej choroby oraz zmniejszyć ryzyko późnych powikłań, np. nadreaktywności oskrzeli. Nie wszystkie oceny tego leku są zgodne co do jego skuteczności i obecnie eksperci sugerują opcjonalne stosowanie tego leku. Istnieją obawy co do wpływu na personel, gdyż rybawiryna wykazuje działanie mutagenne, teratogenne lub karcinogenne u zwierząt doświadczalnych, chociaż nie obserwowano dotąd takich przypadków u ludzi. Ograniczeniem w stosowaniu jest także bardzo wysoka cena rybawiryny. Wobec powyższych zastrzeżeń główne wskazania do stosowania inhalacyjnego rybawiryny zostały podane przez Komitet Chorób Zakaźnych Amerykańskiej Akademii Pediatrycznej (Pediatrics, 1996, 97, 137). Obejmują one niemowlęta i młodsze dzieci z wysokim ryzykiem ciężkiego zakażenia RSV ze względu na:

- Wrodzone wady serca, dysplazję oskrzelowo-płucną, mukowiscydozę płucną i inne przewlekłe choroby płuc;
- Stan immunosupresji wywołany chorobą lub np. leczeniem, w AIDS, w zespołach wrodzonych niedoborów odporności (SCID) albo po transplantacjach narządów, co może być przyczyną przewlekłego i ciężkiego, letalnego przebiegu zakażenia RSV;
- Bardzo ciężki przebieg RSV z zastosowaniem wspomaganego oddechu lub bez;
- Wiek, tj. najmłodsze niemowlęta poniżej 6. tygodnia życia albo niemowlęta z wrodzonymi wadami kilku narządów, z chorobą neuromięśniową lub metaboliczną [Rudkowski 2008].

Dotychczasowe prospektywne doświadczenia z podwójnie ślepą próbą, randomizowane i z użyciem placebo, nie dały żadnego dowodu na skuteczność prednizonu w *bronchiolitis* RSV. Stosuje się jednak inhalacje budesonidu, np. 500 mg 3 razy/dobę przez 7 dni albo 500 mg 2 razy/dobę przez 8 tygodni. Dłuższe leczenie zmniejszało częstość występowania astmy o 70%. Leki rozszerzające oskrzela mogą mieć chwilowy dodatni wpływ u dzieci ze świstem oddechowym, np. inhalacja metaproterenolu (oryprenalina = Astmopent) lub albuterolu (Salbutamol) 0,5 mg/kg mc./dawkę co 1 godzinę. Kromoglikan disodowy w dawce inhalacyjnej 20 mg 3 do 4 x na dobę przez 8 tygodni zmniejszał liczbę epizodów świstu oddechowego po przebyciu *bronchiolitis*. Leczenie antybiotykami ze względu na udowodnioną etiologię wirusową *bronchiolitis* nie ma zastosowania, a może przyczynić się do wytworzenia antybiotykooporności szczepów kolonizujących górne drogi oddechowe i ewentualnie zagrażać powikłaniem bakteryjnym. Wskazaniem do stosowania antybiotyku może być współistniejące ognisko zapalne pozapłucne lub wystąpienie zapalenia płuc w czasie hospitalizacji (zakażenie szpitalne). W leczeniu zakażenia nie są skuteczne swoiste immunoglobuliny (Respigam) ani przeciwciała monoklonalne (paliwizumab), które stosuje się wyłącznie zapobiegawczo. Lekkie postaci zakażenia RSV, które najczęściej występują u 90% zakażonych, nie wymagają hospitalizacji i mają dobre rokowania (objawy ustępują w czasie 10 dni bez leczenia) [Rudkowski 2008].

Profilaktyka

Zakażeniu można zapobiegać przez unikanie kontaktów zakaźnych, szczególnie w sezonie epidemicznym, np. przez unikanie pobytu niemowlęcia w żłobku. W razie hospitalizacji konieczna jest izolacja dzieci chorych z objawami nieżytowymi górnych dróg oddechowych. Przy pielęgnowaniu wszystkich dzieci, w tym także z nieżytem nosa, gardła lub oskrzeli, należy skrupulatnie przestrzegać mycia rąk, dezynfekcji zabawek i powierzchni szpitalnych, gdzie RSV może przetrwać przez kilka godzin. Karmienie naturalne, dobre warunki bytowo-socjalne, unikanie biernego palenia papierosów są również czynnikami wspomagającymi zapobieganie [Rudkowski 2008].

Hiperimmunizowana immunoglobulina ludzka RSV-IVIG (Respigam) w dawce 15 ml/kg mc. lub 750 mg/kg mc. dożylnie jest wstrzykiwana w miesięcznych odstępach na jeden miesiąc przed sezonem epidemicznym i następnie w każdym kolejnym miesiącu w okresie od października do marca lub maja. Zapobiega zakażeniu RSV (30-40% mniej hospitalizacji) i zgodnie z zaleceniami AAP (1997) powinna być stosowana:

- u dzieci poniżej 2. r.ż. z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD) w okresie jednego lub 2 sezonów,
- u noworodków w wieku płodowym 28 tygodni lub poniżej stosuje się RSV-IVIG przed sezonem do ukończenia 12 m.ż., a u noworodków w wieku płodowym 29-32 tygodni – do ukończenia 6 m.ż.

W Polsce na podstawie zalecenia Konsultanta Krajowego (Ped. Pol., 2005, 80 [9], 829-830) powinno się stosować bardziej skuteczny paliwizumab (Synagis Medimmune USA), który jest monoklonalnym, mysim, humanizowanym przeciwciałem. Jest on bezwzględnie zalecany do profilaktyki zakażenia RSV u niemowląt z przewlekłą chorobą płucną oraz u niemowląt z istotną hemodynamicznie wadą serca lub kardiomiopatią. Zaleca się także profilaktyczne stosowanie paliwizumabu w 1. r.ż. u niemowląt bez przewlekłej choroby płuc, urodzonych między 28. a 32. tygodniem ciąży, jeśli mają mniej niż 6 miesięcy na początku sezonu zakażeń. Lek ten podaje się niemowlętom z dysplazją oskrzelowo-płucną lub z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. Zalecono też paliwizumab w 2. r.ż. dzieciom z przewlekłą chorobą płuc, leczonym kortykosteroidami, tlenem, diuretykami lub lekami rozszerzającymi oskrzela.

Paliwizumab podaje się w dawce 15 mg/kg mc. domięśniowo co 30 dni w sezonie epidemicznym, tj. od listopada do marca. Leczenie to – bardzo kosztowne – powinno być prowadzone jedynie w wyspecjalizowanych ośrodkach [Rudkowski 2008].

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2 Charakterystyka wnioskowanego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, opakowanie, kod EAN	Synagis, Palivizumabum, 50 mg, 1 fiol. + 1 amp., EAN: 5909990815616 Synagis, Palivizumabum, 100 mg, 1 fiol. + 1 amp. EAN: 5909990815715
Kod ATC	JO6BB16
Postać	Proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań
Substancja czynna	Palivizumab
Droga podania	Wstrzyknięcie domięśniowe
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Paliwizumab (humanizowane monoklonalne przeciwciało klasy IgG _{1k} zbudowane z sekwencji ludzkich i mysich przeciwciał) wiąże się z antygenowym miejscem A białka fuzyjnego syncytialnego wirusa oddechowego (RSV) tym samym blokując fuzję wirusa z komórką organizmu.

Źródło: ChPL Synagis

2.5.2. Status rejestracyjny

Tabela 3 Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	Centralna
Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu	13 sierpnia 1999
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Synagis jest wskazany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. <i>respiratory syncytial virus</i> , RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV: <ul style="list-style-type: none"> • u dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV, • u dzieci poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w okresie poprzednich 6 miesięcy, • u dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.
Przeciwwskazania	Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1 ChPL Synagis lub na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne.
Dawkowanie	Zalecana dawka paliwizumabu wynosi 15 mg/kg mc., podawane raz w miesiącu w sezonie spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV. Objętość roztworu paliwizumabu (wyrażona w ml), którą należy podawać raz w miesiącu = [masa ciała pacjenta w kg] pomnożona przez 0,15. Jeśli to możliwe, pierwszą dawkę należy podać przed rozpoczęciem sezonu występowania zakażeń RSV. Kolejne dawki należy podawać co miesiąc przez cały sezon występowania zakażeń RSV. Nie ustalono skuteczności paliwizumabu w innych dawkach niż 15 mg/kg mc. lub innego dawkowania niż co miesiąc przez cały sezon występowania zakażeń RSV. Większość doświadczeń dotyczących stosowania paliwizumabu, łącznie z głównymi badaniami klinicznymi III fazy, uzyskano podając produkt leczniczy 5 razy podczas jednego sezonu. Dostępne dane dotyczące podawania więcej niż 5 dawek produktu są ograniczone i dlatego nie ustalono korzyści profilaktycznych wynikających z podawania więcej niż 5 dawek. Aby uniknąć ryzyka powtórnej hospitalizacji, zaleca się, aby dzieci otrzymujące paliwizumab, hospitalizowane z powodu zakażenia RSV, otrzymywały co miesiąc dawkę paliwizumabu przez cały sezon zakażeń RSV. U dzieci poddawanych operacji na otwartym sercu z użyciem krążenia pozaustrojowego zaleca się wstrzyknięcie paliwizumabu w dawce 15 mg/kg mc. jak najszybciej po ustabilizowaniu się stanu pacjenta po operacji, w celu zapewnienia odpowiedniego stężenia paliwizumabu w surowicy. Dzieciom, pozostającym w grupie wysokiego ryzyka występowania choroby wywołanej przez RSV, kolejne dawki należy podawać co miesiąc do końca sezonu występowania zakażeń RSV.
Status leku sierocego	NIE

Źródło: ChPL Synagis, <http://www.ema.europa.eu/ema/>

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4 Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Proponowana cena zbytu netto	[redacted] - 50 mg, 1 fiol. + 1 amp., EAN: 5909990815616 [redacted] - 100 mg, 1 fiol. + 1 amp. EAN: 5909990815715
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Wnioskowane wskazanie	Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24)
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Istniejąca: 1073.0 (Palivizumab)
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[redacted]

Źródło: Wniosek refundacyjny

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5 Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	„Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24)”
Cel programu	Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.
Kryteria włączenia do programu	Istotna hemodynamicznie wrodzona wada serca potwierdzona poprzez obecność sinicy, niewydolności serca lub nadciśnienia płucnego.
Kryteria wyłączenia z programu	<ul style="list-style-type: none"> • Objawy nadwrażliwości na Paliwizumab lub jakiegokolwiek ze składników występujących w preparacie, • objawy nadwrażliwości na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne, • brak zgody opiekuna prawnego pacjenta.

Dawkowanie i sposób podawania	Lek podawany jest w dawce 15 mg/kg masy ciała, we wstrzyknięciu domięśniowym, raz w miesiącu. W przypadku pacjentów, u których wykonano operację serca z użyciem krążenia pozaustrojowego, kolejna dawka leku powinna zostać podana, niezależnie od poprzedniej immunizacji – jak najszybciej po ustabilizowaniu się stanu pacjenta.
Monitorowanie leczenia	Dzieci zakwalifikowane do leczenia paliwizumabem wymagają oceny stanu ogólnego pacjenta (wywiad i badanie fizykalne) przed otrzymaniem kolejnej dawki leku. Dane dotyczące monitorowania pacjenta należy przesłać do konsultanta krajowego w dziedzinie kardiologii dziecięcej po zakończeniu sezonu zakażeń.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

W wyniku przeprowadzonego przez Agencję w dniu 04.05.2015 r. wyszukiwania wytycznych praktyki klinicznej zidentyfikowano łącznie 13 dokumentów odnoszących się do technologii stosowanych we wnioskowanych wskazaniach. Przeszukano następujące źródła informacji medycznej:

- Guidelines International Network (GIN),
- National Institute for Health and Clinical Excellence (NICE),
- National Health and Medical Research Council (NHMRC),
- Prescrire International, Belgian Federal Health Care Knowledge Centre (KCE),
- National Guideline Clearinghouse (NGC),
- New Zealand Guidelines Group (NZGG),
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN),
- Trip DataBase,
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ),
- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego (PTN),
- stronę internetową Polskiego Towarzystwa Wakcynologii (PTW).

Przegląd interwencji rekomendowanych w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 6 Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanych wskazaniach.

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
Polska	Polskie Towarzystwo Neonatologiczne (PTN), 2015	Jedyną możliwością zapobiegania zakażeniom tym wirusem jest immunoprofilaktyka prowadzona w oparciu o paliwizumab, którego skuteczność oceniono w wielu badaniach. Profilaktyka jest prowadzona w czasie sezonu zwiększonego ryzyka zachorowań; w Polsce ma to miejsce od października do kwietnia. Preparat podawany jest domięśniowo w dawce 15 mg/kg m.c. raz w miesiącu, a dla zabezpieczenia przed zachorowaniem zalecane jest 5 dawek leku w comiesięcznych odstępach. Na podstawie analizy długoletnich danych epidemiologicznych pochodzących z programów narodowych realizowanych w większości krajów Unii Europejskiej można stwierdzić, że paliwizumab jest lekiem efektywnym w znacznie szerszej grupie niemowląt ryzyka, niż ta, która dotychczas została objęta profilaktyką w Polsce. Dlatego też istnieje konieczność stopniowego rozszerzania populacji kwalifikowanej do sezonowej profilaktyki zachorowań na RSV przede wszystkim o dzieci z hemodynamicznie istotnymi wadami serca, ale także o noworodki urodzone przedwcześnie z wiekiem płodowym > 28 tygodni.
USA	Inland Empire Health Plan (IEHP), 2014 (Ocena wytycznych AAP dotyczących immunoprofilaktyki RSV oraz lokalnych danych epidemiologicznych w celu corocznego ustalenia kryteriów klinicznych dla sezonu zakażeń)	Kryteria dla stosowania leku Synagis (paliwizumab) dla niemowląt i dzieci z CHD: <ul style="list-style-type: none"> • dzieci ≤1. r.ż. z hemodynamicznie istotną niesiniczą CHD: <ul style="list-style-type: none"> ○ Niemowlęta otrzymujące leki kontrolujące zastoinową niewydolność serca i wymagające zabiegu kardiologicznego, ○ Niemowlęta z umiarkowanym i ciężkim nadciśnieniem płucnym, • dzieci <2. r.ż., które poddano transplantacji serca podczas sezonu zakażeń RSV, • maksymalnie 5 dawek w trakcie okresu zakażeń RSV, • dzieci, które otrzymują profilaktykę i które w dalszym ciągu wymagają interwencji chirurgicznej, pooperacyjną dawkę paliwizumabu (15 mg/kg) po operacji wszczępienia bypassów serca lub po przeprowadzeniu pozaustrojowego natlenienia krwi dla dzieci i niemowląt <24 miesiąca życia. Profilaktyki zakażeń RSV nie należy stosować u pacjentów z CHD, u których nie ma dodatkowych czynników ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia wirusem RS, tj. u: <ul style="list-style-type: none"> • dzieci z nieistotną hemodynamicznie chorobą serca (m.in.: ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu otworu wtórnego, mały ubytek przegrody międzykomorowej,

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

	RSV)	<ul style="list-style-type: none"> • zwężenie prawego ujścia tętniczego, niepowikłane zwężenie zastawki aortalnej, łagodna koarktacja aorty, przerwały przewód tętniczy), • niemowląt po korekcji wady serca, chyba że wymagają dalszego leczenia farmakologicznego niewydolności serca, • niemowląt z łagodną kardiomiopatią niewymagającą farmakoterapii, • dzieci w 2. roku życia, • dzieci z syndromem Downa (z wyłączeniem określonych chorób serca, przewlekłej choroby płuc, wcześniactwa <29 tyg., problemami z oczyszczaniem dróg oddechowych), • hospitalizowane dzieci, które kwalifikują się do profilaktyki paliwizumabem podczas sezonu zakażeń RSV powinny otrzymać pierwszą dawkę paliwizumabu na 48-72 godziny przed lub zaraz po wypisie ze szpitala. <p>Dla hospitalizowanych niemowląt z grupy ryzyka głównym działaniem w celu ograniczenia szpitalnych zakażeń RSV jest ścisłe przestrzeganie praktyki kontroli zakażeń, w tym natychmiastowego uruchomienia odpowiednich procedur dla dzieci zakażonych wirusem. W przypadku wystąpienia ogniska RSV w jednostkach wysokiego ryzyka (np. OIOM) główny nacisk należy położyć na odpowiednie praktyki kontroli zakażeń, zwłaszcza higieny rąk.</p> <p>Nie istnieją dane uzasadniające stosowanie paliwizumabu w kontrolowaniu epidemii związanej z opieką zdrowotną – wykorzystanie paliwizumabu w tym celu nie jest zalecane.</p> <p>Preparat Synagis nie wchodzi w reakcję ze szczepionkami.</p>
USA	American Academy of Pediatrics (AAP), 2014	<p>Zaleca się stosowanie profilaktyki zakażeń wywołanych wirusem RS za pomocą paliwizumabu u niemowląt poniżej 12. m.ż. z istotną hemodynamicznie CHD.</p> <p>Największe korzyści kliniczne ze stosowania paliwizumabu mogą uzyskać niemowlęta z:</p> <ul style="list-style-type: none"> • niesiniczą wadą serca z niewydolnością serca wymagającą leczenia farmakologicznego, u których konieczne będzie przeprowadzenie zabiegu kardiochirurgicznego, • umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem płucnym. <p>Decyzja dotycząca zastosowania profilaktyki paliwizumabem u niemowląt poniżej 1. roku życia i z sinicznymi wadami serca, powinna zostać podjęta w porozumieniu z kardiologiem dziecięcym.</p> <p>Profilaktyki zakażeń RSV nie należy stosować u pacjentów z CHD, u których nie ma dodatkowych czynników ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia wirusem RS, tj. u:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci z nieistotną hemodynamicznie chorobą serca (m.in.: ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu otworu wtórnego, mały ubytek przegrody międzykomorowej, zwężenie prawego ujścia tętniczego, niepowikłane zwężenie zastawki aortalnej, łagodna koarktacja aorty, przerwały przewód tętniczy), • niemowląt po korekcji wady serca, chyba że wymagają dalszego leczenia farmakologicznego niewydolności serca, • niemowląt z łagodną kardiomiopatią niewymagającą farmakoterapii, • dzieci w 2. roku życia. <p>Pacjenci stosujący profilaktykę paliwizumabem, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny w krążeniu pozaustrojowym i wymagają kontynuowania profilaktyki, powinni otrzymać dodatkową dawkę paliwizumabu (15 mg/kg m.c.) po zabiegu. Profilaktykę z użyciem paliwizumabu można również rozważyć u dzieci poniżej 2. r.ż., u których przeprowadzono transplantację serca w czasie sezonu zakażeń wirusem RS.</p>
Kanada	Public Health Agency of Canada (PHAC), 2014	<p>Profilaktyczne podanie paliwizumabu rekomendowane jest w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS u dzieci poniżej 2. roku życia z hemodynamicznie istotnymi sinicznymi i niesinicznymi CHD.</p> <p>Nie zaleca się stosowania profilaktyki u dzieci z niepowikłanymi małymi ubytkami międzykomorowymi czy międzyprzedsionkowymi, jak również z nieistotnymi hemodynamicznie CHD, do których należy m.in. przerwały przewód tętniczy.</p> <p>U dzieci stosujących profilaktykę paliwizumabem, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny w krążeniu pozaustrojowym, zaleca się podanie dodatkowej dawki paliwizumabu wkrótce po powrocie do stanu stabilnego, jeśli kontynuowanie profilaktyki jest nadal wskazane.</p>
Anglia	Public Health England (PHE), 2011; Aktualizacja w 2013	<p>Profilaktyczne podanie paliwizumabu powinno być ograniczone do dzieci z hemodynamicznie istotnymi niesinicznymi CHD, urodzonych przedwcześnie. Rozpoczęcie profilaktyki powinno mieć miejsce na początku sezonu zakażeń wirusem RS, przed ukończeniem przez pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> • 1,5 miesiąca życia w przypadku dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży, • 3. miesiąca życia w przypadku dzieci urodzonych ≤30. tyg. ciąży, • 6. miesiąca życia w przypadku dzieci urodzonych ≤26. tyg. ciąży. <p>Paliwizumab powinien być podawany maksymalnie w pięciu dawkach w miesięcznych odstępach od początku sezonu zakażeń wirusem RS (zwykle 40. tydzień roku – początek października). W przypadku późniejszego rozpoczęcia profilaktyki zaleca się również podanie maksymalnie pięciu dawek, przy czym ostatnia dawka powinna być zastosowana do 8. tygodnia roku (do końca lutego).</p>
Niemcy	Association of Scientific Medical Societies (AWMF), 2012	<ul style="list-style-type: none"> • Zaleca się edukację rodziców na temat korzyści wynikających z profilaktyki zakażeń RSV, • dzieci z grupy wysokiego ryzyka powinny otrzymywać profilaktykę paliwizumabem, • dzieci z grupy umiarkowanego ryzyka mogą otrzymywać profilaktykę paliwizumabem, • profilaktyka paliwizumabem może być stosowana łącznie z aktywną immunizacją, • pierwsza dawka paliwizumabu powinna być podana na 48-72 godziny przed wypisem ze szpitala lub najpóźniej zaraz po wypisie, • początek i koniec profilaktyki powinien być dostosowany do obecnej sytuacji epidemiologicznej. • u dzieci szczególnie zagrożonych, oprócz ogólnie zalecanych szczepień wskazane jest szczepienie przeciw grypie (>6 m.ż.), zalecana jest również ścisła kontrola bliskich

		kontaktów z innymi osobami.
Kanada	Canadian Paediatric Society (CPS), 2009	Zalecenia dotyczące profilaktycznego stosowania paliwizumabu zgodne z PHAC 2014 (opis powyżej).
USA	Cincinnati Children's Hospital Medical Center (CCHMC), 2010	Zaleca się, aby poinformować rodziców dziecka o sposobach zapobiegania ostremu zapaleniu oskrzeli ków przed wypisaniem noworodka ze szpitala oraz w trakcie kolejnych wizyt. Środki zapobiegawcze obejmują: <ul style="list-style-type: none"> • mycie rąk, • unikanie ekspozycji dziecka na dym tytoniowy lub inne zanieczyszczenia, • ograniczenie kontaktu dziecka z zakażonym rodzeństwem, • protekcyjne korzyści karmienia piersią przez pierwsze 6 m.ż., • terapie profilaktyczne, takie jak paliwizumab (Synagis, MedImmune), mogą być rozważone dla wybranych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka. <p>Chociaż paliwizumab zmniejsza ryzyko hospitalizacji i jest bezpieczny, nie wykazano efektywności kosztowej stosowania tego leku dla wszystkich niemowląt ze względu na wysoki koszt preparatu i niezmiennie niskie wskaźniki śmiertelności z powodu zapalenia oskrzelików wywołanych RSV.</p>
Hiszpania	Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia (AQuAS), 2007	<p>Profilaktyka paliwizumabem jest zalecana w celu zapobieżenia ciężkim chorobom dolnych dróg oddechowych wymagających hospitalizacji wywołanych przez wirusa RS w trakcie okresu spodziewanego ryzyka infekcji RSV ,dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci < 2.r.ż., które wymagały leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w ciągu ostatnich 6 miesięcy, • dzieci < 2 r.ż., z istotną hemodynamicznie CHD, • niemowląt urodzonych w 35 tyg. ciąży lub wcześniej, w wieku 6 miesięcy na początku sezonu RSV lub wypisanych ze szpitala w trakcie sezonu RSV. <p>Paliwizumab powinien być podawany co miesiąc od października do marca, w dawce domięśniowej 15 mg/kg.</p> <p>W przypadku pacjentów, u których jest to wskazane, podawanie paliwizumabu w warunkach domowych może poprawić uległość dziecka oraz przyczynić się do mniejszej liczby przyjęć do szpitala z powodu zakażeń RSV.</p> <p>Paliwizumab nie jest skuteczny w leczeniu zakażeń RSV.</p> <p>Paliwizumab zmniejsza częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, ale nie zapobiega zakażeniu we wszystkich przypadkach. To nie wyklucza innych infekcji wirusowych związanych z ostrym zapaleniem oskrzelików. Środki higieny są w takim układzie szczególnie ważne.</p> <p>Inne środki zapobiegania infekcjom RSV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Opiekunowie powinni być informowani o zaletach mycia rąk, aby zapobiec przenoszeniu wirusów związanych z układem oddechowym. • Należy ograniczać kontakt dzieci z osobami z objawami infekcji dróg oddechowych i przebywania w środowisku o wysokim ryzyku zakażenia. • Należy unikać ekspozycji dzieci na tytoń; opiekunowie powinni być poinformowani, że przylegające do odzieży cząstki tytoniu mogą zaszkodzić dzieciom, nawet jeśli nikt nie pali w pobliżu dziecka. • Rodzice muszą być informowani o środkach zapobiegawczych, zanim dzieci zostaną wypisane ze szpitala, zaraz po urodzeniu oraz w trakcie kolejnych wizyt, do 1 r.ż. dziecka, • Opiekunowie powinni być zapoznani z informacjami na temat objawów ostrego zapalenia oskrzelików. • Palenie matki podczas ciąży wydaje się zwiększać ryzyko ostrego zapalenia oskrzelików. Należy unikać palenia w czasie ciąży. • Narażenie na dym tytoniowy zwiększa szybkość przyjęcia do szpitala z powodu zakażenia dolnych dróg oddechowych, w tym zapalenia oskrzelików. • Narażenie na dym tytoniowy nasila objawy i pogarsza rokowanie u pacjentów z ostrym zapaleniem oskrzelików. • Karmienie piersią niemowląt chroni przed infekcją dolnych dróg oddechowych, w tym przed zapaleniem oskrzelików. <p>Zapobieganie szpitalnym infekcjom RSV:</p> <ul style="list-style-type: none"> • RSV jest wysoce zaraźliwy i wnika do organizmu przez błony śluzowe oczu, nosa lub ust. Jest przenoszony w wydzielinach na rękach i odzieży, gdzie może przetrwać przez 6-12 godzin. Kropelki wydzieliny mogą być rozproszone do 2 metrów. RSV jest niszczone przez mydło i wodę lub żel z alkoholem. • Towarzyszący personel medyczny i pacjenci muszą być informowani o drogach przenoszenia wirusa RS i środkach kontroli. • Mycie rąk jest najważniejszym środkiem w zapobieganiu szpitalnym infekcjom RSV. Ręce muszą być odkażone przed i po bezpośrednim kontakcie z pacjentem, po kontakcie z martwym przedmiotem z otoczenia pacjenta i po zdjęciu rękawiczek. Do dezynfekcji rąk zaleca się żele z alkoholem. • Zalecane jest noszenie odzieży ochronnej (szczególnie płaszczy lekarskich i rękawiczek jednorazowych). • Powierzchnie i materiały medyczne, z którymi kontaktuje się pacjent z ostrym zapaleniem oskrzelików powinny być dezynfekowane. • Pacjenci z ostrym zapaleniem oskrzeli ków powinni być izolowane. • Wizyty osób z objawami infekcji dróg oddechowych powinny być ograniczone.

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

		<ul style="list-style-type: none"> Zgodność ze środkami kontroli musi być monitorowana. Dezynfekcja rąk, izolacja, zamknięcie jednostki (zablokowanie nowych przyjęć i ograniczenia wizyt szpitalnych), tworzenie kohort i stosowanie paliwizumabu mogą skutecznie zapobiegać epidemii zakażeń RSV na oddziałach intensywnej opieki noworodków.
Szkocja	Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), 2006	<p>Nie rekomenduje się rutynowego profilaktycznego stosowania paliwizumabu, ze względu na zbyt wysokie koszty terapii. Niemniej paliwizumab może być rozważony do stosowania u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia infekcji spowodowanej zakażeniem wirusem RS, w tym u dzieci poniżej 12. miesiąca życia z niesiniczymi CHD.</p> <p>Badania RCT potwierdzają skuteczność immunoglobuliny RSVIG w redukcji częstości hospitalizacji u przedwześnie urodzonych niemowląt i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną lub CHD. Terapia nie jest dostępna w Wielkiej Brytanii.</p>
Polska	Zespół polskich ekspertów, 2005	<p>Rekomenduje się bezwzględne stosowanie profilaktyki przeciwciałami monoklonalnymi anti-RSV (paliwizumabem) u dzieci poniżej 12. miesiąca życia z istotną hemodynamicznie CHD lub kardiomiopatią, które:</p> <ul style="list-style-type: none"> wymagają leczenia farmakologicznego ciężkiej, jawnej niewydolności serca, zdyskwalifikowanych z leczenia zabiegowego (kardiochirurgicznego lub przeszskórnego) lub u których ciężka, jawna niewydolność serca utrzymuje się mimo leczenia zabiegowego, występuje umiarkowane i ciężkie pierwotne nadciśnienie płucne, mają siniczne wady serca, z przeszskórnym utlenowaniem krwi tętniczej poniżej 90%. <p>Zaleca się profilaktykę zakażenia wirusem RS za pomocą iniekcji paliwizumabu u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD:</p> <ul style="list-style-type: none"> poniżej 12. miesiąca życia, u których: <ul style="list-style-type: none"> wymagane jest farmakologiczne leczenie niewydolności serca, występuje nadciśnienie płucne, obecne są siniczne wady serca, poniżej 24 miesiąca życia, z siniczą lub niesiniczą istotną hemodynamicznie CHD. <p>Nie zaleca się stosowania profilaktyki zakażeń wirusem RS u niemowląt i dzieci z nieistotnymi hemodynamicznie CHD, po korekcji wady serca, po której nie ma potrzeby stosowania leczenia farmakologicznego niewydolności serca oraz u niemowląt z kardiomiopatią niewymagającą leczenia farmakologicznego. W ramach profilaktyki zakażeń wirusem RS rekomendowana jest również edukacja rodziców, pediatrów oraz lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w zakresie zapobiegania narażeniom na środowiskowe czynniki ryzyka zakażeń RSV, np. bierne palenie tytoniu, dzielenie pokoju z rodzeństwem, przebywanie w dużych skupiskach dzieci – np. żłobku. Rekomendowane dawkowanie paliwizumabu wynosi 15 mg/kg domięśniowo co 30 dni w czasie sezonu zakażeń wirusem RS. Powinno się stosować maksymalnie 5 dawek w sezonie.</p>
Europa	Zespół europejskich ekspertów z dziedziny kardiologii dziecięcej, 2005	<p>Zaleca się profilaktyczne stosowanie paliwizumabu u dzieci poniżej 2. roku życia. Istotne hemodynamicznie CHD, w których rekomenduje się profilaktykę paliwizumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> zwiększony przepływ krwi w płucach wymagającego leczenia farmakologicznego, sinicza wrodzona wada serca, zator żył płucnych, nadciśnienie płucne, przewlekła choroba płuc, nieoperowane wady serca lub częściowa korekta skomplikowanej wrodzonej wady serca. <p>Schorzenia, w których nie rekomenduje się profilaktyki paliwizumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> niewpikłany ubytek przegrody międzyprzedsionkowej, niewpikłany mały ubytek przegrody międzykomorowej, niewpikłany przetrwały przewód tętniczy, inne łagodne strukturalne choroby serca. <p>Większość pacjentów wymagających leczenia profilaktycznego stanowią dzieci, które nie ukończyły 1. roku życia, gdyż ta grupa wiekowa jest najbardziej narażona na ryzyko wystąpienia poważnej infekcji wywołanej wirusem RS. Poza tym większość zabiegów korekcyjnych CHD jest przeprowadzana przed ukończeniem przez dziecko 12. miesiąca życia.</p>
Francja	French Paediatric Cardiac Society (FPCS), 2004 (rekomendacje opierają się na wytycznych amerykańskich i brytyjskich)	<p>Największa korzyść ze stosowania profilaktyki paliwizumabem obserwowana jest u dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> z istotną hemodynamicznie CHD, w wieku poniżej 1 roku, które nie były leczone operacyjnie, są po częściowej korekcji wady lub są poddane opiece paliatywnej: <ul style="list-style-type: none"> z wadą serca z przeciekiem lewo-prawym, ze zwiększonym przepływem płucnym, prowadzącym do niewydolności serca i/lub tętniczego nadciśnienia płucnego (duży ubytek w przegrodzie międzykomorowej, całkowity wspólny kanał przedsionkowo-komorowy, pojedyncza komora lub inne złożone, wrodzone wady serca), z wrodzoną wadą serca z przeciekiem prawo-lewym, ze zmniejszonym przepływem płucnym, prowadzącym do widocznej sinicy, w której spoczynkowe, przeszskórne nasycenie krwi tlenem wynosi poniżej 80% (tetralogia Fallota, atrezja tętnicy płucnej, z lub bez ubytku przegrody międzykomorowej, anomalia Ebsteina, pojedyncza komora i inne złożone, wrodzone wady serca), z wadą serca z przeciekiem mieszanym, prowadzącym do sinicy, niewydolności serca i nadciśnienia płucnego (całkowite przełożenie dużych naczyń, wspólny pień tętniczy, pojedyncza komora i inne niemożliwe do naprawienia wrodzone wady serca), z chorobami zastawkowymi serca (zwężenie tętnicy płucnej lub zastawki aortalnej, niedomykalność zastawki aorty z powiększeniem komór i niewydolnością serca),

		<ul style="list-style-type: none"> • profilaktyka jest szczególnie zalecana u dzieci z wysokim ryzykiem oddechowym w razie zakażenia RSV (źle tolerowaną chorobą serca u dzieci poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zakażeń RSV, niewydolnością serca utrzymującą się pomimo leczenia, trudnościami w oddychaniu, hipotrofią, istotnym nadciśnieniem w tętnicy płucnej, niedotlenieniem spoczynkowym – przeskórnym nasyceniem krwi tlenem poniżej 80%), • poniżej 1. roku życia, z kardiomiopatią rozstrzeniową lub przerostową, skutkującą niewydolnością serca, o dowolnym podłożu (niedokrwinnym, metabolicznym, mechanicznym, genetycznym lub zakaźnym), • poniżej 1. roku życia, z tętniczym nadciśnieniem płucnym pierwotnym lub wtórnym, • poniżej 1. roku życia, z ryzykiem hospitalizacji (w celu wykonania operacji lub cewnikowania serca) na początku sezonu zakażeń RSV, • w wieku powyżej 1. roku, ze źle tolerowaną złożoną wadą serca, łącznie z tymi leczonymi w czasie wcześniejszego sezonu zakażeń RSV. <p>Nie zaleca się stosowania profilaktyki paliwizumabem u dzieci po korekcji CHD oraz z niewielką lub dobrze tolerowaną wrodzoną wadą serca, niewymagającą leczenia farmakologicznego lub operacyjnego w ciągu pierwszych 2 lat życia, do których zalicza się:</p> <ul style="list-style-type: none"> • ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej, • ubytek w przegrodzie międzykomorowej z małym i umiarkowanym przeciekiem, • przetrwały przewód tętniczy, • łagodna lub umiarkowana anomalia zastawek, • niepowłokowa koarktacja aorty. <p>Paliwizumab powinien być podawany w maksymalnie pięciu dawkach (15 mg/kg m.c.) w miesięcznych odstępach od początku sezonu zakażeń wirusem RS (od września lub października). Pacjenci stosujący profilaktykę paliwizumabem, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny w krążeniu pozaustrojowym, powinni otrzymać dodatkową dawkę paliwizumabu po zabiegu.</p> <p>Nie każda wada serca, zdefiniowana jako hemodynamicznie istotna, powinna kwalifikować się do leczenia. Kwalifikacja powinna być dokonana indywidualnie przez prowadzącego kardiologa dziecięcego, po uwzględnieniu parametrów klinicznych, oceniających hemodynamiczne i oddechowe konsekwencje CHD, jak również powiązane zaburzenia oraz czynniki środowiskowe.</p>
--	--	--

Wszystkie wytyczne zalecają w profilaktyce zakażeń RSV stosowanie paliwizumabu w okresie podwyższonego ryzyka zakażeń RSV u niemowląt z istotnymi hemodynamicznie CHD, przy czym według CCHMC 2010 i SIGN 2006 profilaktyka paliwizumabem rekomendowana jest jako opcjonalna.

W celu ograniczenia zakażeń RSV, w tym infekcji szpitalnych, zaleca się prowadzenie działań ukierunkowanych na edukację rodziców, pediatrów i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w zakresie zapobiegania narażenia na środowiskowe czynniki ryzyka zakażeń RSV. Rekomenduje się także ściśle przestrzeganie odpowiedniej praktyki kontroli zakażeń polegającej m.in. na:

- częstym myciu rąk,
- unikaniu narażenia dziecka na dym tytoniowy lub inne zanieczyszczenia,
- noszeniu odzieży ochronnej,
- dezynfekcji materiałów medycznych oraz powierzchni z otoczenia pacjenta,
- unikaniu przebywania w dużych skupiskach dzieci – np. żłobku i dzielenia pokoju z rodzeństwem.

Sugeruje się także, że karmienie piersią niemowląt chroni przed infekcją dolnych dróg oddechowych i rozwojem zapalenia oskrzelików. Przeciwwskazane jest palenie w trakcie ciąży, które może zwiększać ryzyko zapalenia oskrzelików u noworodków.

Tabela 7 Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Ewa Helwich	Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Moll	Prof. dr. hab. med. Ryszard Lauterbach
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Do chwili obecnej brak jest skutecznej technologii medycznej stosowanej w leczeniu zakażenia RSV. Brak jest również możliwości profilaktyki czynnej, czyli szczepienia. Jediną technologią medyczną skuteczną w zapobieganiu zakażeniom w postaci profilaktyki biernej jest paliwizumab.”		„Immunoprofilaktyka jest obecnie jedyną możliwością - metodą ograniczenia częstości zakażeń wywołanych przez wirusa RS stosowana powszechnie na świecie.”
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	„Oceniana skuteczność paliwizumabu w grupie dzieci z wrodzoną wadą serca, której wyniki opublikowano w 2003 roku. U pacjentów przyjmujących paliwizumab stwierdzono: <ul style="list-style-type: none"> • redukcję liczby hospitalizacji związanych z RSV o 45% (p = 0,003); • redukcję całkowitej liczby dni hospitalizacji związanych z RSV o 56% (p = 0,003); • redukcję całkowitej liczby dni hospitalizacji ze zwiększonym podawaniem tlenu w przeliczeniu na 100 dzieci o 73% (p = 0,014). Wnioskowana technologia o 45% redukuje potrzebę hospitalizacji, co jest równoznaczne z redukcją ciężkich, zagrażających życiu zachorowań spowodowanych zakażeniem dolnych dróg oddechowych (zapaleń płuc i zapaleń oskrzelików) u dzieci z wrodzonymi, hemodynamicznie istotnymi wadami serca.”	„Leczenie objawowe”	„Immunoprofilaktyka - czyli stosowanie przeciwciał przeciwko wirusowi RS jest jedyną technologią mogącą skutecznie ograniczać częstość zakażenia. Do czasu opracowania szczepionki przeciw wirusowi RS, będzie to jedyna możliwość ochrony niemowląt przed następstwami zakażenia układu oddechowego wywołanego wirusem RS.”
Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	„Brak jest innych (poza paliwizumabem) swoistych metod profilaktyki zakażeń RSV.”	„Nie ma leczenia przyczynowego”	„Immunoprofilaktyka jest jedyną technologią stosowaną przy tym wskazaniu na całym świecie.”
Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	„Skuteczność i bezpieczeństwo profilaktyki zakażeń RSV u noworodków urodzonych przedwcześnie i z dysplazją oskrzelowo-płucną wykazał prowadzony w Polsce od 2008 r Ogólnopolski Program Zapobiegania RSV. <i>Ped Pol, 2011, 86,4,317-325</i> <i>Postępy Neonatologii, 2013,2,19,69-72</i> U dzieci z wrodzonymi wadami serca istnieją nieprawidłowości mogące nasilać powikłania zakażenia RSV. Są to: upośledzona wydolność układu krążenia i płuc, nadciśnienie płucne, zaburzenia stosunku wentylacji do perfuzji. Bezpieczeństwo i skuteczność profilaktyki	„Immunoprofilaktyka stanowi bardzo ważny element zapobiegania ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanych zakażeniami wirusem RS.”	„Immunoprofilaktyka jest jedyną technologią stosowaną przy tym wskazaniu na całym świecie”

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

Ekspert	Prof. dr hab. Ewa Helwich	Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Moll	Prof. dr. hab. med. Ryszard Lauterbach
	<p>zachorowań na RSV w populacji niemowląt z wrodzonymi wadami serca określono w licznych badaniach.</p> <p><i>Feltes T: J Pediatr, 2003, 143,532-540</i></p> <p><i>Resch B: Curr Opin Cardiol, 2013,28,85-91</i>"</p>		
<p>Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce</p>	<p>„Profilaktyka zakażeń RSV u dzieci urodzonych przedwcześnie z dysplazją oskrzelowo-płucną i wrodzonymi, hemodynamicznie istotnymi wadami serca jest technologią rekomendowaną przez polskie Towarzystwo Neonatologiczne. Ponadto ten sposób postępowania jest powszechnie rekomendowany przez Towarzystwa Naukowe takie jak: PTP, PTW.</p> <p><i>Standardy Opieki Medycznej nad noworodkiem w Polsce, Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego pod red. prof. dr hab. Marii Borszewskiej Kornackiej</i></p> <p><i>Dobrzańska A, Helwich B, Kawalec W, Gadinowski J, Szczapa J, Wysocki J., Zasady zapobiegania rozwojowi zakażeń wywołanych wirusem RS w grupach wysokiego ryzyka.</i></p> <p><i>Ped Pol 2005; 80.9: 829-30</i>"</p>	<p>„Towarzystwa Naukowe PTH, FTP, PTW polskie jak i zagraniczne rekomendują immunoprofilaktykę przy użyciu Paliwizumabu w zapobieganiu infekcjom RS.</p> <p>Programy profilaktyki zakażeń wirusami RS stanowią standard w postępowaniu w krajach UE."</p>	<p><i>„Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC et al. Cardiac Synagis Study Group. Palivizumab Prophylaxis Reduces Hospitalization Due to Respiratory Syncytial Virus in Young Children with Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease J Pediatr 2003, 143:532-540.</i></p> <p><i>Przedruk publikacji: Bernarda Rescha (wersja polskojęzyczna) p.t. Palivizumab w profilaktyce zakażeń syncyjalnym wirusem oddechowym. Pediatric Health 2008, 2:265-278."</i></p>

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Jako komparator dla paliwizumabu, stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej RSV u dzieci w wieku poniżej 1. r.ż. z hemodynamicznie istotną CHD, wskazano brak aktywnej profilaktyki. Uzasadnienie wnioskodawcy dla wyboru komparatora przedstawia Tabela 8.

Tabela 8 Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak profilaktyki/placebo	<ul style="list-style-type: none"> Brak dostępnych i skutecznych metod leczenia przyczynowego infekcji wirusem RS, jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń wirusem RS jest przeciwciało monoklonalne – paliwizumab, wszystkie wytyczne praktyki klinicznej na świecie, jak również wytyczne polskie, rekomendują stosowanie paliwizumabu u dzieci z grup wysokiego ryzyka, do których zaliczają się dzieci z istotną hemodynamicznie CHD. 	wybór zasadny – argumenty przedstawione przez wnioskodawcę są zgodne ze stanem faktycznym

Uwagi Agencji:

Biorąc pod uwagę argumenty przedstawione w AK wnioskodawcy oraz uzyskane opinie eksperckie i wytyczne postępowania klinicznego przedstawione w Rozdz. 3.1.1., zaproponowany komparator dla paliwizumabu we wnioskowanych wskazaniach uznano za właściwy. Nie zidentyfikowano innej substancji zalecanej do stosowania i refundowanej we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

Obok głównego wyszukiwania badań pierwotnych, autorzy AK wnioskodawcy przeprowadzili wyszukiwanie mające na celu zidentyfikowanie opracowań wtórnych dotyczących wnioskowanej technologii (opis strategii wyszukiwania – patrz Rozdz. 3.3.1.1.). Do przeglądu włączono wszystkie opracowania opublikowane przed 25.11.2014 r., tj. dniem przeprowadzenia przez wnioskodawcę wyszukiwania aktualizacyjnego.

W wyniku przeprowadzonego w dniu 23.04.2015 r. przeszukania Agencja odnalazła łącznie 7 dokumentów odnoszących się do skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS u dzieci z grup wysokiego ryzyka, w tym istotną hemodynamicznie CHD. Wszystkie zidentyfikowane opracowania wtórne zostały uwzględnione w AK wnioskodawcy. Opublikowane przeglądy systematyczne oceniające skuteczność kliniczną wnioskowanej technologii zestawiono w Tabeli 9. Przedstawione wyniki i wnioski odnoszą się tylko do populacji z istotnymi hemodynamicznie CHD i porównania wnioskowanej technologii z placebo (PLC).

Tabela 9 Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną paliwizumabu we wnioskowanych wskazaniach.

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
Andabaka 2013 <u>Źródło finansowania:</u> brak danych Wskazane przez wnioskodawcę	Cel: Ocena skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki paliwizumabem w redukcji ryzyka powikłań wywołanych wirusem RS u niemowląt i dzieci w grupie wysokiego ryzyka; ocena efektywności kosztowej (lub użyteczności) terapii; Synteza wyników: ilościowa i jakościowa; Przedział czasu objęty	Populacja: CHD, CLD, BPD; Interwencja: Paliwizumab vs motawizumab/PLC; Punkty końcowe: ciężka choroba dolnych dróg oddechowych związana z infekcją RSV; Metodyka: RCT; Przeszukiwane bazy: CENTRAL, MEDLINE, EMBASE, CINAHL, LILACS, NHS EED, HEED, PEDE; Kryteria wykluczenia: dzieci z mukowiscydozą, raporty analizy kosztów, opisy efektywności kosztowej; Język publikacji: bez ograniczeń;	Włączone badania: 2 RCT (Feldes 2003, Feldes 2011) – Paliwizumab vs PLC, Wyniki: Ogólna jakość RCT była dobra, ale większość ocenianych wyników opierała się na danych tyko z dwóch badań. Profilaktyka paliwizumabem była związana ze statystycznie istotną redukcją w hospitalizacji osób z RSV i statystycznie nieistotną redukcją śmiertelności, w porównaniu z PLC. Częstość wstępowania jakichkolwiek zdarzeń niepożądanych oraz zdarzeń niepożądanych związanych z badanym lekiem była podobna w obu grupach. Wnioski: Stosowanie paliwizumabu zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

	wyszukiwaniem: 1980 – wrzesień 2012;		infekcji wirusem RS oraz redukuje ryzyko ciężkiej choroby dolnego odcinka układu oddechowego, wywołanej wirusem RS u pacjentów z istotną hemodynamicznie CHD
Checchia 2011 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Wskazane przez wnioskodawcę	Cel: Ocena wpływu profilaktyki paliwizumabem na śmiertelność i zachorowalność związaną z zakażeniem RSV, u niemowląt w grupie wysokiego ryzyka (<35 tyg. ciąży, CLD, CHD); Synteza wyników: ilościowa i jakościowa; Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: I 1990 – V 2007 (MEDLINE);	Populacja: CHD, CLD, dzieci urodzone przedwcześnie; Interwencja: Paliwizumab vs PLC; Punkty końcowe: śmiertelność niezależna od przyczyny, śmiertelność z powodu infekcji RSV, częstość hospitalizacji związana z infekcją RSV, zastosowanie opieki medycznej u niemowląt z wysokim ryzykiem infekcji RSV objętych profilaktyką paliwizumabem; Metodyka RCT, retrospektywne i prospektywne badania kohortowe; Przeszukiwane bazy: EMBASE, MEDLINE, Current Contents; Kryteria wykluczenia: brak danych; Język publikacji: bez ograniczeń;	Włączone badania: 1 RCT (Feltas 2003); Wyniki: Śmiertelność niezależna od przyczyny w okresie infekcji RSV wyniosła 12 na 6380 (0,19%) dla niemowląt z profilaktyką vs 33 na 8182 (0,53%) dla niemowląt bez profilaktyki. Wnioski: W grupie stosującej profilaktycznie paliwizumab ryzyko zgonów niezależnie od przyczyny było niższe w porównaniu do braku profilaktyki, aczkolwiek różnica nie była istotna statystycznie. Niezbędne są dodatkowe badania nad przyczyną śmierci wśród niemowląt z grupy wysokiego ryzyka.
Pons 2010 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Wskazane przez wnioskodawcę	Cel: Ocena biernej immunoprofilaktyki w prewencji zakażeń RSV u dzieci z grup wysokiego ryzyka; Synteza wyników: ilościowa i jakościowa; Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 1990 - 2009;	Populacja: CHD, BPD, CLD; Interwencja: Paliwizumab vs motawizumab/PLC/RSV-IG; Punkty końcowe: brak danych; Metodyka: RCT; Przeszukiwane bazy: MEDLINE (2009), strona internetowa FDA; Kryteria wykluczenia: badania kliniczne dotyczące zdrowej populacji lub populacji z ostrą fazą choroby wywołanej RSV; Język publikacji: brak danych	Włączone badania: 1 RCT (Feltas 2003); Wyniki: Paliwizumab zmniejsza częstość hospitalizacji związanej z infekcją RSV (RR 0,29; 95% CI 0,14, 0,62). Wnioski: Stosowanie biernej immunoprofilaktyki istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko przyjęć do szpitala z powodu zakażeń RSV.
Morris 2009 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Canadian Institutes of Health Research Wskazane przez wnioskodawcę	Cel: Określenie wpływu terapii RSV-IG oraz paliwizumabu na częstość przyjęć do szpitala z powodu zakażeń RSV u niemowląt i dzieci w grupie wysokiego ryzyka; Określenie wpływu terapii przeciwciałem na ryzyko zakażeń RSV, intensywną opiekę medyczną, wentylację mechaniczną oraz śmiertelność u niemowląt w grupie wysokiego ryzyka; Synteza wyników: ilościowa; Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: 1966 – IV 2009;	Populacja: CHD, CLD, dzieci urodzone przedwcześnie; Interwencja: Paliwizumab vs PLC/RSV-IG; Punkty końcowe: brak danych; Metodyka: RCT, metaanalizy; Przeszukiwane bazy: MEDLINE, EMBASE, Cochrane Central; Kryteria wykluczenia: brak porównania z PLC lub brakiem profilaktyki, brak randomizacji, przeciwciała stosowane bardziej w celach terapeutycznych niż profilaktycznych, duplikaty publikacji; Język publikacji: bez ograniczeń;	Włączone badania: 1 RCT (Feltas 2003); Wyniki: Ryzyko względne dla częstości hospitalizacji dzieci, które otrzymały paliwizumab wyniosło 0,50 (95% CI 0,38, 0,66). Zastosowanie paliwizumabu spowodowało znaczące zmniejszenie przyjęć na OIOM, ryzyko względne wyniosło 0,29 (95% CI 0,14, 0,59). Wnioski: Skuteczność paliwizumabu i RSV-IG jest zbliżona w odniesieniu do redukcji częstości hospitalizacji z powodu powikłań zakażenia RSV, jak również częstości przyjęć na OIOM.
Wang 2007, 2008 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> National Institute for Health Research (NIHR)	Cel: Ocena skuteczności profilaktyki paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci; Identyfikacja podgrup pacjentów, w których paliwizumab jest efektywny kosztowo;	Populacja: CHD, CLD; Interwencja: Paliwizumab vs PLC; Punkty końcowe: brak danych; Metodyka: RCT, przegląd systematyczny RCT; Przeszukiwane bazy: Cochrane Library, MEDLINE, MEDLINE In-Process, EMBASE, CINAHL, Science Citation Index, National Research	Włączone badania: 1 RCT (Feltas 2003); Wyniki: Profilaktyka paliwizumabem przyczyniła się do 45% redukcji częstości hospitalizacji związanej z infekcją RSV. Częstość hospitalizacji w ramieniu paliwizumab\u wyniosła 5,3% a w grupie PLC 9,7%. Wzrost śmiertelności w grupie kontrolnej był nieistotny statystycznie, ale nie stwierdzono siły badania do wykazania

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

Wskazane przez wnioskodawcę	<p>Synteza wyników: ilościowa i jakościowa;</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: od początku początku powstania bazy do III 2007;</p>	<p>Register, Current Controlled Trials metaRegister, Clinical Trials.gov;</p> <p>Kryteria wykluczenia: badania nie będące RCT, badania uwzględniające wyłącznie dzieci z poza grupy wysokiego ryzyka, badania, stosowanie pojedynczej dawki paliwizumabu lub dawki nieporównywalnej z aktualną praktyką kliniczną, modele zwierzęce, badania: przedkliniczne, biologiczne, recenzje, artykuły wstępne, opinie;</p> <p>Język publikacji: bez ograniczeń;</p>	<p>różnicy. Paliwizumab miał względnie bezpieczny profil zdarzeń niepożądanych.</p> <p>Wnioski: Profilaktyczne stosowanie paliwizumabu jest skuteczne w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV, wymagających hospitalizacji.</p>
<p>Dunfield 2007 <u>Źródło finansowania:</u> Health Canada, dotacje rządowe</p> <p>Wskazane przez wnioskodawcę</p>	<p>Cel: Ocena skuteczności klinicznej paliwizumabu w zapobieganiu chorobom dolnych dróg oddechowych, wywołanych przez RSV u dzieci urodzonych przedwcześnie (<35 tyg. ciąży), niemowląt z BPD oraz u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD; ocena kosztów terapii;</p> <p>Synteza wyników: jakościowa;</p> <p>Przedział czasu objęty wyszukiwaniem: bez ograniczeń;</p>	<p>Populacja: CHD, BPD, dzieci urodzone przedwcześnie;</p> <p>Interwencja: Paliwizumab vs PLC;</p> <p>Punkty końcowe: brak danych;</p> <p>Metodyka: PS, raporty HTA, RCT</p> <p>Przeszukiwane bazy: BIOSIS Previews, EMBASE, MEDLINE, PubMed, Cochrane Library, strony internetowe międzynarodowych agencji HTA (CRD, ECRI, EuroScan, HEED, NICE);</p> <p>Kryteria wykluczenia: brak danych;</p> <p>Język publikacji: angielski, francuski</p>	<p>Włączone badania: 1 RCT (Feltas 2003);</p> <p>Wyniki i wnioski: Paliwizumab zmniejsza ryzyko przyjęć do szpitala z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD.</p>

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna - ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Wyszukiwanie doniesień naukowych dotyczących zastosowania paliwizumabu we wnioskowanym wskazaniu wnioskodawca przeprowadził zgodnie z przygotowanym wcześniej protokołem, w którym uwzględnił kryteria włączenia i wykluczenia badań do przeglądu systematycznego oraz określił strategię wyszukiwania. W pierwszym etapie wyszukiwania doniesień naukowych przeprowadzono przegląd elektronicznych baz informacji medycznej z zastosowaniem słów kluczowych odpowiadających populacji i interwencji, bez zawężania wyszukiwania do słów kluczowych związanych z punktami końcowymi. Wybrane słowa kluczowe połączono operatorami logicznymi. W ten sposób przygotowaną strategię wyszukiwania wnioskodawca zaimplementował do przeszukania najważniejszych baz informacji medycznej:

Identyfikacja dowodów wtórnych (przeglądy systematyczne, metaanalizy, raporty HTA) oraz prób klinicznych dostarczających informacji w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa wnioskowanej technologii została oparta na przeszukaniu:

- **baz informacji medycznej:** MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Biomed Central (via Pubmed), The Cochrane Library (CENTRAL, The Cochrane Database of Systematic Reviews), Center for Reviews and Dissemination,
- **rejestrów badań klinicznych:** clinicaltrials.gov, clinicaltrialsregister.eu,
- **stron internetowych towarzystw naukowych:** American Academy of Pediatrics, American Lung Association, Centers for Disease Control and Prevention, Canadian Paediatric Society, American Society for Microbiology, American Thoracic Society,
- **stron internetowych producentów leków:** AbbVie, Medimmune, AstraZeneca,

- **zasobów wybranych agencji rządowych:** EMA, FDA, MHRA, URPL.

W celu odnalezienia doniesień naukowych, które mogły spełniać kryteria włączenia do przeglądu systematycznego, korzystano również z **referencji odnalezionych doniesień naukowych oraz doniesień z konferencji naukowych**.

Jako datę przeprowadzenia przeglądu w ramach AK wnioskodawcy podano 25.11.2014 r.

Strategia wyszukiwania jest odpowiednio czuła i została zbudowana poprawnie. Hasła były wprowadzane prawidłowo, łączone były też właściwymi operatorami Boole'a. Zakres źródeł podstawowych przeszukany przez wnioskodawcę jest zgodny z wytycznymi Agencji Oceny Technologii Medycznych. Nie podano jedynie informacji o przedziale czasowym objętym wyszukiwaniem. W przeprowadzonym przez wnioskodawcę procesie wyszukiwania uczestniczyło dwóch analityków. W pierwszym etapie obie osoby identyfikowały właściwe słowa kluczowe, które następnie zaimplementowano do finalnej strategii wyszukiwania. Ostateczne przeszukanie w oparciu o przygotowaną strategię przeprowadził jeden analityk. Poprawność przeprowadzonego wyszukiwania została zweryfikowana przez drugiego analityka.

Selekcja odnalezionych publikacji przebiegała dwuetapowo i prowadzona była niezależnie przez dwóch analityków. Weryfikacja na poziomie abstraktów i tytułów (etap I) polegała na tym, że do kolejnego etapu kwalifikowano wszystkie doniesienia wybrane przynajmniej przez jednego analityka. Jeśli nie osiągnięto konsensusu w trakcie weryfikacji badań w oparciu o pełne teksty doniesień (etap II), to ostateczna decyzja uzgadniana była z trzecim analitykiem.

Agencja przeprowadziła aktualizację wyszukiwania badań (data wyszukiwania: 16.04.2015), w których oceniano skuteczność lub bezpieczeństwo paliwizumabu we wnioskowanej populacji w bazach Medline (*via* PubMed), Embase (*via* Ovid), Cochrane Library.

W przeprowadzonym wyszukiwaniu aktualizującym nie zidentyfikowano żadnej dodatkowej publikacji, która kwalifikuje się do włączenia do analizy, zarówno w ramach przeglądu badań wtórnych, jak i pierwotnych.

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 10. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dzieci poniżej 1. r.ż. z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. Z uwagi na ograniczoną dostępność doniesień naukowych na ten temat, do analizy włączano wszystkie badania, niezależnie od kryterium wiekowego.	-	Populacja zgodna z wnioskiem refundacyjnym.
Interwencja	Paliwizumab w dawce 15 mg/kg m.c., podawany raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV, maksymalnie 5 dawek.	-	Interwencja zgodna z wnioskiem refundacyjnym.
Komparatory	Brak profilaktyki/placebo	-	Komparatory zdefiniowane prawidłowo.
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • Ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające hospitalizacji, • ciężkie powikłania zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu, • ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające przyjęcia na OIOM, • ciężkie powikłania zakażenia RSV, wymagające stosowania wentylacji mechanicznej, • zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie), 	-	-

	<ul style="list-style-type: none"> • śmiertelność, • utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych). 		
Typ badań	Randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia w formie publikacji pełnotekstowych (w tym raporty z badań klinicznych) w językach: polskim, angielskim, niemieckim, francuskim.	<ul style="list-style-type: none"> • Badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych, • badania kliniczne bez randomizacji, opisy przypadków, listy do redakcji, artykuły wstępne (editorial), analizy kosztowe i ekonomiczne. 	Metodologiczne kryteria selekcji zdefiniowane prawidłowo.

3.3.1.3. Opis badań pierwotnych uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo paliwizumabu w porównaniu z placebo w profilaktyce zakażeń wirusem RS u dzieci poniżej 2. r.ż., z istotną hemodynamicznie CHD.

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

Tabela 11. Charakterystyka badania włączonego do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>Feltes 2003</p> <p><u>Źródło finansowania:</u> MedImmune Inc.</p>	<p>Rodzaj badania: randomizowane, otwarte, kontrolowane placebo badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych;</p> <p>Opis metody randomizacji: Tak (randomizacja centralna za pomocą systemu IVRS, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania oraz rodzaj wady serca);</p> <p>Zaślepienie: Tak, zaślepienie podwójne;</p> <p>Skala Jadad: 4/5;</p> <p>Analiza: ITT</p> <p>Klasyfikacja AOTM: IIA</p> <p>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: 76 ośrodków w 7 krajach;</p> <p>Opis utraty chorych z badania: Tak, niepełny opis;</p> <p>Okres leczenia: 150 dni;</p> <p>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i>;</p>	<p>- paliwizumab; vs - placebo (PLC);</p> <p>Paliwizumab podawano 15 mg/kg m.c. domięśniowo, co 30 dni, 5 dawek. Placebo o takim samym wyglądzie i objętości jak paliwizumab, podawane domięśniowo co 30 dni, 5 dawek.</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> wiek ≤ 24 mies.; udokumentowana istotna hemodynamicznie CHD; CHD nieoperowana lub po częściowej korekcji. <p>Kryteria wykluczenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> niestabilny stan serca lub układu oddechowego, włączając ciężkie wady nierokujące przeżycia lub wymagające transplantacji serca, hospitalizacja, chyba że przewidywano opuszczenie szpitala w ciągu 21 dni, operacja w ciągu 2 tyg. przed randomizacją, wymagana mechaniczna wentylacja, pozaustrojowe utlenowanie krwi, utrzymanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych lub inne mechaniczne wsparcie układu oddechowego lub serca, inne towarzyszące nieprawidłowości niesercowe lub niewydolność organów, rokujące przeżyciem < 6 mies. lub niestabilne nieprawidłowości w funkcjonowaniu organów, infekcja HIV, ostra infekcja RSV lub inna ostra infekcja lub choroba, wcześniejsze stosowanie paliwizumabu lub innego przeciwciała monoklonalnego, przyjmowanie substancji będących w trakcie badań klinicznych w ciągu ostatnich 3 mies., uczestnictwo w badaniu dotyczącym innego leku lub czynnika biologicznego, przyjmowanie immunoglobuliny podawanej dożylnie (IGIV), np. RSV-IG (RespiGam), w ciągu 3 mies. przed randomizacją, lub przewidywana konieczność stosowania IGIV, RSV-IG lub paliwizumabu (w sposób niezaślepiony) w trakcie trwania badania, mały ubytek przegrody międzykomorowej lub międzyprzedsionkowej bez komplikacji, przetrwały przewód tętniczy; <p>Liczebność populacji: N = 1287, n = 639 (paliwizumab) n = 648 (PLC)</p>	<p>Pierwszorzędowy punkt końcowy:</p> <ul style="list-style-type: none"> Ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV, wymagających hospitalizacji. <p>Drugorzędowe punkty końcowe:</p> <ul style="list-style-type: none"> Łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu, ryzyko hospitalizacji na OIOM, z powodu powikłań zakażenia RSV, długość pobytu na OIOM, ryzyko stosowania wentylacji mechanicznej z powodu ciężkich powikłań, zakażenia RSV, całkowita liczba dni zakażenia RSV, wymagającego stosowania wentylacji mechanicznej, stężenie paliwizumabu w surowicy, profil bezpieczeństwa.

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

Tabela 12. Definicje punktów końcowych, ocenianych w próbie klinicznej włączonej do AK wnioskodawcy

Punkt końcowy	Feltes 2003
Hospitalizacje z powodu pierwotnego zakażenia RSV	Przyjęcie do szpitala z powodu ostrej niewydolności krążeniowo-oddechowej, z pozytywnym wynikiem testu na obecność RSV wykonanym w ciągu 48 godz. przed lub po przyjęciu.
Hospitalizacje z powodu szpitalnego zakażenia RSV	Obiektywne pogorszenie wydolności sercowo-oddechowej, raportowane jako SAE z dodatnim wynikiem testu na obecność RSV.
SAE	Ciężkie zdarzenia niepożądane skutkujące zgonem, zagrożeniem życia, hospitalizacją lub wydłużeniem hospitalizacji, znaczną niepełnosprawnością; lub inne istotne zdarzenia medyczne, które wymagały interwencji w celu zapobieżenia skutkom wymienionym powyżej.

Zródło: Feltes 2003, AK wnioskodawcy

W trakcie przeglądu systematycznego zidentyfikowano jedno badanie oceniające skuteczność praktyczną paliwizumabu stosowanego we wnioskowanych wskazaniach:

- **Bonnet 2011 (NCT01075178):** retrospektywne badanie obserwacyjne przeprowadzone w 32 ośrodkach w 10 krajach porównujące występowanie pierwotnych ciężkich zdarzeń niepożądanych (zakażenie, zaburzenia rytmu serca i zgon) u pacjentów, którzy otrzymali profilaktycznie produkt Synagis oraz pacjentów, którzy nie otrzymali produktu Synagis. (szczegółowy opis badania w rozdz.3.3.4).

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

Próba kliniczna Feltes 2003 to randomizowane, wieloośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo paliwizumabu w porównaniu z placebo w profilaktyce zakażeń wirusem RS u dzieci poniżej 2. roku życia, z istotną hemodynamicznie CHD. Randomizacja do grup nastąpiła przez generowaną komputerowo listę (kod randomizacji wygenerowano za pomocą IVRS¹). Bezpośrednie porównanie paliwizumabu z placebo przebiegało w układzie grup równoległych, w proporcji pacjentów 1:1, ze stratyfikacją uwzględniającą miejsce badania oraz rodzaj wady serca (siniczne/niesiniczne). Przedstawiony w publikacji opis utraty pacjentów z próby zawiera informację o odsetku pacjentów, którzy ukończyli badanie w poszczególnych ramionach, bez podania przyczyny wykluczenia. Z uwagi na powyższe, badaniu Feltes 2003 przyznano 4/5 punktów w skali Jadad. Badane grupy są zbilansowane pod względem liczebności poszczególnych ramion, a populacji włączona do badania liczy 1287 pacjentów. W próbie testowano nadrzędność paliwizumabu nad placebo w zakresie wszystkich ocenianych punktów końcowych (hipoteza *superiority*) i zastosowano wiarygodną dla tego typu badania analizę ITT.

Ograniczenia wskazane przez wnioskodawcę:

„Wyniki analizy klinicznej oraz wnioskowanie oparto na wynikach 1 dostępnego badania RCT, w którym populację docelową stanowiły dzieci poniżej 2. roku życia. W pracy nie podano dokładnych informacji na temat odsetka dzieci poniżej 1. roku życia, a analizę w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek przeprowadzono jedynie odnośnie do pierwszorzędowego punktu końcowego, przy czym analizowano podgrupy ≤6 mies. i >6 mies.”

Ograniczenia wskazane przez Agencję

Zgodnie z informacją zamieszczoną w **ChPL Synagis**: „Paliwizumab może wpływać na testy immunologiczne wykrywające obecność RSV, takie jak niektóre oznaczenia wykrywające obecność antygeny. (...) Paliwizumab nie wpływa na oznaczenia wykorzystujące reakcję łańcuchową polimerazy z odwrotną transkrypcją. Wpływ na oznaczenia mógłby prowadzić do fałszywie ujemnych wyników testów diagnostycznych RSV”. Ostrzeżenie o wpływie paliwizumabu na testy diagnostyczne RSV znajduje się również na stronie organizacji FDA. W badaniu **Deming 2013** udokumentowano wpływ paliwizumabu na większość dostępnych komercyjnych testów diagnostycznych typu CIA/EIA (chromatograficzne/enzymatyczne testy immunologiczne) i DFA/IFA (bezpośrednie i pośrednie testy

¹ Interactive Voice Response System

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

immunofluoresencyjne) wykrywające antygeny wirusa RS. Związku z tym, autorzy zalecają stosowanie testów opartych na amplifikacji kwasów nukleinowych, takich jak ilościowa metoda RT-PCR, ponieważ charakteryzują się wyższą czułością detekcji wirusa RS oraz brakiem potencjalnej ingerencji paliwizumabu. W badaniu jednak nie oceniano materiału pozyskanego od pacjenta, a uzyskane wyniki testów odnoszą się do prób z odpowiednio przygotowanym roztworem paliwizumabu. Z opisu metodyki badania **Feltes 2003** wynika, że do diagnostyki wykorzystano dostępne testy komercyjne wykrywające obecność antygeny wirusa RS, nie ma jednak precyzyjnej informacji o rodzaju stosowanych testów. Wiadomo również, że podłożem dla chorób układu oddechowego u niemowląt mogą być wirusy inne niż RS. Nie można wykluczyć, że część zastosowanych w badaniu testów diagnostycznych wskazało fałszywie ujemne wyniki, a za przyczynę hospitalizacji uznano inny niż RSV czynnik etiologiczny. W takim wypadku rzeczywista skuteczność kliniczna paliwizumabu mogłaby być niższa. Na podstawie dostępnych danych nie można jednak stwierdzić czy ingerencja paliwizumabu z immunologicznymi testami diagnostycznymi w kierunku RSV wpłynęła na wyniki badania **Feltes 2003**.

Zgodnie z metodologią badania Feltes 2003 decyzje dotyczące przyjęć i wypisów pacjentów ze szpitala, a także innych aspektów związanych z postępowaniem w przypadku infekcji RSV, podejmował lekarz prowadzący leczenie. Uwzględnione w pracy punkty końcowe związane z długością hospitalizacji zależą także od subiektywnej oceny lekarza. Długość pobytu pacjenta w szpitalu mogła zależeć nie tylko od stanu klinicznego pacjenta, ale również np. od zaleconego przez lekarza okresu obserwacji po ustąpieniu objawów.

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Synteza jakościowa i ilościowa w AK wnioskodawcy była przejrzysta i kompletna. Wyniki włączonego do analizy badania zaprezentowano w postaci opisowej oraz tabelarycznej. W przypadku analizy punktów końcowych o cechach dychotomicznych w analizie efektywności klinicznej paliwizumabu przedstawiano iloraz szans (OR) i ryzyko względne (RR) oraz prezentowano ich wartość w postaci parametru bezwzględne, tj. bezwzględnej różnicy ryzyka (RD) lub, gdy stwierdzono istotność statystyczną, wartości NNT/NNH. Ciągłe punkty końcowe zademonstrowano w postaci średniej różnicy (MD). Wyniki przedstawiano podając w każdym przypadku 95% przedział ufności (95% CI) oraz poziom istotności statystycznej $\leq 0,05$. Wszelkie oszacowania przedstawione w AK wnioskodawcy przeprowadzono za pomocą programów Sophie v. 1.5.0 oraz MS Excel 2007/2010.

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Skuteczność paliwizumabu w porównaniu z placebo w profilaktyce zakażeń wirusem RS u dzieci poniżej 2. roku oceniano tylko w jednym badaniu RCT: **Feltes 2003** (szczegółowa charakterystyka badania znajduje się w Tabeli 11).

Wyniki istotne statystycznie wyróżniono czcionką **bold**.

Tabela 13 Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo – dane dyskretne (Feltes 2003)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]/NS		
	Paliwizumab	PLC						
CIĘŻKIE POWIKŁANIA ZAKAŻENIA RSV WYMAGAJĄCE HOSPITALIZACJI								
Ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających hospitalizacji	Ogółem	34/639 (5,3)	63/648 (9,7)	0,55 [0,37; 0,82]	0,52 [0,34; 0,80]	-0,04 [-0,07; -0,02]	23 [14; 66]	
	CHD	Sinicze	19/339 (5,6)	27/343 (7,9)	0,71 [0,40; 1,26]	0,69 [0,38; 1,28]	-0,02 [-0,06; 0,01]	NS
		Niesinicze	15/300 (5,0)	36/305 (11,8)	0,42 [0,24; 0,76]	0,46 [0,21; 0,73]	-0,07 [-0,11; -0,02]	15 [9; 42]
	Wiek populacji	≤ 6 mies.	22/365 (6,9)	46/376 (12,2)	0,49 [0,30; 0,80]	0,46 [0,27; 0,78]	-0,06 [-0,1; -0,02]	17 [10; 48]

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

	a-cji						
	>6 mies.	12/274 (4,4)	17/272 (6,3)	0,70 [0,34; 1,44]	0,69 [0,32; 1,47]	-0,02 [-0,06; 0,02]	NS
	6–12 mies.	6,1%	7,3%	nd	nd	nd	nd
	12–24 mies.	1,8%	4,3%	nd	nd	nd	nd
Ryzyko przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV		5/639 (0,8)	16/648 (2,5)	0,32 [0,12; 0,86]	0,31 [0,11; 0,86]	-0,02 [0,03; 0]	60 [33; 323]
Ryzyko ciężkich powikłań, szpitalnego zakażenia RSV wymagających hospitalizacji		3/639 (0,5)	9/648 (1,4)	0,34 [0,09; 1,24]	0,33 [0,09; 1,24]	-0,01 [-0,02; 0,001]	NS
CIEŻKIE POWIKŁANIA ZAKAŻENIA RSV, WYMAGAJĄCE PRZYJĘCIA NA OIOM							
Ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających przyjęcia na OIOM		13/639 (2,0)	24/648 (3,7)	0,55 [0,28; 1,07]	0,54 [0,27; 1,07]	0,02 [-0,03; 0,002]	NS
CIEŻKIE POWIKŁANIA ZAKAŻENIA RSV, WYMAGAJĄCE WENTYLACJI MECHANICZNEJ							
Ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających stosowania wentylacji mechanicznej		8/639 (1,3)	14/648 (2,2)	0,58 [0,24; 1,37]	0,57 [0,24; 1,38]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS
HOSPITALIZACJE							
Ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę		351/639 (54,9)	404/648 (62,3)	0,88 [0,80; 0,97]	0,74 [0,59; 0,92]	-0,07 [-0,13; -0,02]	14 [8; 49]
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych		321/639 (50,2)	359/648 (55,4)	0,91 [0,82; 1,01]	0,81 [0,65; 1,01]	-0,05 [-0,11; 0,003]	NS
CZĘSTOŚĆ PRZEPROWADZENIA OPERACJI SERCA LUB INTERWENCYJNEGO CEWNIKOWANIA SERCA							
Brak interwencji		421/639 (65,9)	410/648 (63,3)	1,04 [0,96; 1,13]	1,12 [0,89; 1,41]	0,03 [-0,03; 0,08]	NS
Interwencja wykonana zgodnie z planem		164/639 (25,7)	186/648 (28,7)	0,89 [0,75; 1,07]	0,86 [0,67; 1,10]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS
Interwencja wykonana wcześniej niż zaplanowano		34/639 (5,3)	34/648 (5,2)	1,01 [0,64; 1,61]	1,01 [0,62; 1,65]	0,001 [-0,02; 0,03]	NS
Pilna interwencja		20/639 (3,1)	18/648 (2,8)	1,13 [0,60; 2,11]	0,13 [0,59; 2,16]	0,004 [-0,01; 0,02]	NS

Okres obserwacji: 150 dni

Przedstawione powyżej dane świadczą o znamiennej statystycznie różnicy między porównywanymi interwencjami w zakresie pierwszorzędnego punktu końcowego - ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających hospitalizacji. W odniesieniu do ogólnej grupy pacjentów, profilaktyczne podawanie paliwizumabu (5 dawek po 15 mg/kg m.c. domięśniowo, co 30 dni, okres obserwacji: 150 dni) zmniejszyło o 45% (RR: 0,55; (95% CI: 0,37; 0,82)) ryzyko powikłań w porównaniu do próby kontrolnej (PLC); zmniejszenie ryzyka odnotowano dla podgrupy pacjentów z niesinicznym CHD (RR: 0,42; (95% CI: 0,24; 0,76)) oraz podgrupy pacjentów w wieku ≤6 m.ż. (RR: 0,49 (95% CI: 0,30; 0,80)). Natomiast wyniki analiz dla podgrupy pacjentów z sinicznym CHD oraz podgrupy pacjentów w wieku powyżej 6. m.ż. nie wykazały znamiennej różnicy statystycznej. Istotną statystycznie przewagę badanej interwencji nad PLC stwierdzono także w zakresie drugorzędowych punktów końcowych. W wyniku zastosowania profilaktyki paliwizumabem ryzyko przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV uległo redukcji o 68% (RR: 0,32; (95% CI: 0,12; 0,86)), a ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę o 12% (RR: 0,88; (95% CI: 0,80; 0,97)), względem PLC.

Brak istotnych różnic wykazano w odniesieniu do ryzyka:

- ciężkich powikłań, szpitalnego zakażenia RSV,

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

- ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających przyjęcia na OIOM,
- ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających stosowania wentylacji mechanicznej,
- hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych,

oraz dla wszystkich punktów końcowych w zakresie częstości przeprowadzenia operacji serca lub interwencyjnego cewnikowania serca, a także całkowitej liczby dni zakażenia RSV, wymagającej stosowania wentylacji mechanicznej (ogółem i w przeliczeniu na 100 pacjentów).

Tabela 14 Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo – dane ciągłe (Feltes 2003)

Punkt końcowy	Paliwizumab		PLC		MD [95% CI]	IS
	średnia (SD)	N	Średnia (SD)	N		
CIĘŻKIE POWIKŁANIA ZAKAŻENIA RSV WYMAGAJĄCE HOSPITALIZACJI						
Średni czas trwania hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV (w dniach)	10,8 (16,3)	34	13,3 (22,1)	63	-2,50 [-10,23; 5,23]	NIE
Łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV	367	639	836	648	nd	TAK p = 0,003
Łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV/100 dzieci	57,4		129			
CIĘŻKIE POWIKŁANIA ZAKAŻENIA RSV, WYMAGAJĄCE ZWIĘKSZONEGO PODAWANIA TLENU						
Łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu	178	639	658	648	nd	TAK p = 0,014
Łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu/100 dzieci	27,9		101,5			
CIĘŻKIE POWIKŁANIA ZAKAŻENIA RSV, WYMAGAJĄCE PRZYJĘCIA NA OIOM						
Łączna liczba dni pobytu na OIOM z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV	101	639	461	648	nd	NIE p = 0,08
Łączna liczba dni pobytu na OIOM z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV/100 dzieci	15,9		71,2			
CIĘŻKIE POWIKŁANIA ZAKAŻENIA RSV, WYMAGAJĄCE WENTYLACJI MECHANICZNEJ						
Całkowita liczba dni zakażenia RSV, wymagająca stosowania wentylacji mechanicznej	42	639	354	648	nd	NIE p = 0,224
Całkowita liczba dni zakażenia RSV, wymagająca stosowania wentylacji mechanicznej /100 dzieci	6,5		54,7			

Okres obserwacji: 150 dni

Oceniana interwencja, w porównaniu z PLC, przyczyniła się do znamiennego zmniejszenia łącznej liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV (ogółem i w przeliczeniu na 100 pacjentów) (p = 0,003) oraz łącznej liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu (p = 0,014), przy czym nie wskazano istotności statystycznej w odniesieniu do średniego czasu trwania hospitalizacji oraz łącznej liczby dni pobytu na OIOM (ogółem i w przeliczeniu na 100 pacjentów) i całkowitej liczby dni zakażenia RSV wymagających stosowania wentylacji mechanicznej (ogółem i w przeliczeniu na 100 pacjentów).

Uwagi Agencji

Wnioskowane wskazania dotyczą populacji dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca potwierdzoną poprzez obecność sinicy, niewydolności serca lub nadciśnienia płucnego. W badaniu Feltes 2003 ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających hospitalizacji w

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

podgrupie pacjentów z sinicznymi CHD oraz w podgrupie pacjentów w wieku >6 m.ż otrzymujących paliwizumab nie różni się istotnie statystycznie w porównaniu z PLC. Z przedstawionych danych wynika, iż profilaktyka paliwizumabem jest najbardziej skuteczna w przypadku noworodków, które nie przekroczyły 6 m.ż. i cierpią na niesinicze CHD.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Tabela 15 Wyniki analizy bezpieczeństwa paliwizumabu względem PLC (Feltes 2003)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]/NS		
	Paliwizumab	PLC						
ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE								
AE	611/639 (95,6)	625/648 (96,5)	0,99 [0,97; 1,01]	0,80 [0,46; 1,41]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS		
AE związane z leczeniem	46/639 (7,2)	45/648 (6,9)	1,04 [0,70; 1,54]	1,04 [0,68; 1,59]	0,003 [-0,03; 0,03]	NS		
AE związane z układem sercowo-naczyniowym	286/639 (44,8)	315/648 (48,6)	0,92 [0,82; 1,03]	0,86 [0,69; 1,07]	-0,04 [-0,09; 0,02]	NS		
AE związane z układem oddechowym	525/639 (82,2)	547/648 (84,4)	0,97 [0,93; 1,02]	0,85 [0,63; 1,14]	-0,02 [-0,06; 0,02]	NS		
AE wymagające interwencji medycznej	588/639 (92)	605/648 (93,4)	0,99 [0,96; 1,02]	0,82 [0,54; 1,25]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS		
AE związane z terapią, prowadzące do przerwania leczenia	0/639 (0)	0/648 (0)	nd	nd	nd	NS		
SAE	354/639 (55,4)	409/648 (63,1)	0,88 [0,80; 0,96]	0,73 [0,58; 0,91]	-0,08 [-0,13; -0,02]	13 [8; 43]		
SAE związane z leczeniem	0/639 (0)	3/648 (0,5)	0,14 [0,01; 2,80]	0,14 [0,01; 2,80]	-0,005 [-0,01; 0,001]	NS		
SAE raportowane w podgrupie pacjentów z sinicznymi CHD	203/339 (59,9)	230/343 (67,1)	0,89 [0,80; 1,001]	0,73 [0,54; 1,003]	-0,07 [0,14; 0,0004]	NS		
SAE raportowane w podgrupie pacjentów z niesinicznymi CHD	151/300 (50,3)	179/305 (58,7)	0,86 [0,74; 0,99]	0,71 [0,52; 0,98]	-0,08 [-0,16; 0]	12 [7; 224]		
ZGONY								
Zgony niezależnie od przyczyny	Ogółem	21/639 (3,3)	27/648 (4,2)	0,79 [0,45; 1,38]	0,78 [0,0,44; 1,40]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS	
	CHD	Siniczne	11/339 (3,2)	19/343 (5,5)	0,59 [0,28; 1,21]	0,57 [0,27; 1,22]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS
		Niesiniczne	10/300 (3,3)	8/305 (2,6)	1,27 [0,51; 3,18]	1,28 [0,50; 3,29]	0,01 [-0,02; 0,03]	NS
Zgony związane z chorobą układu oddechowego		2/639 (0,3)	2/648 (0,3)	1,01 [0,14; 7,18]	1,01 [0,14; 7,22]	0,00004 [-0,01; 0,01]	NS	
Zgony nagłe		5/639 (0,8)	8/648 (1,2)	0,63 [0,21; 1,93]	0,63 [0,21; 1,94]	-0,005 [-0,02; 0,01]	NS	
Zgony związane z operacją	Ogółem	6/639 (0,9)	5/648 (0,8)	1,22 [0,37; 3,97]	1,22 [0,37; 4,01]	0,002 [-0,01; 0,01]	NS	
	CHD	Siniczne	4/339 (1,2)	2/343 (0,6)	2,02 [0,37; 10,97]	2,04 [0,37; 11,19]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS
		Niesiniczne	2/300 (0,7)	3/305 (1,0)	0,68 [0,11; 4,03]	0,68 [0,11; 4,07]	-0,003 [-0,02; 0,01]	NS
Pozostałe zgony		8/639 (1,3)	12/648 (1,9)	0,68 [0,28; 1,64]	0,67 [0,27; 1,65]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS	

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

Zgony związane z podaniem badanej interwencji	0/639 (0)	0/648 (0)	nd	nd	nd	NS
Zgony związane z RSV	2/639 (0,3)	4/648 (0,6)	0,51 [0,09; 2,76]	0,51 [0,09; 2,77]	-0,003 [-0,01; 0,004]	NS
UTRATA Z BADANIA						
Utrata ogółem	28/639 (4,4)	29/648 (4,5)	0,98 [0,59; 1,63]	0,98 [0,58; 1,66]	-0,001 [-0,02; 0,02]	NS

Okres obserwacji: 150 dni

Tabela 16 Szczegółowe zdarzenia niepożądane, występujące z częstotliwością $\geq 1\%$ (Feldes 2003)

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	OR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]/NS
	Paliwizumab	PLC				
AE						
Infekcja górnych dróg oddechowych (URI)	303/639 (47,4)	299/648 (46,1)	1,03 [0,91; 1,15]	1,05 [0,85; 1,31]	0,01 [-0,04; 0,07]	NS
Wada serca	216/639 (33,8)	231/648 (35,6)	0,95 [0,82; 1,10]	0,92 [0,73; 1,16]	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS
Zapalenie ucha środkowego	117/639 (27,7)	197/648 (30,4)	0,91 [0,77; 1,08]	0,88 [0,69; 1,12]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS
Gorączka	173/639 (27,1)	155/648 (23,9)	1,13 [0,94; 1,36]	1,18 [0,92; 1,52]	0,03 [-0,02; 0,08]	NS
Wysypka	163/639 (25,5)	175/648 (27,0)	0,94 [0,79; 1,13] ^a	0,65 [0,57; 0,94] ^a	-0,01 [-0,06; 0,03 ^a]	NS
Katar	151/639 (23,6)	165/648 (25,5)	0,93 [0,77; 1,12]	0,91 [0,70; 1,17]	-0,02 [-0,07; 0,03]	NS
Biegunka	124/639 (19,4)	123/648 (19,0)	1,02 [0,82; 1,28]	1,03 [0,78; 1,36]	0,004 [-0,04; 0,05]	NS
Zapalenie żołądka i jelit	101/639 (15,8)	107/648 (16,5)	0,96 [0,75; 1,23]	0,95 [0,71; 1,28]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS
Wymioty	92/639 (14,4)	100/648 (15,4)	0,93 [0,72; 1,21]	0,92 [0,68; 1,25]	-0,01 [-0,05; 0,03]	NS
Ból	78/639 (12,2)	75/648 (11,6)	1,05 [0,78; 1,42]	1,06 [0,76; 1,49]	0,01 [-0,03; 0,04]	NS
Kaszel	76/639 (11,9)	91/648 (14,0)	0,85 [0,64; 1,13]	0,83 [0,60; 1,15]	-0,02 [-0,06; 0,02]	NS
Zapalenie spojówek	72/639 (11,3)	60/648 (9,3)	1,22 [0,88; 1,68]	1,24 [0,87; 1,79]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS
RSV	58/639 (9,1)	86/648 (13,3)	0,68 [0,50; 0,94]	0,65 [0,46; 0,93]	-0,04 [-0,08; -0,01]	24 [14; 132]
Sinica	58/639 (9,1)	45/648 (6,9)	1,31 [0,90; 1,90]	1,34 [0,89; 2,01]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS
Nerwowość	56/639 (8,8)	73/648 (11,3)	0,78 [0,56; 1,08]	0,76 [0,52; 1,09]	-0,03 [-0,06; 0,01]	NS
Zapalenie płuc	48/639 (7,5)	64/648 (9,9)	0,76 [0,53; 1,09]	0,74 [0,50; 1,10]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS
Zaparcia	43/639 (6,7)	46/648 (7,1)	0,95 [0,63; 1,42]	0,94 [0,61; 1,45]	-0,004 [-0,03; 0,02]	NS
Infekcja wirusowa	41/639 (6,4)	48/648 (7,4)	0,87 [0,58; 1,30]	0,86 [0,56; 1,32]	-0,01 [-0,04; 0,02]	NS
Zapalenie gardła	40/639 (6,3)	52/648 (8,0)	0,78 [0,52; 1,16]	0,77 [0,50; 1,17]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	40/639 (6,3)	39/648 (6,0)	1,04 [0,68; 1,59]	1,04 [0,66; 1,64]	0,002 [-0,02; 0,03]	NS
Płyn w jamie opłucnej	36/639 (5,6)	42/648 (6,5)	0,87 [0,56; 1,34]	0,86 [0,54; 1,36]	-0,01 [-0,03; 0,02]	NS
Infekcja	36/639 (5,6)	19/648 (2,9)	1,92 [1,11; 3,31]	1,98 [1,12; 3,48]	0,03 [0; 0,05]	37 [20; 203]
Zapalenie oskrzelików	34/639 (5,3)	47/648 (7,3)	0,73 [0,48; 1,12]	0,72 [0,46; 1,13]	-0,02 [-0,05; 0,01]	NS
Anemia	32/639 (5,0)	39/648 (6,0)	0,83 [0,53; 1,31]	0,82 [0,51; 1,33]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS
Świszczący oddech	32/639 (5,0)	33/648 (5,1)	0,98 [0,61; 1,58]	0,98 [0,60; 1,62]	-0,001 [-0,02; 0,02]	NS
Zaburzenia karmienia	31/639 (4,9)	30/648 (4,6)	1,05 [0,64; 1,71]	1,05 [0,63; 1,76]	0,002 [-0,02; 0,03]	NS
Kandydoza jamy ustnej	31/639 (4,9)	48/648 (7,4)	0,65 [0,42; 1,02]	0,64 [0,40; 1,02]	-0,03 [-0,05; 0,001]	NS
Zapalenie oskrzeli	30/639 (4,7)	31/648 (4,8)	0,98 [0,60; 1,60]	0,98 [0,59; 1,64]	-0,001 [-0,02; 0,02]	NS
Zastoinowa niewydolność serca	28/639 (4,4)	34/648 (5,2)	0,84 [0,51; 1,36]	0,83 [0,50; 1,38]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
Zaburzenia	26/639 (4,1)	26/648 (4,0)	1,01 [0,60; 1,73]	1,01 [0,58; 1,77]	0,001 [-0,02; 0,02]	NS

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

oddechowe						
Zaburzenia wzrostu	25/639 (3,9)	21/648 (3,2)	1,21 [0,68; 2,13]	1,22 [0,67; 2,19]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
Infekcja bakteryjna	25/639 (3,9)	25/648 (3,9)	1,01 [0,59; 1,75]	1,01 [0,58; 1,79]	0,001 [-0,02; 0,02]	NS
Duszność	25/639 (3,9)	23/648 (3,5)	1,10 [0,63; 1,92]	1,11 [0,62; 1,97]	0,004 [-0,02; 0,02]	NS
Infekcja układu moczowego	24/639 (3,8)	27/648 (4,2)	0,90 [0,53; 1,55]	0,90 [0,51; 1,57]	-0,004 [-0,03; 0,02]	NS
Przypadkowy uraz	22/639 (3,4)	31/648 (4,8)	0,72 [0,42; 1,23]	0,71 [0,41; 1,24]	-0,01 [-0,04; 0,01]	NS
Reakcja w miejscu podania badanego leku	22/639 (3,4)	14/648 (2,2)	1,59 [0,82; 3,09]	1,61 [0,82; 3,18]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
Niedodma	22/639 (3,4)	17/648 (2,6)	1,31 [0,70; 2,45]	1,32 [0,70; 2,52]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
Niedotlenienie	22/639 (3,4)	35/648 (5,4)	0,64 [0,38; 1,07]	0,62 [0,36; 1,08]	-0,02 [-0,04; 0,003]	NS
Krwawienie	21/639 (3,3)	17/648 (2,6)	1,25 [0,67; 2,35]	1,26 [0,66; 2,41]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
Arytmia	20/639 (3,1)	11/648 (1,7)	1,84 [0,89; 3,82]	1,87 [0,89; 3,94]	0,01 [-0,002; 0,03]	NS
Hipokalemia	20/639 (3,1)	22/648 (3,4)	0,92 [0,51; 1,67]	0,92 [0,50; 1,70]	-0,003 [-0,02; 0,02]	NS
Niewydolność serca	19/639 (3,0)	26/648 (4,0)	0,74 [0,41; 1,33]	0,73 [0,40; 1,34]	-0,01 [-0,03; 0,01]	NS
Zespół grypowy	15/639 (2,3)	11/648 (1,7)	1,38 [0,64; 2,99]	1,39 [0,63; 3,05]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS
Sepsa	14/639 (2,2)	17/648 (2,6)	0,84 [0,42; 1,68]	0,83 [0,41; 1,70]	-0,004 [-0,02; 0,01]	NS
Grzybicze zapalenie skóry	14/639 (2,2)	17/648 (2,6)	0,84 [0,42; 1,68]	0,83 [0,41; 1,70]	-0,004 [-0,02; 0,01]	NS
Senność	13/639 (2,0)	8/648 (1,2)	1,65 [0,69; 3,95]	1,66 [0,68; 4,04]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS
Obrzęk płuc	13/639 (2,0)	9/648 (1,4)	1,46 [0,63; 3,40]	1,47 [0,63; 3,47]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS
Zapalenie zatok	13/639 (2,0)	14/648 (2,2)	0,94 [0,45; 1,99]	0,94 [0,44; 2,02]	-0,001 [-0,02; 0,01]	NS
Egzema	13/639 (2,0)	16/648 (2,5)	0,82 [0,40; 1,70]	0,82 [0,39; 1,72]	-0,004 [-0,02; 0,01]	NS
Zaburzenia układu sercowo-naczyniowego	12/639 (1,9)	12/648 (1,9)	1,01 [0,46; 2,24]	1,01 [0,45; 2,27]	0,0003 [-0,01; 0,02]	NS
Wysięk osierdziowy	12/639 (1,9)	17/648 (2,6)	0,72 [0,34; 1,49]	0,71 [0,34; 1,50]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS
Infekcja grzybicza	11/639 (1,7)	10/648 (1,5)	1,12 [0,48; 2,61]	1,12 [0,47; 2,65]	0,002 [-0,01; 0,02]	NS
Tachykardia	11/639 (1,7)	13/648 (2,0)	0,86 [0,39; 1,90]	0,86 [0,38; 1,92]	-0,003 [-0,02; 0,01]	NS
Podgłośnia zapalenie krtani	11/639 (1,7)	9/648 (1,4)	1,24 [0,52; 2,97]	1,24 [0,51; 3,02]	0,003 [-0,01; 0,02]	NS
Obrzęk	9/639 (1,4)	8/648 (1,2)	1,14 [0,44; 2,94]	1,14 [0,44; 2,98]	0,002 [-0,01; 0,01]	NS
Przedawkowanie	9/639 (1,4)	4/648 (0,6)	2,28 [0,71; 7,37]	2,30 [0,70; 7,51]	0,01 [-0,003; 0,02]	NS
Bradykardia	9/639 (1,4)	8/648 (1,2)	1,14 [0,44; 2,94]	1,14 [0,44; 2,98]	0,002 [-0,01; 0,01]	NS
Nadciśnienie płucne	9/639 (1,4)	10/648 (1,5)	0,91 [0,37; 2,23]	0,91 [0,37; 2,26]	-0,001 [-0,01; 0,01]	NS
Bezdech	9/639 (1,4)	7/648 (1,1)	1,30 [0,49; 3,48]	1,31 [0,48; 3,53]	0,003 [-0,01; 0,02]	NS
Odma opłucnowa	9/639 (1,4)	9/648 (1,4)	1,01 [0,41; 2,54]	1,01 [0,40; 2,57]	0,0002 [-0,01; 0,01]	NS
Zaburzenia ucha	9/639 (1,4)	12/648 (1,9)	0,76 [0,32; 1,79]	0,76 [0,32; 1,81]	-0,004 [-0,02; 0,01]	NS
Reakcja w miejscu podania badanego leku, inne	8/639 (1,3)	9/648 (1,4)	0,90 [0,35; 2,32]	0,90 [0,35; 2,35]	-0,001 [-0,01; 0,01]	NS
Wzdęcia	8/639 (1,3)	10/648 (1,5)	0,81 [0,32; 2,04]	0,81 [0,32; 2,06]	-0,003 [-0,02; 0,01]	NS
Hiperwentylacja	8/639 (1,3)	12/648 (1,9)	0,68 [0,28; 1,64]	0,67 [0,27; 1,65]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS
Zaburzenia krzepnięcia	7/639 (1,1)	7/648 (1,1)	1,01 [0,36; 2,87]	1,01 [0,35; 2,91]	0,0002 [-0,01; 0,01]	NS
Małopłytkowość	7/639 (1,1)	16/648 (2,5)	0,44 [0,18; 1,07]	0,44 [0,18; 1,07]	-0,01 [-0,03; 0,001]	NS
Stridor	7/639 (1,1)	11/648 (1,7)	0,65 [0,25; 1,65]	0,64 [0,25; 1,67]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS
SAE						
Gorączka*	5/639 (0,8)	9/648 (1,4)	0,56 [0,19; 1,67]	0,56 [0,19; 1,68]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS
Infekcja*	2/639 (0,3)	4/648 (0,6)	0,51 [0,09; 2,76]	0,51 [0,09; 2,77]	-0,003 [-0,01; 0,004]	NS
Reakcja w miejscu	0/639 (0,0)	0/648 (0,0)	nd	nd	nd	nd

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

podania badanego leku*						
Zakażenie górnych dróg oddechowych*	31/639 (4,9)	25/648 (3,9)	1,26 [0,75; 2,11]	1,27 [0,74; 2,18]	0,01 [-0,01; 0,03]	NS
Arytmia*	1/639 (0,2)	2/648 (0,3)	0,51 [0,05; 5,58]	0,51 [0,05; 5,60]	-0,002 [-0,01; 0,004]	NS
Sinica*	23/639 (3,6)	14/648 (2,2)	1,67 [0,87; 3,21]	1,69 [0,86; 3,32]	0,01 [-0,004; 0,03]	NS
Sinica wśród pacjentów z sinicznymi wadami serca	20/339 (5,9)	14/343 (4,1)	1,45 [0,74; 2,81]	1,47 [0,73; 2,97]	0,02 [-0,01; 0,05]	NS
Sinica wśród pacjentów z niesinicznymi wadami serca	3/300 (1)	0/305 (0)	7,12 [0,37; 137,18]	7,19 [0,37; 139,76]	0,01 [0,003; 0,02]	NS

* raportowane jako SAE

^a w AK wnioskodawcy: RR: 0,79 [0,65; 0,96], OR: 0,73 [0,57; 0,94], RD: -0,06 [-0,10; -0,01]

Wyniki analiz bezpieczeństwa wskazują na brak różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zarówno w grupie stosującej profilaktykę paliwizumabem, jak i w grupie otrzymującej PLC. Istotnych statystycznie różnic nie stwierdzono także w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, układem sercowo-naczyniowym oraz oddechowym. W badaniu nie odnotowano żadnych przypadków zdarzeń niepożądanych związanych z terapią, prowadzących do przerwania leczenia.

Istotnie statystycznie rzadziej raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie badanej niż w grupie PLC (RR: 0,88; (95% CI: 0,80; 0,96)). Podobny kierunek zmian odnotowano w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych dla podgrupy pacjentów z podziałem na siniczne i niesiniczne CHD, przy czym próg istotności statystycznej został przekroczony tylko w tym ostatnim przypadku (RR: 0,86; (95% CI: 0,74; 0,99)). Spośród szczegółowych zdarzeń niepożądanych, profilaktyka paliwizumabem wiązała się z istotnym statystycznie większym ryzykiem wystąpienia infekcji ogółem (RR: 1,92; (95% CI: 1,11; 3,31)) oraz mniejszym ryzykiem wystąpienia infekcji wirusem RS (RR: 0,68 (95% CI: 0,50; 0,94)), w porównaniu z PLC; ryzyko w pozostałych punktach końcowych było porównywalne dla obu ramion. Wartości dla pozostałych punktów końcowych związanych z ciężkimi zdarzeniami niepożdanymi nie różniły się znamienne statystycznie między porównywanymi grupami.

Przeprowadzona w badaniu Feltes 2003 szeroka analiza bezpieczeństwa nie wskazała żadnych zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych, których ryzyko wystąpienia w grupie badanej jest wyższe niż w grupie PLC.

Uwagi Agencji

Wnioskodawca przedstawiając dane z badania Feltes 2003 wskazał, że profilaktyczne stosowanie paliwizumabu wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia wysypki (RR: 0,79 (95% CI: 0,65; 0,96)). Zdaniem Agencji prawidłowa wartość RR dla tego punktu końcowego wynosi 0,94 (95% CI: 0,79; 1,13)), a zatem różnica w częstości występowania wysypki między grupą paliwizumabu a PLC nie jest istotna statystycznie.

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

Informacje z ChPL produktu leczniczego Synagis

Najcięższe działania niepożądane, występujące podczas stosowania paliwizumabu to anafilaksja i inne ostre reakcje nadwrażliwości. Działania niepożądane, występujące często podczas stosowania paliwizumabu to gorączka, wysypka i odczyn w miejscu podania.

Tabela 17 Działania niepożądane zgłaszane u dzieci w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku do obrotu

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość*	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Trombocytopenia ^a
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny (w niektórych przypadkach zgłaszano zgony) ^a
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Drgawki ^a
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Bezdech ^a
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka
	Niezbyt często	Pokrzywka ^a
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka
	Często	Odczyn w miejscu podania

*Działania niepożądane, zarówno kliniczne, jak i stwierdzone w badaniach laboratoryjnych, przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) w badaniach wykonanych u wcześniaków i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz u dzieci z wrodzoną wadą serca.

^aDziałania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Dokonano oceny ciężkich działań niepożądanych raportowanych spontanicznie po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowanych podczas leczenia paliwizumabem w okresie między rokiem 1998 a 2002, obejmującym cztery sezony występowania zakażeń RSV. Otrzymano łącznie 1 291 raportów o ciężkich działaniach niepożądanych obserwowanych, gdy paliwizumab podawano zgodnie ze wskazaniami, a leczenie prowadzono podczas jednego sezonu. Początek działania niepożądanego wystąpił po szóstej lub dalszej dawce w zaledwie 22 z zanotowanych przypadków (15 po szóstej dawce, 6 po siódmej dawce i 1 po ósmej dawce). Działania te miały podobny charakter do obserwowanych po pierwszych pięciu dawkach.

Schemat leczenia paliwizumabem i działania niepożądane monitorowano w grupie prawie 20 000 niemowląt, posługując się rejestrem pacjentów przyjmujących przepisane leki w okresie między rokiem 1998 a 2000. W grupie tej 1 250 zarejestrowanych niemowląt otrzymywało 6 wstrzyknień, 183 niemowlęta – 7 wstrzyknień, a 27 niemowląt – 8 lub 9 wstrzyknień. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów po szóstej lub dalszej dawce wykazywały podobny charakter i częstotliwość występowania jak po pierwszych 5 dawkach.

Badania oceniające bezpieczeństwo paliwizumabu

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca wskazał dodatkowo dwie publikacje, w których oceniano bezpieczeństwo paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD:

- **Bonnet 2011 (NCT01075178):** retrospektywne badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną;
- **Feltes 2011:** randomizowane, wielośrodkowe, podwójnie zaślepienie badanie, przeprowadzone w układzie grup równoległych, oceniające bezpieczeństwo i tolerancję motawizumabu w porównaniu z paliwizumabem.

W badaniu NCT01075178 dokonano retrospektywnej oceny występowania ciężkich działań niepożądanych, związanych ze stosowaniem paliwizumabu u dzieci w wieku < 2 lat (ponad 90% badanych dzieci było w wieku ≤ 1 r.ż.) z hemodynamicznie istotną, nieoperowaną lub częściowo skorygowaną CHD. Wyniki analiz dla poszczególnych zdarzeń niepożądanych zamieszczono w poniższej tabeli.

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

Tabela 18 Ciężkie zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu NCT01075178

Punkt końcowy	n/N (%)		RR [95% CI]	RD [95% CI]	NNT [95% CI]/NS
	Paliwizumab	Brak profilaktyki			
PIERWSZORZĘDOWE CIĘŻKIE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE					
PSAE*	303/1009 (30,0)	349/1009 (34,6)	0,87 [0,76; 0,99]	-0,05 [-0,09; -0,01]	22 [12; 208]
Ciężka arytmia	41/1009 (4,1)	39/1009 (3,9)	1,05 [0,68; 1,62]	0,002 [-0,02; 0,02]	NS
Zgony	9/1009 (0,9)	10/1009 (1,0)	0,90 [0,37; 2,21]	-0,001 [-0,01; 0,01]	NS
Ciężka infekcja	281/1009 (27,8)	329/1009 (32,6)	0,85 [0,75; 0,98]	-0,05 [-0,09; -0,01]	22 [12; 133]
DRUGORZĘDOWE CIĘŻKIE ZDARZENIA NIEPOŻĄDANE WYSTĘPUJĄCE Z CZĘSTOTLIWOŚCIĄ ≥1%					
Zapalenie oskrzelików	47/1009 (4,7)	40/1009 (4)	1,18 [0,78; 1,77]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS
Zapalenie oskrzeli	19/1009 (1,9)	38/1009 (3,8)	0,50 [0,29; 0,86]	-0,02 [-0,03; 0]	54 [31; 228]
Odoskrzelowe zapalenie płuc	1/1009 (0,1)	22/1009 (2,2)	0,05 [0,01; 0,34]	-0,02 [-0,03; -0,01]	49 [34; 87]
Zapalenie żołądka i jelit	42/1009 (4,2)	36/1009 (3,6)	1,1722 [0,75; 1,81]	0,01 [-0,01; 0,02]	NS
Infekcja	8/1009 (0,8)	15/1009 (1,5)	0,53 [0,23; 1,25]	-0,01 [-0,02; 0]	NS
Zapalenie płuc	30/1009 (3)	38/1009 (3,8)	0,79 [0,49; 1,26]	-0,01 [-0,02; 0,01]	NS
Zakażenie pointerwencyjne	3/1009 (0,3)	14/1009 (1,4)	0,21 [0,06; 0,74]	-0,01 [-0,02; 0]	92 [54; 341]
Zapalenie oskrzelików związane z wirusem RS	5/1009 (0,5)	17/1009 (1,7)	0,29 [0,11; 0,79]	-0,01 [-0,02; 0]	85 [48; 352]
Zakażenie dróg oddechowych	19/1009 (1,9)	19/1009 (1,9)	1,00 [0,53; 1,88]	0,00 [-0,01; 0,01]	NS
Sepsa	23/1009 (2,3)	24/1009 (2,4)	0,96 [0,54; 1,69]	-0,001 [-0,01; 0,01]	NS
Zakażenie górnych dróg oddechowych	25/1009 (2,5)	23/1009 (2,3)	1,09 [0,62; 1,90]	0,002 [-0,01; 0,02]	NS
Zapalenie dróg moczowych	31/1009 (3,1)	36/1009 (3,6)	0,86 [0,54; 1,38]	-0,005 [-0,02; 0,01]	NS

*primary serious adverse event (ciężkie infekcje, ciężka arytmia i/lub zgon)

^potwierdzono hipotezę *non-inferiority* dla punktów końcowych.

W ramieniu paliwizumabu raportowano istotnie statystycznie mniej pierwszorzędnymi ciężkich zdarzeń niepożądanych (PSAE) niż w historycznej próbie kontrolnej dzieci nieobjętych profilaktyką (RR: 0,87; (95% CI: 0,76; 0,99)). Spośród ocenianych PSAE znamienne statystycznie różnice na korzyść paliwizumabu odnotowano tylko dla ciężkich infekcji (RR: 0,85; (95% CI: 0,75; 0,98)), zaś liczba zgonów i ciężkiej arytmii była zbliżona w obu grupach. W przypadku drugorzędowych ciężkich zdarzeń niepożądanych występujących z częstotliwością co najmniej 1% w grupie dzieci stosujących profilaktykę istotnie statystycznie rzadziej raportowano:

- zapalenie oskrzeli (RR: 0,50; (95% CI: 0,29; 0,86)),
- odoskrzelowe zapalenie płuc (RR: 0,05; (95% CI: 0,01; 0,34)),
- zakażenie pointerwencyjne (RR: 0,21; (95% CI: 0,06; 0,74))
- zapalenie oskrzelików związanych z wirusem RS (RR: 0,29; (95% CI: 0,11; 0,79)).

Różnice między grupami w zakresie pozostałych ciężkich zdarzeń niepożądanych nie były istotne statystycznie, przy czym dla większości punktów końcowych różnica w ilości odnotowanych zdarzeń niepożądanych była z korzyścią dla ocenianej interwencji. W odniesieniu do zapalenia oskrzelików, żołądka i jelit oraz zakażenia górnych dróg oddechowych odnotowano większą liczbę zdarzeń w grupie bez profilaktyki, zaś ilość raportowanych zakażeń dróg oddechowych była identyczna dla obu prób.

Badanie Feltes 2011 ukierunkowane było na porównanie bezpieczeństwa stosowania motawizumabu i paliwizumabu u dzieci ≤2. roku życia w dniu randomizacji oraz z istotną hemodynamicznie, nieoperowaną CHD. Poniżej zestawiono wyniki uzyskane dla ramienia paliwizumabu.

Tabela 19 Zdarzenia niepożądane raportowane w badaniu Feltes 2011

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]
AE	566/612 (92,5)

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

AE związane z leczeniem	54/612 (8,8)	
AE stopnia 3.	203/612 (33,2)	
AE stopnia 4.	68/612 (11,1)	
AE prowadzące do przerwania leczenia	1/612 (0,2)	
AE związane z leczeniem, prowadzące do przerwania leczenia	1/612 (0,2)	
Epizody skórne	44/612 (7,2)	
Epizody skórne związane z leczeniem	2/612 (0,3)	
Przerwanie podawania leku ze wzg. na epizody skórne	1/612 (0,2)	
Nadwrażliwość skórna w ciągu 2 dni od podania leku	1/612 (0,2)*	
Nadwrażliwość skórna pojawiająca się >2 dni od podania leku	36/612 (5,9)	
Szczegółowe zdarzenia niepożądane, występujące z częstotliwością ≥5%	Gorączka	179/612 (29,2)
	Zakażenie górnych dróg oddechowych	172/612 (28,1)
	Kaszel	71/612 (11,6)
	Katar	77/612 (12,6)
	Zapalenie ucha środkowego	70/612 (11,4)
	Zapalenie żołądka i jelit	66/612 (10,8)
	Biegunka	65/612 (10,6)
	Zapalenie nosogardzieli	58/612 (9,5)
	Wymioty	51/612 (8,3)
	Zapalenie oskrzeli	48/612 (7,8)
	Wyciek z nosa	45/612 (7,4)
	Ząbkowanie	36/612 (5,9)
	Zaparcia	31/612 (5,1)
	Podniesiony poziom mocznika we krwi	34/612 (5,6)
	Infekcja wirusowa	31/612 (5,1)
	Zapalenie spojówek	27/612 (4,4)
	Tetralogia Fallota	50/612 (8,2)
	Zapalenie gardła	25/612 (4,1)
	Pieluszkowe zapalenie skóry	31/612 (5,1)
	Ubytek przegrody międzykomorowej	38/612 (6,2)
	Sinica	30/612 (4,9)
	Zapalenie płuc	36/612 (5,9)
	Zapalenie oskrzelików	24/612 (3,9)
	Ostre zapalenie ucha środkowego	19/612 (3,1)
	Niedrożność nosa	33/612 (5,4)
	Zaburzenia oddychania	28/612 (4,6)
	Drażliwość	38/612 (6,2)
	Refluks żołądkowo-przełykowy	28/612 (4,6)
	Podwyższony poziom aminotransferazy alaninowej	26/612 (4,2)
	SAE	304/612 (49,7)
SAE związane z leczeniem	6/612 (1,0)	
Łagodne i umiarkowane epizody skórne	44/612 (7,2)	
Epizody skórne 3. stopnia, lub zakwalifikowane jako SAE	2/612 (0,3)	
Epizody skórne 4. stopnia	0/612 (0)	
Zgony	10/612 (1,6)	
Zgony nagłe (z niewyjaśnionej przyczyny)	4/612 (0,7)	
Szczegółowe ciężkie zdarzenia niepożądane, występujące z częstotliwością ≥5%	Niewydolność serca	7/612 (1,1)
	Przedsiłkowo-komorowy ubytek przegrody międzykomorowej	22/612 (3,6)
	Wrodzone zarośnięcie zastawki pnia płucnego	14/612 (2,3)

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

Wrodzone zarośnięcie zastawki trójdzielnej	12/612 (2,0)
Dwuujściowa prawa komora	7/612 (1,1)
Tetralogia Fallota	49/612 (8,0)
Wrodzona wada serca	9/612 (1,5)
Zespół hipoplazji lewego serca	18/612 (2,9)
Jednokomorowe serce	11/612 (1,8)
Ubytek przegrody międzykomorowej	63/612 (5,9)
Zapalenie oskrzelików	16/612 (2,6)
Zapalenie oskrzeli	10/612 (1,6)
Zapalenie żołądka i jelit	18/612 (2,9)
Rotawirusowe zapalenie żołądka i jelit	14/612 (2,3)
Zapalenie płuc	23/612 (3,8)
Zapalenie oskrzelików wywołane RSV	9/612 (1,5)
Infekcja górnych dróg oddechowych	11/612 (1,8)
Sinica (raportowana jako SAE)	5/612 (0,8)

*Dane odnalezione w tekście publikacji. W suplemencie do badania podano informację o występowaniu nadwrażliwości skórnej w ciągu 2 dni od podania leku z częstotliwością 1,1% (7/612).

Powyższe wyniki wskazują, że zdarzenia niepożądane w grupie otrzymującej paliwizumab raportowano u 92,5% pacjentów. W badanej populacji jedynie 8,8% zdarzeń niepożądanych związanych było z leczeniem. Odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosił 49,7%, ale tylko 1% określono jako związane z leczeniem. Spośród ocenianych AE najczęściej raportowano

- gorączkę (29,2%)
- zakażenia górnych dróg oddechowych (28,1%)
- epizody skórne (7,2%)

Strony internetowe urzędów i agencji ds. leków

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa paliwizumabu dokonano przeszukania stron internetowych następujących organizacji (data przeszukania: 15.04.2015 r.):

- Polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL),
- Europejskiej Agencji Leków (EMA),
- Amerykańskiej Agencji ds. Żywności i Leków (FDA),
- Brytyjskiej Agencji ds. Regulacji Leków i Wyrobów Medycznych (MHRA).

Nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii na stronach URPL, EMA i MHRA.

Wnioskodawca odnalazł w bazie danych FDA list od firmy MedImmune adresowany do pracowników opieki medycznej i odnoszący się do raportów dotyczących bezpieczeństwa produktu Synagis po wprowadzeniu leku do obrotu. Firma informuje w nim o sporadycznie raportowanych przypadkach anafilaksji (2/400 tys. pacjentów) w wyniku ponownego podania ww. preparatu. Rzadkie zdarzenia niepożądane w postaci ostrych reakcji nadwrażliwości obserwowano również przy pierwszej ekspozycji na paliwizumab. Ze względu na fakt, iż charakter i częstość występowania zdarzeń niepożądanych po podaniu 6 i więcej dawek leku w okresie zakażeń RSV są zbliżone do tych obserwowanych po 5 dawkach początkowych, autor listu informuje o wprowadzeniu stosownych zmian w etykiecie produktu.

Strona FDA zawiera również komunikaty o możliwej interferencji paliwizumabu z testami immunologicznymi w kierunku diagnostyki RSV oraz o udokumentowanej w dwóch próbach klinicznych immunogenności omawianego leku (wskaźnik pozytywnych testów na obecność przeciwciał anty-paliwizumab w tych badaniach wyniósł 1.1% i 1,5%).

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

Dla uzyskania informacji na temat skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa paliwizumabu w zestawieniu z komparatorem w postaci placebo lub braku, we wskazaniu brak owulacji oraz rFSHα + Rh we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca, przeprowadzono przegląd systematyczny medycznych baz danych. W jego wyniku zidentyfikowano jedną próbę kliniczną:

- **Feltes 2003** – bezpośrednie porównanie **paliwizumabu vs placebo** we wskazaniu: profilaktyka zakażeń RSV u dzieci w wieku ≤24 miesięcy z istotnymi hemodynamicznie CHD;

Skuteczność kliniczna

Na podstawie danych z próby klinicznej Feltes 2003 stwierdzono istotną statystycznie **wyższą korzyść z zastosowania paliwizumabu nad placebo** w zakresie:

- ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających hospitalizacji (ogółem) (**RR: 0,55; (95% CI: 0,37; 0,82)**), dla podgrupy pacjentów z niesinicznym CHD (**RR: 0,42; (95% CI: 0,24; 0,76)**), dla podgrupy pacjentów w wieku ≤6 m.ż. (**RR: 0,49 (95% CI: 0,30; 0,80)**),
- ryzyka przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV (**RR: 0,32; (95% CI: 0,12; 0,86)**);
- ryzyka hospitalizacji bez względu na przyczynę (**RR: 0,88; (95% CI: 0,80; 0,97)**);
- łącznej liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV(ogółem i w przeliczeniu na 100 pacjentów) (**p = 0,003**);
- łącznej liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu (**p = 0,014**)

W żadnym z punktów końcowych nie stwierdzono istotnie statystycznie **niższej skuteczności** paliwizumabu w porównaniu do PLC.

Brak znamienych statystycznie różnic między ocenianą technologią a placebo wykazano w przypadku pozostałych z ocenianych punktów końcowych, tj. ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających hospitalizacji ryzyka ciężkich powikłań dla podgrupy pacjentów z sinicznym CHD, ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających hospitalizacji ryzyka ciężkich powikłań dla podgrupy pacjentów w wieku powyżej 6. m.ż; szpitalnego zakażenia RSV; ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających przyjęcia na OIOM; ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających stosowania wentylacji mechanicznej; ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych; średniego czasu trwania hospitalizacji (w dniach); łącznej liczby dni pobytu na OIOM (ogółem i w przeliczeniu na 100 pacjentów); częstości przeprowadzenia operacji serca lub interwencyjnego cewnikowania serca (w tym braku interwencji, interwencji wykonanej zgodnie z planem, interwencji wykonanej wcześniej niż zaplanowano, pilnej interwencji), całkowitej liczby dni zakażenia RSV, wymagającej stosowania wentylacji mechanicznej (ogółem i w przeliczeniu na 100 pacjentów).

Bezpieczeństwo stosowania

Analiza bezpieczeństwa przeprowadzona w ramach próby klinicznej **Feltes 2003** wskazała znamienne statystyczną wyższą korzyść z zastosowania **paliwizumabu nad placebo** w zakresie ciężkich zdarzeń niepożądanych: ogółem (**RR: 0,88; (95% CI: 0,80; 0,96)**) i w podgrupie pacjentów z niesiniczną CHD (**RR: 0,86; (95% CI: 0,74; 0,99)**), a także w odniesieniu do ryzyka wystąpienia infekcji wirusem RS (**RR: 0,68 (95% CI: 0,50; 0,94)**). W grupie paliwizumabu częściej raportowane były infekcje ogółem (**RR: 1,92; (95% CI: 1,11; 3,31)**).

Brak istotnych statystycznie różnic stwierdzono w zakresie zdarzeń niepożądanych (ogółem, związanych z leczeniem, układem sercowo-naczyniowym, układem oddechowym, wymagających interwencji medycznej, związanych z terapią, prowadzącą do przerwania leczenia, szczegółowych), ciężkich zdarzeń niepożądanych (związanych z leczeniem, w podgrupie pacjentów z sinicznym CHD, szczegółowych), zgonów

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

niezależnych od przyczyny (ogółem, sinicznych, niesinicznych), zgonów związanych z chorobą układu oddechowego, zgonów nagłych, zgonów związanych z operacją (ogółem, sinicznych, niesinicznych), zgonów związanych z podaniem badanej interwencji, zgonów związanych z RSV, utraty z badania.

Badania oceniające bezpieczeństwo paliwizumabu

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa wnioskodawca wskazał dwie publikacje, analizujące bezpieczeństwo paliwizumabu w profilaktyce chorób wywołanych infekcją RSV u dzieci z istotną hemodynamicznie CHD:

- **NCT01075178** - porównanie paliwizumabu z brakiem profilaktyki (historyczna próba kontrolna);
- **Feltes 2011** – bezpośrednie porównanie motawizumabu i paliwizumabu.

W badaniu NCT01075178 udokumentowano znamienne statystycznie wyższą korzyść z zastosowania **paliwizumabu nad brakiem profilaktyki** w odniesieniu do pierwszorzędowych ciężkich zdarzeń niepożądanych (RR: 0,87; (95% CI: 0,76; 0,99)), w tym ciężkich infekcji (RR: 0,85; (95% CI: 0,75; 0,98)) oraz zdarzeń niepożądanych występujących z częstotliwością co najmniej 1%, tj. zapalenia oskrzeli (RR: 0,50; (95% CI: 0,29; 0,86)), odoskrzelowego zapalenia płuc (RR: 0,05; (95% CI: 0,01; 0,34)), zakażenia pointerwencyjnego (RR: 0,21; (95% CI: 0,06; 0,74)) i zapalenia oskrzelików związanych z wirusem RS (RR: 0,29; (95% CI: 0,11; 0,79)). Statystycznie istotnych różnic między grupami nie stwierdzono w przypadku ciężkiej arytmii, zgonów, zapalenia oskrzelików, zapalenia żołądka i jelit, infekcji, zapalenia płuc, zakażenia dróg oddechowych, sepsy, zakażenie górnych dróg oddechowych, zapalenia dróg moczowych.

Analiza bezpieczeństwa w publikacji Feltes 2011 wskazała, że odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych w ramieniu paliwizumabu wynosił 49,7%, ale tylko 1% określono jako związane z leczeniem. Spośród ocenianych AE najczęściej raportowano gorączkę (29,2%), zakażenia górnych dróg oddechowych (28,1%), epizody skórne (7,2%).

Informacje z ChPL Synagis

Najcięższe działania niepożądane, występujące podczas stosowania paliwizumabu to anafilaksja i inne ostre reakcje nadwrażliwości. Działania niepożądane, występujące często podczas stosowania paliwizumabu to gorączka, wysypka i odczyn w miejscu podania.

Strony internetowe urzędów i agencji ds. leków

Na stronie FDA odnaleziono informacje o sporadycznie raportowanych przypadkach anafilaksji (2/400 tys. pacjentów) po podaniu preparatu Synagis oraz o właściwościach immunogennych i możliwej interferencji paliwizumabu z testami immunologicznymi wykrywającymi antygeny wirusa RS.

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

W celu zidentyfikowania publikacji dotyczących analiz ekonomicznych odpowiadających rozpatrywanemu problemowi zdrowotnemu w populacji docelowej analizy wnioskodawca dokonał przeszukania systematycznego w bazie MEDLINE (przez PubMed). Przeszukując bazę PubMed wyszukiwano publikacje, w których:

- badaną populację stanowiły dzieci poniżej 1. roku życia, zakażone wirusem RS, w szczególności z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (CHD),
- ocenianą interwencję stanowiła profilaktyka paliwizumabem,

Ostatecznie w analizie wnioskodawcy uwzględniono 32 artykuły. Populację docelową niniejszej analizy stanowią dzieci zarażone wirusem RS będące poniżej 1. roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca. Wśród odnalezionych i zaakceptowanych do dalszej analizy publikacji, 9 analiz dotyczyło populacji odpowiadającej populacji docelowej niniejszej analizy (dzieci z wrodzoną wadą serca). Pozostałe z nich obejmowały również dzieci przedwcześnie urodzone lub w chwili przeprowadzania badania będące w wieku poniżej 6 miesięcy, jednak ze względu na ich niecałkowitą zgodność z populacją docelową nie przedstawiono ich opisu w niniejszej analizie weryfikacyjnej.

Podczas dodatkowego wyszukiwania Agencji nie odnaleziono innych analiz ekonomicznych.

Tabela 20. Opublikowane analizy ekonomiczne [na podst. Tab. 37 AE wnioskodawcy].

Publikacja	Tytuł	Populacja ^{a)}	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wyniki ^{a), b)}
Publikacje, w których populację docelową stanowią dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca								
Bentley 2013	A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom	Dzieci urodzone < 35wGA; dzieci < 2. roku życia z CLD lub CHD	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	płatnik publiczny	dożywotni	koszty 3,5%; efekty 3,5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki paliwizumabem: (1) Dzieci z CHD: koszty 636108£ vs 449120£, QALY=25,97 vs 25,91, ICER=33 216£/QALY; (2) dzieci z CLD: koszty 569491£ vs 440816£, QALY=26,13 vs 26,06, ICER=19 168£/QALY; (3) dzieci <29 wGA: koszty 367776£ vs 354226£, QALY=26,23 vs 26,19, ICER=3 845£/QALY; (4) dzieci 29-32 wGA: koszty 353668£ vs 2620,43£, QALY=26,23 vs 26,20, ICER=30 205£/QALY; (5) dzieci 33-35 wGA: koszty 318079£ vs 73621£, QALY=26,23 vs 26,20, ICER=99 056£/QALY.
Hamp 2011	Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis in various indications	8 kategorii dzieci w wieku 0-2 lata: (1) CLD (bez innych wskazań), (2) CHD	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	płatnik publiczny	dożywotni	brak	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki paliwizumabem: Inkrementalne koszty przypadające na 1 niezakażone dziecko:

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

Publikacja	Tytuł	Populacja ^{a)}	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wyniki ^{a), b)}
		(3) CLD i <= 32 wGA, (4) CHD i <= 32 wGA (5) CLD i CHD (6) CLD, CHD i/lub <= 32 wGA (7) żadne z wymienionych, (8) niemowlęta <6mCA i <= 32 wGA						(1) dzieci z CLD: ICER=1 322 422\$; (2) dzieci z CHD: ICER=823 868\$; (3) dzieci z CLD i <= 32 wGA: ICER=368 048\$; (4) dzieci z CHD i <= 32 wGA: ICER=261 727\$; (5) dzieci z CLD i CHD: ICER=522 490\$; (6) dzieci z CLD, CHD i/lub <= 32 wGA 920 033\$; (7) żadne z wymienionych ICER=2 138 870\$; (8) niemowlęta <6mCA i <= 32 wGA ICER=302 103\$.
Harris 2011	Economic evaluation of palivizumab in children with congenital heart disease: a Canadian perspective	Dzieci poniżej 2. roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca	drzewo decyzyjne	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	społeczna	dożywotni	-	Profilaktyka paliwizumabem: ICER=8 292 CAN\$/wyleczone dziecko, koszty profilaktyki paliwizumabem 2 628 147 CAN\$, koszty hospitalizacji 33 800 CAN\$, koszty całkowite/pacjenta 9 130 CAN\$. Brak profilaktyki paliwizumabem: koszty hospitalizacji 311 227 CAN\$, koszty całkowite/pacjenta 838 CAN\$.
Nuijten 2007	Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis	dzieci urodzone <35wGA z BPD lub CHD	drzewo decyzyjne	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	społeczna	dożywotni	koszty 3,5%; efekty 3,5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki (1) Dzieci z BPD: QALY=26,71, LYS=0,11, ICER/LY=22 826£, ICER/QALY=16 720£; (2) Dzieci z CHD: QALY=25,29, LYS=0,58, ICER/LY=7 002£, ICER/QALY=6 664£.
Nuijten 2009	Cost-effectiveness of palivizumab in children with congenital heart disease in Germany	dzieci z wrodzoną wadą serca	drzewo decyzyjne	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatnik publiczny, społeczna	dożywotni	koszty 5%; efekty 5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki Perspektywa płatn ka publicznego • wliczając koszty astmy: ICER=17700 €/LY, ICER=16673 €/QALY; • bez kosztów astmy: ICER=19391 €/LY, ICER=18266 €/QALY. Perspektywa społeczeństwa: ICER=10116 €/LY, ICER=9529 €/QALY.
Nuijten 2009	Cost-effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands	dzieci z grupy wysokiego ryzyka (wcześniaki, z dysplazją oskrzelowo-płucną, z wrodzoną wadą serca)	drzewo decyzyjne	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatnik publiczny, społeczna	dożywotni	koszty 4%; efekty 1,5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki Perspektyw płatnika publicznego: (1) Wcześnieiki z BPD: ICER=20236€/QALY; (2) wcześniaki z CHD: ICER=7067€/QALY Perspektywa społeczeństwa: (1) wcześniaki z BPD: ICER=11336€/QALY, (2) wcześniaki z CHD: strategia dominująca.
Resch 2008	Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial virus infection in high-risk children in Austria	dzieci urodzone przed 35. tygodniem ciąży z przewlekłą chorobą płuc lub wrodzoną wadą serca	drzewo decyzyjne	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatnik publiczny, społeczna	dożywotni	koszty 5%; efekty 5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki Perspektywa płatn ka publicznego • bez kosztów powikłań: (1) dzieci <35wGA ICER=29558€/LY, ICER=20704€/QALY; (2) dzieci BPD: ICER=45369€/LY, ICER=31867€/QALY; (3) dzieci z CHD: ICER=12091€/LY,

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

Publikacja	Tytuł	Populacja ^{a)}	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wyniki ^{a), b)}
								ICER=11390€/QALY. <ul style="list-style-type: none"> • z kosztami powikłań: (1) dzieci <35wGA: ICER=20615€/LY, ICER=14439€/QALY; (2) dzieci BPD: ICER=30853€/LY, ICER=21672€/QALY; (3) dzieci z CHD: ICER=10355€/LY, ICER=9754€/QALY. <u>Perspektywa społeczeństwa:</u> (1) dzieci <35wGA ICER=6600€/LY, ICER=4623€/QALY; (2) dzieci BPD: ICER=22410€/LY, ICER=15741€/QALY; (3) dzieci z CHD: ICER=974€/LY, ICER=917€/QALY.
Resch 2012	Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus infection in high-risk children, based on long-term epidemiologic data from Austria	Dzieci urodzone <33wGA; dzieci urodzone 33-35wGA; wcześniaki z dysplazją oskrzelowo-płucną; wcześniaki z wrodzoną wadą serca	drzewo decyzyjne (Nuijten 2007)	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	płatnik publiczny, społeczna	dożywotni	koszty 5%; efekty 5%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: <u>Perspektywa płatnika publicznego:</u> <ul style="list-style-type: none"> • z kosztami powikłań (astma) (1) Dzieci <=36wGA: ICER=34956€/LY, ICER=26 212€/QALY; (2) dzieci <33 wGA ICER=35056€/LY, ICER=26 392€/QALY; (3) dzieci 33-35wGA: ICER=35233€/LY, ICER=24 392€/QALY; (4) dzieci z BPD: ICER=35611€/LY, ICER=24 654€/QALY; (5) dzieci z CHD: ICER=8956€/LY, ICER=8484€/QALY. <ul style="list-style-type: none"> • bez kosztów powikłań: (1) dzieci <36wGA: ICER=31300€/LY; ICER=21669€/QALY; (2) dzieci <33wGA ICER=31778€/LY, 23833€/QALY; (3) dzieci 33-35 wGA: ICER=31578€/LY, 21862€/QALY; (4) dzieci: BPD: ICER=32522€/LY, 22515€/QALY; (5) dzieci z CHD: ICER=8253€/LY, ICER=7818€/QALY.
Yount 2004	Economic analysis of palivizumab in infants with congenital heart disease	hipotetyczna kohorta wcześniaków z wrodzoną wadą serca	drzewo decyzyjne	palivizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki palivizumabem	społeczna	dożywotni	koszty 3%; efekty 3%	Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki: Całkowite koszty stosowania paliwizumabu dla 1 pacjenta 6160\$, koszty hospitalizacji: 4 591 643\$ vs 16 990 890\$. LY=203,33, ICER=100 338\$/LY, ICER=114 337\$/QALY.

Oznaczenia: AAP – American Academy of Pediatrics; BPD – dysplazja oskrzelowo-płucna; CHD – wrodzona wada serca; CLD – przewlekła choroba płuc; mCA – miesiąc wieku kalendarzowego; RF- czynnik zyska; OIOM – oddział intensywnej opieki medycznej; wGA – tydzień wieku ciążowego

a) Tylko dla profilaktyki paliwizumabem

b) Tylko wyniki zdyskontowane.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności leku Synagis (paliwizumab) stosowanego w ramach programu lekowego (PL) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus*, RSV) w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów a wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR, incremental cost-utility ratio).

Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją była profilaktyka zakażeń RSV za pomocą produktu leczniczego Synagis (paliwizumab) w dawce 15 mg/kg m.c., podawany raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV (od października do kwietnia), komparatorem natomiast był brak profilaktyki zakażeń RSV.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (wspólnej), która jest tożsama z perspektywą NFZ.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (100-letnim).

Dyskontowanie

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych,
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych.

Koszty

Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty paliwizumabu,
- koszty podania produktu leczniczego,
- koszty hospitalizacji pacjentów,
- koszty długoterminowych powikłań RSV – wyłącznie w ramach analizy wrażliwości,

Model

W celu oceny opłacalności stosowania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie CHD skonstruowano model w postaci drzewa decyzyjnego. Modelowanie obejmuje dożywotni horyzont czasowy. Długość cyklu w modelu ustalono na 6 miesięcy.

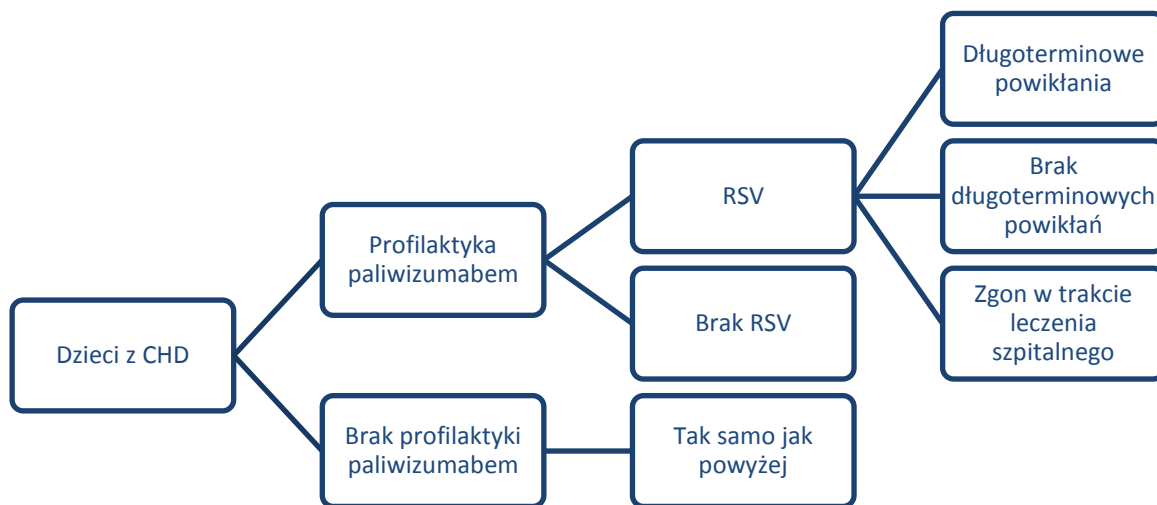
Modelowanie rozpoczyna się w momencie rozpoczęcia sezonu wirusem RS. W czasie trwania sezonu u pacjentów mogą wystąpić ciężkie powikłania RSV wymagające hospitalizacji. W przypadku wystąpienia wspomnianych powikłań pacjenci narażeni są na ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji,

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

a u pacjentów, u których zgon nie wystąpi mogą pojawić się długoterminowe powikłania RSV (astma). Pojawienie się długoterminowych powikłań RSV testowano jedynie w ramach analizy wrażliwości. Oprócz zgonu w związku z ciężkimi powikłaniami RSV w modelu uwzględniono śmiertelność związaną z CHD (dla pacjentów poniżej 16. r.ż.) oraz śmiertelność naturalną (dla pacjentów od 16. r.ż. wzwyż).

W modelu uwzględniono zróżnicowanie użyteczności warunkowane wystąpieniem ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji oraz koszty stosowania profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu, hospitalizacji związanych z występowaniem ciężkich powikłań RSV i leczenia długoterminowych powikłań RSV.

Rynica 1. Struktura modelu wnioskodawcy.



Założenia modelu przedstawione przez wnioskodawcę.

- 100-letni horyzont czasowy określono jako horyzont dożywności, długość cyklu w modelu ustalono na 6 miesięcy.
- Założono, że pacjenci poddawani są profilaktyce RSV w jednym sezonie zakażeń RSV (odpowiada to definicji populacji docelowej, określonej jako pacjenci poniżej 1. roku życia).
- Nie uwzględniono możliwości zakażenia RSV w kolejnych sezonach zakażeń.
- Uwzględniono występowanie ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji, przy czym założono, że występują one maksymalnie jednorazowo w czasie trwania sezonu RSV.
- Częstość występowania powikłań RSV wymagających hospitalizacji w przypadku braku stosowania profilaktyki oraz iloraz szans dla częstości występowania powikłań RSV wymagających hospitalizacji dla paliwizumabu względem braku profilaktyki – odpowiednio 9,7% i 0,52 – wyznaczono na podstawie wyników badania Feltes 2003.
- Założono, że w przypadku części powikłań RSV wymagających hospitalizacji – 38% – konieczne jest przyjęcie pacjenta na oddział intensywnej terapii. Przyjęto, że długość pobytu na oddziale intensywnej terapii wynosi 15 dni (dane ustalone na podstawie wyników badania Feltes 2003).
- W analizie podstawowej nie uwzględniono występowania długoterminowych powikłań RSV (astma) u pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkich powikłań RSV.
- Uwzględniono użyteczność stanu zdrowia pacjentów zróżnicowaną w zależności od wystąpienia/niewystąpienia ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji (odpowiednio 0,88

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

i 0,95) w okresie 16 lat od chwili wystąpienia ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji. Założono, że użyteczność stanu zdrowia pacjentów po upływie 16 lat od rozpoczęcia symulacji wynosi 1 bez względu na wcześniejsze wystąpienie/niewystąpienie hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV.

- Uwzględniono śmiertelność:
 - niezwiązaną z zakażeniem RSV w czasie trwania sezonu zakażeń RSV, podczas którego stosowana jest profilaktyka RSV (1 cykl w modelu) – dane ustalone na podstawie wyników badania Feltes 2003,
 - w trakcie hospitalizacji związanej z występowaniem zakażenia RSV – na podstawie przeglądu Szabo 2013 ,
 - dla pacjentów w wieku 1-16 lat, wyznaczoną na podstawie danych dla populacji osób z CHD (dane z badania Wren 2001),
 - odpowiadającą śmiertelności w populacji ogólnej Polski dla pacjentów w wieku 16 lat i powyżej (dane GUS).
- Założono, że w przypadku wystąpienia zgonu podczas hospitalizacji następuje on podczas pobytu na oddziale intensywnej terapii, a czas pobytu pacjenta na oddziale intensywnej terapii ulega w takim przypadku skróceniu o połowę.
- Koszt paliwizumabu wyznaczono z uwzględnieniem:
 - ceny leku – z uwzględnieniem RSS/bez uwzględnienia RSS – dane uzyskane od Podmiotu Odpowiedzialnego,
 - dawkowania leku – 15 mg. kg m.c. – zgodnie z zaleceniami rejestracyjnymi oraz dawkowaniem w badaniu Feltes 2003,
 - masy ciała pacjentów w chwili rozpoczęcia profilaktyki RSV i przyrostów masy ciała w kolejnych miesiącach – odpowiednio 3,47 kg i 0,4 kg na podstawie danych KROK i Knirsch 2009,
 - średniej liczby podań paliwizumabu w trakcie sezonu zakażeń RSV – 4,92 podania na podstawie wyników badania Feltes 2003.
- Koszt hospitalizacji na oddziale ogólnym i na oddziale intensywnej terapii (za osobodzień) ustalono zgodnie z aktualnie obowiązującą wyceną NFZ dla odpowiednich świadczeń.

W poniżej tabeli znajdują parametry użyte w analizie wnioskodawcy wraz z ich wartościami i zakresami zmienności.

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

Tabela 21. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy [na podst. Tab. 40 AE wnioskodawcy].

Parametr	Średnia	SE	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Źródło
Charakterystyka populacji						
Początkowa masa ciała	3,47	0,03	normalny	–	6,05 kg, 2,77 kg, 4,16 kg	KROK
Miesięczny przyrost masy ciała	0,40	0,04	normalny	–	–	Knirsch 2009
Efektywność profilaktyki i przebieg infekcji RSV						
Częstość hospitalizacji w przypadku braku profilaktyki RSV	9,72%	0,01	beta	–	–	Feltes 2003
Częstość hospitalizacji w przypadku profilaktyki w stosunku do braku profilaktyki – Iloraz szans	0,52	0,12	lognormalny	–	–	Feltes 2003
Odsetek hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wśród pacjentów hospitalizowanych	38,1%	0,05	beta	–	25%	Feltes 2003
Długość hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii	15,19	–	–	–	9,7	Feltes 2003
Częstość występowania długotrwałych powikłań RSV	0%	–	–	–	100%	założenie
Okres, w którym naliczane są koszty długotrwałych powikłań RSV	0	–	–	–	2	założenie
Okres, w którym uwzględniony jest spadek użyteczności	16	–	–	–	5	założenie
Śmiertelność w przypadku braku hospitalizacji	0,033	–	–	–	–	Wren 2001
Śmiertelność związana z hospitalizacją	0,0535	0,003	beta	–	–	Szabo 2013
Śmiertelność od 1. do 16. roku życia	0,003	–	–	–	–	Dane GUS
Zużycie zasobów, koszty i użyteczności						
Wielkość dawki paliwizumabu	15	–	–	–	–	zgodnie z CHPL oraz dawkowaniem w badaniu Feltes 2003
Liczba dawek paliwizumabu	4,92	0,01	normalny	–	3,67	Feltes 2003
Koszt kwalifikacji do programu	0	–	–	–	–	założenie
Spadek ceny paliwizumabu w przypadku uwzględnienia RSS		–	–	–	–	dane uzyskane od Podmiotu Odpowiedzialnego
Koszt 1 mg paliwizumabu – bez RSS		–	–	–	–	dane uzyskane od Podmiotu Odpowiedzialnego
Koszt 1 mg paliwizumabu –z RSS		–	–	–	–	dane uzyskane od Podmiotu Odpowiedzialnego
Koszt podania leku	104	–	–	–	–	Dane NFZ
Koszt hospitalizacji	3 120	468	lognormalny	–	–	Dane NFZ
Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii	720	108	lognormalny	–	–	Dane NFZ
Roczny koszt długotrwałych powikłań RSV	0	–	–	–	1 634 zł/1 724 zł ^a	Szabo 2013, Régnier 2013
Użyteczność stanu zdrowia w przypadku braku hospitalizacji	0,95	–	–	–	0,93	Greenough 2004.
Użyteczność stanu zdrowia w przypadku hospitalizacji	0,88	–	–	–	0,93	Greenough 2004.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT porównującego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu względem placebo.
- Założono, że skuteczność paliwizumabu w populacji pacjentów w wieku poniżej 1 roku jest taka sama jak w populacji pacjentów w wieku poniżej 2 lat.
- W celu zachowania spójności osiągniętych efektów terapeutycznych i zużytych w tym celu zasobów, dane odnośnie średniej liczby dawek paliwizumabu zaczerpnięto z badania Feltes 2003. W praktyce klinicznej średnia liczba stosowanych dawek paliwizumabu będzie prawdopodobnie niższa.
- Użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów po przebytej hospitalizacji z powodu zakażenia RSV i bez infekcji RSV wymagającej hospitalizacji ustalono na podstawie danych dla populacji dzieci urodzonych przed 32. tygodniem ciąży (hospitalizowanych/niehospitalizowanych w związku z RSV).
- Uwzględniono wpływ ciężkich powikłań RSV na spadek użyteczności przez okres 16 lat po hospitalizacji. W badaniu Greenough 2004 oceniano użyteczność u dzieci w wieku 5 lat. Prawdopodobnym jest, że spadek użyteczności utrzymuje się również w kolejnych latach życia pacjentów. Stąd przyjęte w analizie założenie o wpływie ciężkich powikłań RSV na spadek użyteczności utrzymujący się przez 16 lat.

Ograniczenia Agencji

- Przyjęcie użyteczności wynoszącej 1 dla pacjentów powyżej 16 roku życia należy uznać za pewne ograniczenie analizy mogący mieć wpływ na przeszacowanie efektów zdrowotnych. Biorąc pod uwagę, iż dane populacji polskiej wskazują, iż średnia użyteczność populacji dorosłej jest mniejsza niż przyjęte w modelu wnioskodawcy użyteczności dla stanów zdrowia w przypadku braku hospitalizacji i w przypadku hospitalizacji należy uznać podejście autorów analizy za prawidłowe gdyż w przeciwnym razie prowadziłoby to do nielogicznych wniosków, że człowiek zdrowy ma niższą użyteczność niż człowiek chory.
- Za kolejne ograniczenie należy uznać przyjęcie śmiertelności dla pacjentów z hemodynamicznymi wadami serca, którzy ukończyli 16 rok życia na takim samym poziomie jak w populacji ogólnej. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku braku danych dotyczących śmiertelności u omawianych pacjentów, podejście autorów analizy wnioskodawcy należy uznać za prawidłowe.
- W oszacowaniach przedstawionych przez wnioskodawcę nie uwzględniono kosztów generowanych przez stratę leku, tzw. *wastage*. Wymieniona kategoria kosztów może mieć znaczenie biorąc pod uwagę specyfikę podania leku (1 fiolka + 1 ampułka; dawka zależna od masy ciała pacjenta). W analizie przyjęto bowiem koszty substancji czynnej w przeliczeniu na mg, nie zaś na rozpoczęte opakowanie. W konsekwencji może to oznaczać, że realne koszty ponoszone przez płatnika publicznego okażą się wyższe niż w BIA wnioskodawcy.

4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 22. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr*	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny) charakterystykę porównywanych interwencji?	TAK	Brak uwag
Czy analiza zawiera wyczerpującą (umożliwiającą dokonanie oceny)	TAK	Brak uwag

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

charakterystykę modelowej populacji pacjentów?		
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	Brak uwag
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	Brak uwag
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywotnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	TAK	Brak uwag
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	Brak uwag
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	Brak uwag
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	Brak uwag
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	Brak uwag

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Model utworzono wykorzystując język programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel. pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym analizy wnioskodawcy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach.

W Agencji przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Wnioskodawca poinformował o przeprowadzonej walidacji wewnętrznej modelu oraz o przeprowadzeniu walidacji konwergencji. Poinformował również o braku możliwości przeprowadzenia walidacji zewnętrznej.

Model został stworzony prawidłowo, bez błędów mających znaczący wpływ na wyniki przedstawione w analizie weryfikacyjnej.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 23. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania profilaktyki paliwizumabem z brakiem profilaktyki w dożywnym horyzoncie czasowym [na podst. Tab. 22 AE wnioskodawcy].

Efekty zdrowotne	Paliwizumab	Brak profilaktyki RSV
Liczba lat życia skorygowanych o jakość (QALY)	24,152	24,059
Liczba lat życia (LY)	24,775	24,715

Tabela 24. Zestawienie kosztów dla porównania profilaktyki paliwizumabem z brakiem profilaktyki w dożywnym horyzoncie czasowym [na podst. Tab. 23, Tab. 25, AE wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	Paliwizumab	Brak profilaktyki RSV	Paliwizumab	Brak profilaktyki RSV
Perspektywa NFZ oraz tożsama z nią perspektywa wspólna				
	Wariant z RSS		Wariant bez RSS	
Koszty profilaktyki RSV		-		-
Koszt paliwizumabu		-		-
Koszty podania leku		-		-
Koszty leczenia infekcji RSV		656,31 zł		656,31 zł
Koszty hospitalizacji – oddział ogólny		185,35 zł		185,35 zł
Koszty hospitalizacji – OAiT		470,96 zł		470,96 zł
Koszty leczenia długotrwałych powikłań RSV		-		-
Koszty całkowite		656,31 zł	15 794,03 zł	656,31 zł

Tabela 25. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy [na podst. Tab. 23, Tab. 24, Tab. 25, Tab. 26 AE wnioskodawcy].

Parametr	vs brak profilaktyki RSV	
Różnica wyników zdrowotnych [QALYG]	0,093	
Perspektywa NFZ oraz tożsama z nią perspektywa wspólna		
	Wariant z RSS	Wariant bez RSS
Różnica kosztów [zł]		15 137,72
ICUR [zł/QALYG]		162 380

Z perspektywy NFZ i tożsamej z nią perspektywy wspólnej uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku zastosowania paliwizumabu w porównaniu do braku profilaktyki RSV wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości [] zł w wariantcie z RSS oraz 162 380 zł w wariantcie bez RSS.

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 557 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Synagis 50 mg wynosi **1 536,69 zł**, natomiast cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Synagis 100 mg wynosi **3 073,38 zł**

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Wykonano jednokierunkowe analizy wrażliwości, w których przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

Opis rozważanych scenariuszy w jednokierunkowych analizach wrażliwości oraz zakres zmienności poszczególnych parametrów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 26. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności / założeń
1a	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTM i minimalnymi wymaganiami
1b		0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
1c		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	
2	Liczba dawek paliwizumabu (4,92)	3,67	Prognozowana w ramach analizy BIA średnia liczba podań paliwizumabu
3a	Waga początkowa pacjentów (3,47 kg)	6,05 kg	Dane z badania Feltes 2003
3b		Wartość domyślna + 20%	Alternatywne dane dotyczące wagi początkowej pacjentów
3c		Wartość domyślna - 20%	
4	Długość hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej (15,19 dni)	9,70 dni	Odnaleziono alternatywne dane dotyczące długości hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii (Altman 2000)
5	Odsetek hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej wśród pacjentów hospitalizowanych (38,1%)	25,0%	Odnaleziono alternatywne dane dotyczące częstości hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii (Altman 2000)
6	Długotrwałe powikłania RSV nieuwzględnione w analizie	Długotrwałe powikłania RSV uwzględnione w analizie	Uwzględnienie potencjalnego wpływu na wyniki kosztów długoterminowych powikłań RSV
7	Okres wpływu infekcji RSV na użyteczności (16 lat)	5 lat	Alternatywne dane dot. okresu wpływu infekcji RSV na użyteczności (Greenough 2004)
8	Użyteczności stanów zdrowia (brak RSV – 0,95, RSV – 0,88)	brak RSV – 0,93, RSV – 0,93	Jakość życia w publikacji Greenough 2004 została oszacowana za pomocą HUI2 i HUI3, w analizie podstawowej przyjęto użyteczności HUI2, w analizie wrażliwości – HUI3

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

Tabela 27. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości z uwzględnieniem RSS [na podst. Tab. 30 AE wnioskodawcy].

Kategoria	Paliwizumab			Brak profilaktyki RSV			Paliwizumab vs Brak profilaktyki RSV					Cena progowa		
	Koszty [zł]	QALY	LY	Koszty [zł]	QALY	LY	Koszty [zł]	QALY	LY	ICUR [zł/QALY]	zmiana %	Cena progowa-Synagis 50 mg [zł]	Cena progowa Synagis 100 mg [zł]	
Scenariusz analizy	Podstawowy		24,152	24,775		24,059	24,715		0,093	0,06		-		
	1a		17,945	18,507		17,87	18,463		0,075	0,045		24,95%		
	1b		69,323	70,131		69,109	69,96		0,214	0,171		-56,52%		
	1c		69,323	70,131		69,109	69,96		0,214	0,171		-56,51%		
	2		24,152	24,775		24,059	24,715		0,093	0,06		-30,11%		
	3a		24,152	24,775		24,059	24,715		0,093	0,06		59,95%		
	3b		24,152	24,775		24,059	24,715		0,093	0,06		16,08%		
	3c		24,152	24,775		24,059	24,715		0,093	0,06		-16,08%		
	4		24,152	24,775		24,059	24,715		0,093	0,06		0,42%		
	5		24,152	24,775		24,059	24,715		0,093	0,06		0,43%		
	6*		24,152	24,775		24,059	24,715		0,093	0,06		-0,88%		
	6**		24,152	24,775		24,059	24,715		0,093	0,06		-0,93%		
	7		24,539	24,775		24,467	24,715		0,072	0,06		29,10%		
	8		23,961	24,775		23,903	24,715		0,058	0,06		60,38%		

6* - perspektywa NFZ

6** - perspektywa NFZ + pacjent

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych dla niepewnych parametrów analizy w wariancie z uwzględnieniem RSS zmieniają wnioskowanie dotyczące opłacalności stosowania paliwizumabu w porównaniu do braku profilaktyki RSV w przypadku scenariusza 2 zakładającego niższą liczbę podawanych dawek paliwizumabu () oraz scenariuszy zakładających brak dyskontowania efektów zdrowotnych (1b –) oraz 1c -).

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

Tabela 28. Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości bez uwzględnienia RSS [na podst. Tab. 31 AE wnioskodawcy].

Kategoria		Paliwizumab			Brak profilaktyki RSV			Paliwizumab vs Brak profilaktyki RSV					Cena progowa	
		Koszty [zł]	QALY	LY	Koszty [zł]	QALY	LY	Koszty [zł]	QALY	LY	ICUR [zł]	zmiana %	Cena progowa-Synagis 50 mg [zł]	Cena progowa Synagis 100 mg [zł]
Scenariusz analizy	Podstawowy	15 794	24,152	24,775	656	24,059	24,715	15 138	0,093	0,06	162 380	-	1 536,69	3 073,38
	1a	15 794	17,945	18,507	656	17,87	18,463	15 138	0,075	0,045	202 889	24,95%	1 223,87	2 447,74
	1b	15 798	69,323	70,131	664	69,109	69,96	15 134	0,214	0,171	70 595	-56,52%	3 573,32	7 146,63
	1c	15 794	69,323	70,131	656	69,109	69,96	15 138	0,214	0,171	70 612	-56,51%	3 572,80	7 145,60
	2	11 238	24,152	24,775	656	24,059	24,715	10 582	0,093	0,06	113 510	-30,10%	2 210,51	4 421,02
	3a	24 874	24,152	24,775	656	24,059	24,715	24 217	0,093	0,06	259 775	59,98%	955,42	1 910,84
	3b	18 229	24,152	24,775	656	24,059	24,715	17 573	0,093	0,06	188 502	16,09%	1 321,11	2 642,22
	3c	13 359	24,152	24,775	656	24,059	24,715	12 702	0,093	0,06	136 257	-16,09%	1 836,34	3 672,69
	4	15 721	24,152	24,775	522	24,059	24,715	15 199	0,093	0,06	163 036	0,40%	1 528,09	3 056,17
	5	15 719	24,152	24,775	518	24,059	24,715	15 200	0,093	0,06	163 053	0,41%	1 527,87	3 055,73
	6*	15 948	24,152	24,775	939	24,059	24,715	15 009	0,093	0,06	161 003	-0,85%	1 554,73	3 109,46
	6**	15 957	24,152	24,775	954	24,059	24,715	15 002	0,093	0,06	160 927	-0,89%	1 555,72	3 111,44
	7	15 794	24,539	24,775	656	24,467	24,715	15 138	0,072	0,06	209 636	29,10%	1 183,51	2 367,03
	8	15 794	23,961	24,775	656	23,903	24,715	15 138	0,058	0,06	260 423	60,38%	946,85	1 893,70

6* - perspektywa NFZ

6** - perspektywa NFZ + pacjent

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych dla niepewnych parametrów analizy w wariancie bez uwzględnienia RSS zmieniają wnioskowanie dotyczące opłacalności stosowania paliwizumabu w porównaniu do braku profilaktyki RSV podobnie jak w przypadku wariantu bez RSS w przypadku scenariusza 2 zakładającego niższą liczbę podawanych dawek paliwizumabu (ICUR= 113 510 zł/QALY) oraz scenariuszy zakładających brak dyskontowania efektów zdrowotnych (1b – ICUR= 70 595 zł/QALY oraz 1c - ICUR= 70 612 zł/QALY).

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

Autorzy analizy ekonomicznej wnioskodawcy wykonali dodatkowo probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA) polegającą na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla ilorazu szans wystąpienia ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji w przypadku zastosowania paliwizumabu względem braku profilaktyki oraz kosztów hospitalizacji przyjęto rozkład lognormalny;
- dla częstości występowania ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji w przypadku braku profilaktyki, odsetka hospitalizacji wymagających przyjęcia na oddział intensywnej terapii oraz prawdopodobieństwa zgonu podczas hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV przyjęto rozkład beta na odcinku [0;1];
- dla początkowej masy ciała pacjentów, miesięcznego przyrostu masy ciała oraz liczby podań paliwizumabu przyjęto rozkład normalny.

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, iż biorąc pod uwagę wysokość progu opłacalności wynoszącą 119 577 zł prawdopodobieństwo, że wnioskowana technologia będzie opłacalna wynosi w wariancie z RSS i 12% w wariancie bez RSS.

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Obliczenia własne Agencji potwierdzają wyniki przedstawione przez autorów analizy ekonomicznej wnioskodawcy lub mają znikomy wpływ na wyniki.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności leku Synagis (paliwizumab) stosowanego w ramach programu lekowego (PL) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus*, RSV) w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów z perspektywy NFZ (perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą NFZ) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wnioskowana technologia (Synagis) była porównywana z brakiem profilaktyki zakażeń RSV.

Z perspektywy NFZ i tożsamej z nią perspektywy wspólnej uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku zastosowania paliwizumabu w porównaniu do braku profilaktyki RSV wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości [REDACTED] zł w wariantcie z RSS oraz 162 380 zł w wariantcie bez RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 557 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Synagis 50 mg wynosi **1 536,69 zł**, natomiast cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Synagis 100 mg wynosi **3 073,38 zł** [REDACTED]

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych dla niepewnych parametrów analizy zmieniają wnioskowanie dotyczące opłacalności stosowania paliwizumabu w porównaniu do braku profilaktyki RSV w przypadku scenariusza zakładającego niższą liczbę podawanych dawek paliwizumabu oraz scenariuszy zakładających brak dyskontowania efektów zdrowotnych zarówno w wariantcie z RSS jak i bez RSS.

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

Celem analizy jest ocena wpływu na budżet płatnika publicznego podjęcia decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Synagis (paliwizumab) stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca, w ramach proponowanego programu lekowego.

Populacja i wielkość sprzedaży

Liczebność populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem danych pochodzących z Krajowego Rejestru Operacji Kardiochirurgicznych (KROK). Założono, że do leczenia paliwizumabem będą kwalifikowane wszystkie dzieci, u których występują istotne hemodynamicznie wrodzone wady serca. Dodatkowo stwierdzono, że nie wszystkie typy operacji kardiochirurgicznych są związane z wadą istotną hemodynamicznie. W związku z powyższym ocenę istotności oparto na opinii eksperta klinicznego, [REDAKTOWANE]. Spośród [REDAKTOWANE] operacji wad serca przeprowadzonych w Polsce w 2013 roku, jako istotne hemodynamicznie uznano [REDAKTOWANE]. Przyjęto, że liczba operacji jest równa liczbie operowanych niemowląt i stanowi populację docelową dla paliwizumabu.

W związku z faktem, że zakażenie wirusem RSV powoduje ciężkie powikłania założono, że 100% populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego będzie poddawana terapii paliwizumabem.

Uwagi analityków Agencji

Oszacowania oparto na najbardziej dokładnych danych, jakie są dostępne w ramach polskiego systemu ochrony zdrowia. Niemniej jednak liczebność populacji docelowej została oszacowana z uwzględnieniem opinii tylko jednego eksperta klinicznego, co może potencjalnie wprowadzać ryzyko błędów oszacowań. Poprzez możliwe rozbieżności w interpretacji istotności hemodynamicznej poszczególnych wad serca istnieje prawdopodobieństwo przeniesienia tychże nieścisłości do praktyki klinicznej. Mimo to, jak podkreślają autorzy BIA wnioskodawcy, ewentualne zwiększenie populacji wynikające z włączenia do szacunków rzadko przeprowadzanych procedur będzie miało swoje odzwierciedlenie w wynikach analizy wrażliwości (+/- 10%). Ponadto analiza danych wejściowych obejmuje tylko jeden rok – 2013, co może być źródłem rozbieżności między przedstawionymi przez wnioskodawcę szacunkami a stanem faktycznym. Nieznana jest bowiem dynamika zmian liczebności populacji chorych wymagających zastosowania profilaktyki.

Należy jednak podkreślić, że przedstawione przez wnioskodawcę założenia oraz przeprowadzone na ich podstawie oszacowania liczebności populacji docelowej uznano za wiarygodne. Dane przedłożone przez wnioskodawcę zostały potwierdzone przez opinie ekspertów klinicznych, którzy odpowiedzieli na prośbę Agencji. Wg ich oszacowań liczba pacjentów, którzy będą poddawani profilaktyce RSV waha się od ok. 200 do 350.

Tabela 29 Liczebność populacji do 1. r.ż. z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca oraz liczebność populacji docelowej dla paliwizumabu we wnioskowanym wskazaniu oszacowane przez ekspertów klinicznych [opracowanie własne na podstawie opinii eksperckich]

Ekspert kliniczny	Liczba dzieci do 1. r.ż. z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca	Liczba lub odsetek dzieci, u których technologia wnioskowana byłaby stosowana po objęciu jej refundacją (populacja docelowa)
prof. dr hab. Ewa Helwich	„Wg. polskiego rejestru kardiochirurgicznego ok. 450 dzieci jest operowanych w 1. roku życia”	„Liczba dzieci, która będzie wymagała profilaktyki w danym sezonie zakażeń czyli pacjenci, u których przed rozpoczęciem sezonu lub w trakcie jego trwania nie zostanie przeprowadzona całkowita korekcja wrodzonej hemodynamicznie istotnej wady serca może że wynosić ok. 350.”
prof. dr hab. n. med. Jadwiga Moll	ok. 500	ok. 250-300
prof. dr hab. med.	ok. 300-350 dzieci	„Jest to trudne do precyzyjnego określenia z uwagi na wymienione

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

Ryszard Lauterbach		okoliczności*. Należy przewidywać, że około 1/3 z całej populacji dzieci z istotnie hemodynamiczną wadą serca urodzonych w ciągu roku nie zostałyby zakwalifikowane do programu profilaktyki.”
--------------------	--	--

*odniesienie do odpowiedzi na pyt. 2 kwestionariusza dot. własnego stanowiska w kwestii finansowania wnioskowanej technologii: „Jak wynika z Danych Krajowego Rejestru Operacji Kardiochirurgicznych, liczba dzieci, które zgodnie z kryteriami definiującymi istotną hemodynamicznie wrodzoną wadę serca zostałyby zakwalifikowane do programu profilaktycznego mieści się w granicach 300 pacjentów w skali roku. Przy czym należy podkreślić, że część pacjentów z istotną hemodynamicznie wadą serca zostanie poddana operacji korygującej bądź przed rozpoczęciem sezonu profilaktyki (5 miesięcy) lub po jego zakończeniu. Ponadto, średnia liczba dawek leku na jednego pacjenta może być niższa w porównaniu do tej, stosowanej w programie lekowym dotyczącym dzieci urodzonych przedwcześnie.”

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Pominięto przedstawienie wyników analizy z perspektywy pacjenta ze względu na brak jego partycypacji w kosztach terapii.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym (2015 - 2018), tj. dla trzech sezonów szczepień, obejmujących okres od października do kwietnia.

Rozpatrywane scenariusze

Rozpatrywano następujące scenariusze:

- Scenariusz istniejący – obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.
- Scenariusz nowy – paliwizumab dostępny w ramach proponowanego programu lekowego „ZAPOBIEGANIE CIĘŻKIEJ CHOROBI DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH WYWOŁANEJ WIRUSEM RS U DZIECI Z ISTOTNĄ HEMODYNAMICZNIE, WRODZONĄ WADĄ SERCA (ICD-10 Q20-Q24)”.

Kluczowe założenia

- Wszystkie dzieci z istotną hemodynamicznie wadą serca są poddane zabiegowi operacyjnemu w pierwszym roku życia (średnio w 5 miesiącu i 6 dniu życia);
- Średnia waga dziecka z CHD w momencie podania pierwszej dawki wynosi 3,53 kg w pierwszym sezonie zakażeń oraz 3,50 kg w kolejnych sezonach zakażeń;
- Pierwsza dawka leku podawana jest, zgodnie z ChPL oraz treścią PL, od października do kwietnia;
- W przypadku, gdy operacja serca dziecka z hsCHD przeprowadzana jest w sezonie podawania leku po pierwszym październiku i przed 30-tym kwietniem, a pacjent przed operacją otrzymał mniej niż 5 dawek leku, to zgodnie z zaleceniami z ChPL dostanie jedną dawkę leku po operacji.
- Średnia liczba dawek przypadających na pacjenta w ciągu całej terapii wynosi 3,64.
- Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej 1073.0 – Palivizumab, w ramach której przedmiotowa substancja finansowana jest aktualnie w innym niż wnioskowane wskazaniu.

Założenia przyjęte w analizie wrażliwości

W związku z niepewnością wybranych parametrów przyjętych w analizie podstawowej (źródła niepewności opisano w ograniczeniach analizy), przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości, mającą na celu zniwelowanie wpływu potencjalnych odchyień od założonych wartości. Założono zmienność następujących parametrów:

- Liczebność populacji docelowej (+/- 10%);
- Liczba przyjmowanych dawek paliwizumabu (min: 3,5 dawki; max: 4,92 dawki).

W ramach analizy wrażliwości przedstawiono oszacowania, stanowiące wariant minimalny i maksymalny wydatków płatnika publicznego, związanych z refundacją produktu Synagis we wnioskowanym wskazaniu.

Koszty

W niniejszej analizie uwzględniono następujące kategorie kosztów:

- Koszty jednostkowe paliwizumabu (koszt za mg);

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

- Koszty podania;
- Koszty leczenia ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji;
- Koszty leczenia RSV oraz powikłań RSV.

W analizie nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego wskazując na brak konieczności wykonywania dodatkowych procedur medycznych związanych z kwalifikacją pacjentów do stosowania przedmiotowej substancji.

Uwaga Agencji

W oszacowaniach przedstawionych przez wnioskodawcę nie uwzględniono również kosztów generowanych przez stratę leku, tzw. *wastage*. Wymieniona kategoria kosztów może mieć znaczenie biorąc pod uwagę specyfikę podania leku (1 fiolka + 1 ampułka; dawka zależna od masy ciała pacjenta). W analizie przyjęto bowiem koszty substancji czynnej w przeliczeniu na mg, nie zaś na rozpoczęte opakowanie. W konsekwencji może to oznaczać, że realne koszty ponoszone przez płatnika publicznego okażą się wyższe niż w BIA wnioskodawcy.

Ograniczenia według wnioskodawcy

- „Założono, że u wszystkich dzieci z hsCHD (zdefiniowaną, jako: sinicza wrodzona wada serca, niewydolność serca, nadciśnienie płucne) w pierwszym roku życia przeprowadzana jest operacja serca. Jednak należy mieć na uwadze, iż mogą zdarzyć się przypadki, gdy dziecko ma hsCHD, natomiast operacja przeprowadzana jest w późniejszym okresie. Na podstawie odnalezionych informacji odsetek ten jest niewielki, więc fakt ten nie powinien w sposób istotny wpłynąć na wielkość analizowanej populacji. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości dokonano oszacowań w przypadku gdy populacja będzie większa o 10%.
- W analizie przyjęto założenie, że liczba operacji związanych z wadą istotną hemodynamicznie u niemowląt jest równoważna liczbie niemowląt operowanych w związku z tą wadą. W ramach analizy wrażliwości dokonano oszacowań w przypadku gdy populacja będzie większa lub mniejsza o 10%.
- W analizie w ramach operacji hsCHD zdecydowano się przyjąć jedynie zabiegi wskazane przez profesora ██████████ (...). Profesor uznał za zasadne pominięcie bardzo rzadkich procedur (tzn. takich których wykonuje się zaledwie kilka rocznie), ponieważ są miarodajne tylko dla danego roku - dotyczą bardzo rzadkich wad serca. W jego opinii nie zaważy to na wielkości populacji wskazanej do profilaktyki. Ze względu na oszacowanie przypadków na kilka rocznie, ewentualny wzrost wydatków z nimi związanych uwzględnia wariant analizy wrażliwości polegający na zwiększeniu populacji docelowej o 10%.
- Na podstawie danych z KROK przyjęto, iż średni wiek dziecka operowanego to 5 miesięcy i 6 dni, a średnia masy ciała – 5 054 g. W rzeczywistości zabieg może być wykonany przed lub po osiągnięciu przez dziecko 5 miesięcy i 6 dni życia. Ze względu na brak rozkładu wag i wieku wśród operowanych niemowląt niemożliwym było dokładne oszacowanie rozkładu tych parametrów wśród analizowanej populacji. Jednakże celem analizy jest oszacowanie rocznych wydatków ponoszonych na leczenie całej populacji wskazanej we wniosku, w związku z czym przyjęcie dla wszystkich dzieci z hsCHD średniego wieku, w którym przeprowadzana jest operacja jest założeniem konserwatywnym ze względu na fakt, iż noworodki te są bardziej obciążone niż pozostałe, u których wykonywana jest operacja wady serca, więc prawdopodobnie zostają one poddawane zabiegowi wcześniej. Wiek pacjentów poddawanych operacji może zmienić wielkość populacji docelowej, bądź ilość podawanych dawek, wahania te obejmuje analiza wrażliwości, gdzie uwzględniono scenariusz z liczebnością populacji docelowej mniejszą o 10% oraz scenariusz, gdzie średnia liczba dawek to 3,5.
- W analizie założono, że dzieci przyjmują preparat miesiąc po miesiącu, zakładając stały miesięczny przyrost masy ciała. W przypadku dzieci urodzonych od 25 do 30 kwietnia, możliwe jest, że dziecko dostanie pierwszą dawkę zaraz po urodzeniu, natomiast następną dopiero w październiku, co wiąże się ze wzrostem masy ciała, a zatem ze większym zużyciem substancji leczniczej. Jednakże oszacowano, że dla wszystkich dzieci urodzonych w tym okresie różnica w stosowanej ilości preparatu w każdym sezonie to około 0,3 g, a co za tym idzie różnica w rocznych kosztach nie jest istotna. Dodatkowo, dawki otrzymywane przez te niemowlęta w październiku będą otrzymywane w

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

ramach kolejnego sezonu zakażeń, jednak w analizie naliczane są dla sezonu, w którym dziecko rozpoczyna profilaktykę. Ze względu na fakt, iż przyjęto stałą w czasie populację i stały rozkład urodzeń ze względu na miesiąc, poczynając już od sezonu 2016/2017 koszty związane z dawkami podanymi w październiku 2017 dla dzieci urodzonych w kwietniu 2017 będą takie same jak koszty związane z dawkami podanymi w październiku 2016, które zostały doliczone do sezonu 2015/2016.

- Przyjęto założenie, że 92% dzieci z hsCHD otrzymuje leczenie w maksymalnej liczbie dawek, na jaką pozwala PL, natomiast 8% o jedną dawkę mniej. Założenia te są konserwatywne, gdyż w rzeczywistości opiekunowie prawni mogą nie wyrazić zgody na leczenie, lub u pacjentów mogą wystąpić objawy nadwrażliwości na humanizowane przeciwciała monoklonalne, co powoduje wykluczenie pacjenta z PL i różnica między liczbą dawek wskazaną zgodnie z wiekiem metrykalnym, a liczbą dawek jakie otrzyma dziecko może być większa niż jeden. Dodatkowo założono, że u wszystkich dzieci, u których operacja wykonana jest w sezonie podawania leku, jeśli łączna liczba dawek podanych przed operacją nie przekracza 4, to podawana jest dodatkowa dawka leku po zabiegu, co zgodnie z programem, w przypadku gdy operacja wykonana jest bez użycia krążenia pozaustrojowego, jest niemożliwe. W związku z niepewnością oszacowania liczby dawek w ramach analizy wrażliwości rozważono przypadki gdy dzieci będą dostawały średnio 3,5 dawki oraz gdy będą dostawały około 4,92 dawki preparatu.
- Do oszacowań założono, że luty ma 28 dni, podczas gdy w roku 2016 ma on 29 dni. Nie wpływa to jednak istotnie na oszacowania analizy, a znacznie je upraszcza.
- Dane dotyczące częstotliwości występowania BPD pochodzą z badania PREMATURITAS, które zostało przeprowadzone w latach 1998–1999. Postęp w neonatologii, m.in. stosowanie mniej inwazyjnych metod wentylacji, może przyczynić się do zmniejszenia częstotliwości występowania BPD wśród noworodków. Odnaleziono publikację Woynarowska 2008, w której po przebadaniu 244 noworodków w wieku ciążowym 23-28 tygodni w latach 1999-2004 oszacowano, iż częstotliwość występowania BPD w analizowanej grupie to około 76%. W publikacji Kęsiak 2012 przedstawiono wyniki badania obejmującego 139 noworodków z masą urodzeniową poniżej 1 500 g, urodzonych w 2010 roku w Klinice neonatologii w Łodzi. Częstość występowania BPD w tej populacji wynosiła około 32,3%. Stąd też można przypuszczać, iż w rzeczywistości populacja dzieci z BPD jest mniejsza niż oszacowana w analizie, jednak ze względu na brak dokładnych danych zdecydowano się wykorzystać dane z badania PREMATURITAS.”

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 30. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowania oparto na danych Krajowego Rejestru Operacji Kardiochirurgicznych, co stanowi wiarygodne źródło danych.
Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	Horyzont czasowy analizy obejmuje 3 lata (3 sezony zakażeń wirusem RS)
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	Nie dotyczy.	We wnioskowanym wskazaniu brak jest alternatywnych opcji terapeutycznych dla paliwizumabu.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach	TAK	-

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

klinicznej i ekonomicznej?		
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o objęcie leku refundacją w ramach programu lekowego, gdzie lek będzie dostępny dla pacjenta bezpłatnie.
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	TAK	Na wykazie leków refundowanych brak jest innych substancji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o włączenie paliwizumabu do istniejącej grupy limitowej 1073.0 – Palivizumab, w ramach której przedmiotowa substancja finansowana jest aktualnie w innym niż wnioskowane wskazaniu.
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	-
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	Nie dotyczy.	-
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	-
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	NIE	Zidentyfikowane rozbieżności zaimplementowanych do modelu danych nie wpływają w istotny sposób na wyniki przedstawione w analizie wnioskodawcy (m.in. stwierdzenie o 92% pacjentów, którzy przyjęli przewidzianą liczbę dawek, podczas gdy publikacja Feltes 2003 dostarcza informację o 93% pacjentów).

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

Tabela 31. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji docelowej (min-max).

Populacja	Roczna liczba pacjentów
Pacjenci, u których może być stosowany wnioskowany lek	19 000
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	Rok 1: 326 (289-354) Rok 2: 321 (289-354) Rok 3: 321 (289-354)
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1013
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku negatywnego rozpatrzenia wniosku (sc. istniejący)*	Rok 1: 0 Rok 2: 0 Rok 3: 0
Pacjenci, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnego rozpatrzenia wniosku (sc. nowy)	Rok 1: 321 (289-354) Rok 2: 321 (289-354) Rok 3: 321 (289-354)

*liczba pacjentów stosujących paliwizumab we wnioskowanym wskazaniu

Tabela 32. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz istniejący [na podst. Tab. 20 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	2015/2016	2016/2017	2017/2018
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [PLN]			
Profilaktyka RSV	0	0	0
Kwalifikacja do PL	0	0	0
Paliwizumab	0	0	0
Podanie leku	0	0	0

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

Leczenie powikłań RSV	216 802	213 262	213 262
Pow kłanie leczone na oddziale pediatrycznym - hospitalizacja	61 229	60 229	60 229
Pow kłanie leczone na oddziale OIOM - hospitalizacja	155 573	153 033	153 033
Razem	216 802	213 262	213 262

Tabela 33. Wyniki analizy wpływu na budżet: scenariusz nowy [na podst. Tab. 21 oraz Tab. 22 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	2015/2016	2016/2017	2017/2018
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [PLN]			
Bez RSS			
Profilaktyka RSV			
Kwalifikacja do PL			
Paliwizumab			
Podanie leku			
Leczenie powikłań RSV			
Pow kłanie leczone na oddziale pediatrycznym - hospitalizacja			
Pow kłanie leczone na oddziale OIOM - hospitalizacja			
Razem	3 690 526	3 640 008	3 640 008
Z RSS			
Profilaktyka RSV			
Kwalifikacja do PL			
Paliwizumab			
Podanie leku			
Leczenie powikłań RSV			
Pow kłanie leczone na oddziale pediatrycznym - hospitalizacja			
Pow kłanie leczone na oddziale OIOM - hospitalizacja			
Razem			

Tabela 34. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty/oszczędności[-] inkrementalne – wariant podstawowy [na podst. Tab. 23 oraz Tab. 24 BIA wnioskodawcy].

	Kategoria kosztów	2015/2016	2016/2017	2017/2018
WARIANT PODSTAWOWY	Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [PLN]			
	Bez RSS			
	Profilaktyka RSV			
	Kwalifikacja do PL			
	Paliwizumab			
	Podanie leku			
	Leczenie powikłań RSV			
	Pow kłanie leczone na oddziale pediatrycznym - hospitalizacja			
	Pow kłanie leczone na oddziale OIOM - hospitalizacja			
	Razem	3 473 724	3 426 746	3 426 746
	Z RSS			
	Profilaktyka RSV			
	Kwalifikacja do PL			
	Paliwizumab			
	Podanie leku			
	Leczenie powikłań RSV			
	Pow kłanie leczone na oddziale pediatrycznym - hospitalizacja			
Pow kłanie leczone na oddziale OIOM - hospitalizacja				
Razem				

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, iż finansowanie ze środków publicznych terapii preparatem Synagis w populacji docelowej analizy powoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o około [] w sezonie 2015/2016 i [] zarówno w sezonie 2016/2017, jak i 2017/2018 w przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, natomiast w przypadku nieuwzględnienia

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

proponowanego RSS pozytywna decyzja refundacyjna będzie skutkowałą wzrostem wydatków płatnika o około 3,47 mln zł w sezonie 2015/2016 i 3,43 mln zł, zarówno w sezonie 2016/2017, jak i 2017/2018.

Tabela 35. Wyniki analizy wpływu na budżet: koszty[+]/oszczędności[-] inkrementalne – analiza wrażliwości [na podst. Tab. 31 oraz Tab. 32 BIA wnioskodawcy].

Kategoria kosztów	2015/2016	2016/2017	2017/2018	2015/2016	2016/2017	2017/2018
Perspektywa podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych [PLN]						
Wariant A1 – populacja docelowa równa 289 pacjentów (wariant minimalny)	Bez RSS			Z RSS		
Profilaktyka RSV						
Kwalifikacja do PL						
Paliwizumab						
Podanie leku						
Leczenie powikłań RSV						
Powikłanie leczone na oddziale pediatrycznym - hospitalizacja						
Powikłanie leczone na oddziale OIOM - hospitalizacja						
Razem	3 127 434	3 085 139	3 085 139			
Wariant A2 – populacja docelowa równa 354 pacjentów	Bez RSS			Z RSS		
Profilaktyka RSV						
Kwalifikacja do PL						
Paliwizumab						
Podanie leku						
Leczenie powikłań RSV						
Powikłanie leczone na oddziale pediatrycznym - hospitalizacja						
Powikłanie leczone na oddziale OIOM - hospitalizacja						
Razem	3 830 836	3 779 028	3 779 028			
Wariant B1 – liczba przyjmowanych dawek równa 3,5	Bez RSS			Z RSS		
Profilaktyka RSV						
Kwalifikacja do PL						
Paliwizumab						
Podanie leku						
Leczenie powikłań RSV						
Powikłanie leczone na oddziale pediatrycznym - hospitalizacja						
Powikłanie leczone na oddziale OIOM - hospitalizacja						
Razem	3 315 790	3 237 230	3 237 230			
Wariant B2 – liczba przyjmowanych dawek równa 4,92 (wariant maksymalny)	Bez RSS			Z RSS		
Profilaktyka RSV						
Kwalifikacja do PL						
Paliwizumab						
Podanie leku						

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

Leczenie powikłań RSV						
Powikłanie leczone na oddziale pediatrycznym - hospitalizacja						
Powikłanie leczone na oddziale OIOM - hospitalizacja						
Razem						

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, iż w przypadku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka w wariacie minimalnym analizy (przyjęcie wielkości populacji docelowej wynoszącej 289 pacjentów) koszty inkrementalne dla płatnika publicznego związane produktu leczniczego Synagis w analizowanej populacji docelowej wyniosą około [redacted] w sezonie 2015/2016 roku i [redacted] dla każdego z sezonów 2016/2017 i 2017/2018, natomiast w wariacie maksymalnym (przyjęcie liczba przyjmowanych dawek wynoszącej 4,92) analizy odpowiednio [redacted] i [redacted]. W przypadku braku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka wydatki inkrementalne płatnika publicznego w wariacie minimalnym analizy wyniosą około 3,13 mln zł w sezonie 2015/2016 roku i 3,09 mln zł w każdym z sezonów 2016/2017, 2017/2018, natomiast w przypadku wariantu maksymalnego odpowiednio 5,02 mln zł i 4,90 mln zł.

5.4. Obliczenia własne Agencji

Oszacowania własne Agencji związane z wpływem refundacji paliwizumabu na budżet płatnika publicznego są zbieżne z wynikami przedstawionymi przez wnioskodawcę. Implementacja do modelu założeń o liczebności populacji oszacowanej przez ekspertów klinicznych potwierdza poprawność wyników BIA wnioskodawcy.

5.5. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Synagis (paliwizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „ZAPOBIEGANIE CIĘŻKIEJ CHOROBY DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH WYWOŁANEJ WIRUSEM RS U DZIECI Z ISTOTNĄ HEMODYNAMICZNIE, WRODZONĄ WADĄ SERCA (ICD-10 Q20-Q24)”. Populację docelową, określoną wnioskiem oszacowano na podstawie danych z Krajowego Rejestru Operacji Kardiochirurgicznych (KROK) oraz opinii eksperta klinicznego [redacted].

Analizę przeprowadzono z **perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim** horyzoncie czasowym, tj. dla trzech sezonów szczepień, obejmujących okres od października do kwietnia obejmujących lata 2015 - 2018. Rozpatrywano następujące scenariusze:

- **Scenariusz istniejący** – obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.
- **Scenariusz nowy** – paliwizumab dostępny w ramach proponowanego programu lekowego „ZAPOBIEGANIE CIĘŻKIEJ CHOROBY DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH WYWOŁANEJ WIRUSEM RS U DZIECI Z ISTOTNĄ HEMODYNAMICZNIE, WRODZONĄ WADĄ SERCA (ICD-10 Q20-Q24)”.

W analizie uwzględniono koszty jednostkowe paliwizumabu, koszty podania, koszty ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji oraz koszty leczenia RSV oraz powikłań RSV. Pominięto koszty kwalifikacji do programu ze względu na brak konieczności wykonywania dodatkowych procedur medycznych.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają zakwalifikowanie leku do **istniejącej grupy limitowej 1073.0** – Palivizumab, w ramach której przedmiotowa substancja finansowana jest aktualnie w innym niż wnioskowane wskazaniu. Lek dostępny będzie dla pacjentów bezpłatnie.

Założono, że wnioskowana technologia będzie stosowana wśród 100% populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego.

Wyniki

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Wnioskodawca przedstawił propozycję rozwiązania, pozwalającego na uwolnienie środków finansowych z budżetu płatnika publicznego z zamiarem ich przeznaczenia na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z finansowaniem paliwizumabu ze środków publicznych, polegające na „rozpowszechnieniu wśród pacjentów informacji o odpowiednikach tańszych od podstawy limitu oraz korzyściach wynikających ze stosowania preparatów tańszych niż limit. Dzięki temu pacjenci, kupując tańszy odpowiednik zawierający tę samą substancję czynną, w tej samej dawce i o tej samej zawartości opakowania, zaoszczędzą pieniądze związane ze stosowanym leczeniem oraz wpłyną na spadek kosztów ponoszonych przez NFZ na refundację danej grupy leków. W wyniku przeprowadzonych działań może nastąpić zmiana podstawy limitu na najtańszy lek w grupie limitowej, poprzez zwiększenie sprzedaży leków z ceną detaliczną za DDD niższą od ceny za DDD leku stanowiącego podstawę limitu w grupie. W rzeczywistości oszczędności mogą być wyższe – wzrost sprzedaży tańszych leków spowoduje wzrost konkurencyjności cenowej i może nakłonić producentów do obniżenia cen pozostałych leków w grupie limitowej.

(...) Sposób uświadamiania pacjentów może mieć różną formę. Kilka przykładowych możliwości to:

- rozpowszechnienie broszur, wydanie biuletynu,
- ogłoszenia społeczne w mediach,
- informacje od farmaceutów w aptekach jakie najtańsze odpowiedniki leku pacjent może zakupić w danej aptece,
- poza publikacją zestawienia cen produktów refundowanych w danym obwieszczeniu publikacja grup odpowiedników opakowań wraz z ich cenami, dodatkowo wykaz ten powinien być dostępny w aptekach i placówkach medycznych aby pacjent miał do niego łatwy dostęp,
- rozpowszechnienie wiedzy na temat ogólnodostępnych narzędzi internetowych, jakimi są na przykład platforma IKAR pro, BIL, czy serwis Bartosz mówi, gdzie pacjenci oraz lekarze mogą wyszukać leki o danych parametrach i porównać obowiązujące zgodnie z aktualnym obwieszczeniem ceny danych preparatów.”

Na potrzeby niniejszej analizy przyjęto, że powyższe rozwiązania będą dotyczyły grupy limitowej 139.0 Leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące – leki immunosupresyjne – inhibitory kalcyneuryny – takrolimus. Wykorzystując założenie, że ok. 40% pacjentów zastosuje się do sugestii o zakupie tańszych zamienników (przyjęto niskie prawdopodobieństwo zakupu tańszego odpowiednika przez 100% analizowanej populacji) oszacowano, że NFZ wygeneruje roczne oszczędności rzędu 4,7 mln PLN. AR przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 3 lat. Założono, że uwolnione środki będą na stałym poziomie w kolejnych latach.

Tabela 36 Wyniki analizy racjonalizacyjnej

Wariant	2015/2016	2016/2017	2017/2018
Inkrementalny wynik analizy wpływu na budżet z perspektywy płatnika			
Wariant minimalny	2 884 510	2 816 173	2 816 173
Wariant prawdopodobny	3 473 724	3 426 746	3 426 746
Wariant maksymalny	5 346 500	5 222 601	5 222 601
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej – wielkość uwolnionych środków			
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej	-4 737 288	-4 737 288	-4 737 288
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej i wpływu na system ochrony zdrowia w wariancie podstawowym			
bez uwzględnienia RSS	-1 263 563	-1 310 541	-1 310 541
z uwzględnieniem RSS			
Inkrementalny wynik analizy racjonalizacyjnej i wpływu na system ochrony zdrowia w wariancie maksymalnym			

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

Wariant	2015/2016	2016/2017	2017/2018
bez uwzględnienia RSS	794 454	666 244	666 244
z uwzględnieniem RSS			

Wdrożenie powyżej opisanego rozwiązania spowoduje uwolnienie ok 4,7 mln PLN w każdym kolejnym roku objętym horyzontem analizy, co kompensuje wydatki NFZ spowodowane wprowadzeniem refundacji pawilizumabu we wnioskowanym wskazaniu, przyjmując założenia wariantu podstawowego BIA, zarówno z uwzględnieniem RSS jak i bez jego uwzględniania. Niemniej jednak należy zwrócić uwagę na fakt, że zaoszczędzone środki nie będą wystarczające do pokrycia kosztów refundacji pawilizumabu w przypadku przyjęcia założeń wariantu maksymalnego.

Autorzy AR wnioskodawcy dodatkowo uwzględnili w kwocie uwolnionych środków oszczędności wynikające z wdrożenia zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, co jest niezgodne z art. 26, pkt 2, lit. j ustawy o refundacji („uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z analizy wpływu na budżet”).

Uwagi Analityków Agencji

Oparcie analizy racjonalizacyjnej na założeniu o zwiększeniu świadomości wśród pacjentów, dotyczącej zakupu tańszych odpowiedników stanowi rozwiązanie już wykorzystywane w praktyce. Obowiązek informowania pacjentów o możliwości zakupu tańszego odpowiednika jest ustawowo nałożony na farmaceutów, co uregulowano w art. 44 ust. 1 ustawy o refundacji. W związku z powyższym zakłada się, że 100% pacjentów ma już dostęp do przedmiotowej informacji. Zmiana w strukturze sprzedaży leków w ramach grupy limitowej 139.0 może nastąpić więc tylko w przypadku podjęcia długookresowych działań prowadzących do wzrostu świadomości pacjentów, wykraczających poza kontakt z farmaceutą. Propozycja autorów AR wnioskodawcy obejmuje dodatkowo implementację rozwiązań takich jak rozpowszechnienie broszur czy też ogłoszenia społeczne w mediach, które generują dodatkowe koszty, co nie zostało uwzględnione w wynikach przedłożonej analizy. Nie sprecyzowano także który z podmiotów rynku refundacyjnego byłby odpowiedzialny za wdrożenie i sfinansowanie zaproponowanych działań.

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

9.1. Rekomendacje kliniczne

W dniu 04.05.2015 r. przeprowadzono wyszukiwanie wytycznych i rekomendacji organizacji, towarzystw naukowych oraz zagranicznych agencji HTA, dotyczących wykorzystania paliwizumabu w postępowaniu terapeutycznym we wskazaniach określonych we wniosku. Odnaleziono łącznie 15 dokumentów bezpośrednio odnoszących się do profilaktyki paliwizumabem we wnioskowanych wskazaniach. Zestawienie rekomendacji zawarto w Tabeli 36.

Tabela 37. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<p>Polskie Towarzystwo Neonatologiczne (PTN), Polska, 2015</p>	<p>Profilaktyka zakażeń RSV</p>	<p>Wytyczne zespołu ekspertów oparte na najnowszych rekomendacjach europejskich i światowych towarzystw naukowych, systematycznych opracowaniach baz naukowych (Cochrane Library i Pub Med.)</p>	<p>Jedyną możliwością zapobiegania zakażeniom tym wirusem jest immunoprofilaktyka prowadzona w oparciu o paliwizumab, którego skuteczność oceniono w wielu badaniach. Profilaktyka jest prowadzona w czasie sezonu zwiększonego ryzyka zachorowań; w Polsce ma to miejsce od października do kwietnia. Preparat podawany jest domięśniowo w dawce 15 mg/kg m.c. raz w miesiącu, a dla zabezpieczenia przed zachorowaniem zalecane jest 5 dawek leku w comiesięcznych odstępach.</p> <p>Na podstawie analizy długoletnich danych epidemiologicznych pochodzących z programów narodowych realizowanych w większości krajów Unii Europejskiej można stwierdzić, że paliwizumab jest lekiem efektywnym w znacznie szerszej grupie niemowląt ryzyka, niż ta, która dotychczas została objęta profilaktyką w Polsce. Dlatego też istnieje konieczność stopniowego rozszerzania populacji kwalifikowanej do sezonowej profilaktyki zachorowań na RSV przede wszystkim o dzieci z hemodynamicznie istotnymi wadami serca, ale także o noworodki urodzone przedwcześnie z wiekiem płodowym > 28 tygodni.</p>
<p>Inland Empire Health Plan (IEHP), USA, 2014</p>	<p>Profilaktyka Palivizumabem wśród niemowląt I dzieci z grupy podwyższonego ryzyka hospitalizacji z powodu infekcji RSV</p>	<p>Ocena wytycznych AAP dotyczących immunoprofilaktyki RSV oraz lokalnych danych epidemiologicznych w celu corocznego ustalenia kryteriów klinicznych dla sezonu zakażeń RSV)</p>	<p><u>Kryteria dla stosowania leku Synagis (paliwizumab) dla niemowląt i dzieci z CHD:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>dzieci ≤1. r.ż. z hemodynamicznie istotną niesiniczą CHD:</u> <ul style="list-style-type: none"> ○ niemowlęta otrzymujące leki kontrolujące zastoinową niewydolność serca i wymagające zabiegu kardiochirurgicznego, ○ niemowlęta z umiarkowanym i ciężkim nadciśnieniem płucnym, • dzieci <2. r.ż., które poddano transplantacji serca podczas sezonu zakażeń RSV, • maksymalnie 5 dawek w trakcie okresu zakażeń RSV, • dzieci, które otrzymują profilaktykę i które w dalszym ciągu wymagają interwencji chirurgicznej, pooperacyjną dawkę paliwizumabu (15 mg/kg) po operacji wszczęcia bypassów serca lub po przeprowadzeniu pozaustrojowego natlenienia krwi dla dzieci i niemowląt <24 miesiąca życia. <p><u>Profilaktyki zakażeń RSV nie należy stosować u pacjentów z CHD, u których nie ma dodatkowych czynników ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia wirusem RS, tj. u:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci z nieistotną hemodynamicznie chorobą serca (m.in.: ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu otworu wrotnego, mały ubytek przegrody międzykomorowej, • zwężenie prawego ujścia tętniczego, niepowikłane zwężenie zastawki aortalnej, łagodna koarktacja aorty, przetrwały przewód tętniczy), • niemowląt po korekcyjnej wady serca, chyba że wymagają dalszego leczenia farmakologicznego niewydolności serca, • niemowląt z łagodną kardiomiopatią niewymagającą farmakoterapii, • dzieci w 2. roku życia, • dzieci z zespołem Downa (z wyłączeniem określonych chorób serca, przewlekłej choroby płuc, wcześniactwa <29 tyg., problemami z oczyszczaniem dróg oddechowych).

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

			<ul style="list-style-type: none"> dzieci hospitalizowane, które kwalifikują się do profilaktyki paliwizumabem podczas sezonu zakażeń RSV powinny otrzymać pierwszą dawkę paliwizumabu na 48-72 godziny przed lub zaraz po wypisie ze szpitala. Nie istnieją dane uzasadniające stosowanie paliwizumabu w kontrolowaniu epidemii związanej z opieką zdrowotną – wykorzystanie paliwizumabu w tym celu nie jest zalecane. Preparat Synagis nie wchodzi w reakcję ze szczepionkami.
American Academy of Pediatrics (AAP), 2014	Profilaktyka Palivizumabem wśród niemowląt i dzieci z grupy podwyższonego ryzyka hospitalizacji z powodu infekcji RSV	Konsensus ekspertów komitetu poparty oceną jakości dostępnych dowodów naukowych i danych	<p><u>Zaleca się stosowanie profilaktyki zakażeń wywołanych wirusem RS za pomocą paliwizumabu u niemowląt poniżej 12. m.ż. z istotną hemodynamicznie CHD.</u></p> <p><u>Największe korzyści kliniczne ze stosowania paliwizumabu mogą uzyskać niemowlęta z:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> niesiniczą wadą serca z niewydolnością serca wymagającą leczenia farmakologicznego, u których konieczne będzie przeprowadzenie zabiegu kardiochirurgicznego, umiarkowanym lub ciężkim nadciśnieniem płucnym. <p><u>Decyzja dotycząca zastosowania profilaktyki paliwizumabem u niemowląt poniżej 1. roku życia i z sinicznymi wadami serca, powinna zostać podjęta w porozumieniu z kardiologiem dziecięcym.</u></p> <p><u>Profilaktyki zakażeń RSV nie należy stosować u pacjentów z CHD, u których nie ma dodatkowych czynników ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia wirusem RS, tj. u:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci z nieistotną hemodynamicznie chorobą serca (m.in.: ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu otworu wtórnego, mały ubytek przegrody międzykomorowej, zwężenie prawego ujścia tętniczego, niepowikłane zwężenie zastawki aortalnej, łagodna koarktacja aorty, przetrwały przewód tętniczy), niemowląt po korekcji wady serca, chyba że wymagają dalszego leczenia farmakologicznego niewydolności serca, niemowląt z łagodną kardiomiopatią niewymagającą farmakoterapii, dzieci w 2. roku życia. <p>Pacjenci stosujący profilaktykę paliwizumabem, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny w krążeniu pozaustrojowym i wymagają kontynuowania profilaktyki, powinni otrzymać dodatkową dawkę paliwizumabu (15 mg/kg m.c.) po zabiegu. Profilaktykę z użyciem paliwizumabu można również rozważyć u dzieci poniżej 2. r.ż., u których przeprowadzono transplantację serca w czasie sezonu zakażeń wirusem RS.</p>
Public Health Agency of Canada (PHAC), Kanada, 2014	Ogólne wytyczne dotyczące immunizacji	Konsensus ekspertów komitetów poparty oceną jakości dostępnych dowodów naukowych i danych na temat immunizacji	<p><u>Profilaktyczne podanie paliwizumabu rekomendowane jest w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS u dzieci poniżej 2. roku życia z hemodynamicznie istotnymi sinicznymi i niesinicznymi CHD.</u></p> <p><u>Nie zaleca się stosowania profilaktyki u dzieci z niepowikłanymi małymi ubytkami międzykomorowymi czy międzyprzedsionkowymi, jak również z nieistotnymi hemodynamicznie CHD, do których należy m.in. przetrwały przewód tętniczy.</u></p> <p>U dzieci stosujących profilaktykę paliwizumabem, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny w krążeniu pozaustrojowym, zaleca się podanie dodatkowej dawki paliwizumabu wkrótce po powrocie do stanu stabilnego, jeśli kontynuowanie profilaktyki jest nadal wskazane.</p>
Public Health England (PHE), Anglia, 2011; Aktualizacja w 2013	Immunizacja przeciwko RSV	Konsensus ekspertów komitetu poparty dowodami naukowymi	<p><u>Profilaktyczne podanie paliwizumabu powinno być ograniczone do dzieci z hemodynamicznie istotnymi niesinicznymi CHD, urodzonymi przedwcześnie.</u> Rozpoczęcie profilaktyki powinno mieć miejsce na początku sezonu zakażeń wirusem RS, przed ukończeniem przez pacjenta:</p> <ul style="list-style-type: none"> 1,5 miesiąca życia w przypadku dzieci urodzonych ≤ 32. tyg. ciąży, 3. miesiąca życia w przypadku dzieci urodzonych ≤ 30. tyg. ciąży, 6. miesiąca życia w przypadku dzieci urodzonych ≤ 26. tyg. ciąży. <p>Paliwizumab powinien być podawany maksymalnie w pięciu dawkach w miesięcznych odstępach od początku sezonu zakażeń wirusem RS (zwykle 40. tydzień roku – początek października). W przypadku późniejszego rozpoczęcia profilaktyki zaleca się również podanie maksymalnie pięciu dawek, przy czym ostatnia dawka powinna być zastosowana do 8. tygodnia roku (do końca lutego).</p>

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

Association of Scientific Medical Societies (AWMF), Niemcy, 2012	Profilaktyka ciężkich chorób wywołanych przez RSV u dzieci z grup ryzyka	Konsensus ekspertów naukowych towarzystw medycznych poparty dowodami naukowymi	<ul style="list-style-type: none"> • <u>dzieci z grupy wysokiego ryzyka powinny otrzymywać profilaktykę paliwizumabem.</u> • <u>dzieci z grupy umiarkowanego ryzyka mogą otrzymywać profilaktykę paliwizumabem.</u> • profilaktyka paliwizumabem może być stosowana łącznie z aktywną immunizacją, • pierwsza dawka paliwizumabu powinna być podana na 48-72 godziny przed wypisem ze szpitala lub najpóźniej zaraz po wypisie, • początek i koniec profilaktyki powinien być dostosowany do obecnej sytuacji epidemiologicznej.
Canadian Paediatric Society (CPS), Kanada 2009	Profilaktyka zakażeń RSV	Konsensus ekspertów komitetu poparty dowodami naukowymi	<ul style="list-style-type: none"> • <u>Zalecenia dotyczące profilaktycznego stosowania paliwizumabu zgodne z PHAC 2014</u>
Cincinnati Children's Hospital Medical Center (CCHMC), USA, 2010	Postępowanie w przypadku zapalenia oskrzelików u niemowląt poniżej 1. r.ż.	Konsensus ekspertów poparty oceną dostępnych dowodów naukowych (metaanaliz, przeglądów systematycznych)	<p><u>Terapie profilaktyczne, takie jak paliwizumab (Synagis, MedImmune), mogą być rozważone dla wybranych pacjentów z grupy wysokiego ryzyka.</u></p> <p>Chociaż paliwizumab zmniejsza ryzyko hospitalizacji i jest bezpieczny, nie wykazano efektywności kosztowej stosowania tego leku dla wszystkich niemowląt ze względu na wysoki koszt preparatu i niezmiennie niskie wskaźniki śmiertelności z powodu zapalenia oskrzelików wywołanych RSV.</p>
Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia (AQuAS), Hiszpania, 2007	Postępowanie w przypadku ciężkiego zapalenia oskrzeli ków	Konsensus ekspertów poparty oceną jakości i siły dostępnych dowodów naukowych	<p><u>Profilaktyka paliwizumabem jest zalecana w celu zapobieżenia ciężkim chorobom dolnych dróg oddechowych wymagających hospitalizacji wywołanych przez wirusa RS w trakcie okresu spodziewanego ryzyka infekcji RSV, dla:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>dzieci < 2.r.ż., które wymagały leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w ciągu ostatnich 6 miesięcy,</u> • <u>dzieci < 2 r.ż., z istotną hemodynamicznie CHD,</u> • <u>niemowląt urodzonych w 35 tyg. ciąży lub wcześniej, w wieku 6 miesięcy na początku sezonu RSV lub wypisanych ze szpitala w trakcie sezonu RSV.</u> <p>Paliwizumab powinien być podawany co miesiąc od października do marca, w dawce domięśniowej 15 mg/kg. W przypadku pacjentów, u których jest to wskazane, podawanie paliwizumabu w warunkach domowych może poprawić uległość dziecka oraz przyczynić się do mniejszej liczby przyjęć do szpitala z powodu zakażeń RSV. Paliwizumab nie jest skuteczny w leczeniu zakażeń RSV. Paliwizumab zmniejsza częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, ale nie zapobiega zakażeniu we wszystkich przypadkach.</p>
Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery, JSPCCS, Japonia, 2006	Stosowanie paliwizumabu u niemowląt i dzieci z CHD	Konsensus ekspertów komitetu oparty na próbach klinicznych i ankiecie	Zaadaptowano rekomendacje amerykańskie (AAP) włączając dodatkowo dzieci z Syndromem Downa i innymi trisomiami, delecją 22q11.2, innymi rodzajami chorób wrodzonych z zaburzeniami w obrębie układu oddechowego. Autorzy uwzględnili w wytycznych dokładny plan dawek i dawkowania.
Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Szkocja, 2006	Profilaktyka, diagnoza i leczenie zapalenia oskrzeli ków u dzieci	Rekomendacje oparte na dowodach naukowych (badania RCT, metaanalizy, opinie ekspertów, przeglądy systematyczne).	Nie rekomenduje się rutynowego profilaktycznego stosowania paliwizumabu, ze względu na zbyt wysokie koszty terapii. Niemniej paliwizumab może być rozważony do stosowania u pacjentów z bardzo wysokim ryzykiem wystąpienia infekcji spowodowanej zakażeniem wirusem RS, w tym u dzieci poniżej 12. miesiąca życia z niesiniczymi CHD.
Zespół polskich ekspertów, Polska, 2005	Zapobieganie rozwojowi zakażeń wywołanych wirusem RS w grupach wysokiego ryzyka	Konsensus ekspertów (konsultantów krajowych, wojewódzkich, członków towarzystw naukowych)	<p><u>Rekomenduje się bezwzględne stosowanie profilaktyki przeciwciałami monoklonalnymi anty-RSV (paliwizumabem) u dzieci poniżej 12. miesiąca życia z istotną hemodynamicznie CHD lub kardiomiopatią, które:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>wymagają leczenia farmakologicznego ciężkiej, jawnej niewydolności serca, zdyskwalifikowanych z leczenia zabiegowego (kardiologicznego lub przezskórnego) lub u których ciężka, jawna niewydolność serca utrzymuje się mimo leczenia zabiegowego, występuje umiarkowane i ciężkie pierwotne nadciśnienie płucne,</u> • <u>mają siniczne wady serca, z przezskórnym utlenowaniem krwi tętniczej poniżej 90%.</u> <p><u>Zaleca się profilaktykę zakażenia wirusem RS za pomocą iniekcji paliwizumabu u dzieci z istotną hemodynamicznie</u></p>

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

			<p>CHD:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>poniżej 12. miesiąca życia</u>, u których: <ul style="list-style-type: none"> - <u>wymagane jest farmakologiczne leczenie niewydolności serca</u>, - występuje nadciśnienie płucne, - <u>obecne są siniczne wady serca</u>, • <u>poniżej 24 miesiąca życia</u>, z sinicą lub niesinicą istotną hemodynamicznie CHD. <p><u>Nie zaleca się stosowania profilaktyki zakażeń wirusem RS u niemowląt i dzieci z nieistotnymi hemodynamicznie CHD</u>, po korekcji wady serca, po której nie ma potrzeby stosowania leczenia farmakologicznego niewydolności serca oraz u niemowląt z kardiomiopatią niewymagającą leczenia farmakologicznego. Rekomendowane dawkowanie paliwizumabu wynosi 15 mg/kg m.c. domięśniowo co 30 dni w czasie sezonu zakażeń wirusem RS. Powinno się stosować maksymalnie 5 dawek w sezonie.</p>
Zespół europejskich ekspertów z dziedziny kardiologii dziecięcej, Europa, 2005	Profilaktyka zakażeń RSV u niemowląt i dzieci z CHD	Konsensus ekspertów komitetu oparty na dowodach naukowych i praktyce klinicznej	<p><u>Zaleca się profilaktyczne stosowanie paliwizumabu u dzieci poniżej 2. roku życia.</u></p> <p>Istotne hemodynamicznie CHD, w których rekomenduje się profilaktykę paliwizumabem:</p> <ul style="list-style-type: none"> • zwiększony przepływ krwi w płucach wymagającego leczenia farmakologicznego, • sinicza wrodzona wada serca, • zator żył płucnych, • nadciśnienie płucne, • przewlekła choroba płuc, • nieoperowane wady serca lub częściowa korekta skomplikowanej wrodzonej wady serca, <p><u>Schorzenia, w których nie rekomenduje się profilaktyki paliwizumabem:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • niepowikłany ubytek przegrody międzyprzedsionkowej, • niepowikłany mały ubytek przegrody międzykomorowej, • niepowikłany przetrwały przewod tętniczy, • inne łagodne strukturalne choroby serca. <p>Ekspersi zgodnie ustalili, że <u>większość pacjentów wymagających leczenia profilaktycznego będą stanowiły dzieci, które nie ukończyły 1. roku życia</u>, gdyż ta grupa wiekowa jest najbardziej narażona na ryzyko wystąpienia poważnej infekcji spowodowanej zakażeniem wirusem RS. Poza tym większość zabiegów korekcyjnych CHD jest przeprowadzana przed ukończeniem przez dziecko 12. miesiąca życia.</p>
Swiss Society of Paediatrics (SSP), Szwajcaria, 2004	Profilaktyka zakażeń RSV z zastosowaniem paliwizumabu	Konsensus ekspertów oparty na danych epidemiologicznych i praktyce klinicznej	<p><u>Nie jest zalecane rutynowe podawanie paliwizumabu ze względu na:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • jego słabą skuteczność, • w Szwajcarii, rejestrowana częstość hospitalizacji z powodu infekcji RSV dla wcześniaków nie należących do grupy ryzyka nie różni się zasadniczo od częstości hospitalizacji dla niemowląt urodzonych w terminie. • podawanie paliwizumabu nie jest ekonomiczne. <p>Zaleca się podawanie paliwizumabu u niemowląt w wieku <12 miesięcy z ciężką dysplazją oskrzelowo-płucną na początku sezonu zakażeń RSV, u pacjentów z umiarkowaną dysplazją oskrzelowo-płucną podanie leku może być brane pod uwagę. Decyzję o profilaktyce powinien podjąć właściwy lekarz (neonatolog, pediatra-pulmonolog). Dla dzieci z łagodną dysplazją oskrzelowo-płucną podawanie leku nie jest rekomendowane.</p> <p><u>Zaleca się stosowanie paliwizumabu u dzieci <12 m.ż z istotnymi hemodynamicznie CHD, u których występuje</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • sinica, • nadciśnienie płucne, • klinicznie jawna niewydolność serca, <p>pod warunkiem, że nie było korekty chirurgicznej wady serca przed sezonem zakażeń RSV. Decyzję o profilaktyce powinien podjąć właściwy lekarz pediatra-kardiolog.</p> <p>Leczenie infekcji RSV paliwizumabem nie jest wskazane.</p>
French Paediatric Cardiac Society	Stosowanie paliwizumabu w	Konsensus ekspertów towarzystwa naukowego oparty	<p>Największa korzyść ze stosowania profilaktyki paliwizumabem jest u dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>z istotną hemodynamicznie CHD, w wieku poniżej 1 roku</u>, które nie były leczone operacyjnie, są po częściowej

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

<p>(FPCS), Francja, 2004 (rekommendacje opierają się na wytycznych amerykańskich i brytyjskich)</p>	<p>profilaktyce infekcji RSV u dzieci z CHD</p>	<p>na dowodach naukowych i praktyce klinicznej</p>	<p>korekcji wady lub są poddane opiece paliatywnej:</p> <ul style="list-style-type: none"> o z wadą serca z przeciekiem lewo-prawym, ze zwiększonym przepływem płucnym, prowadzącym do niewydolności serca i/lub tętniczego nadciśnienia płucnego (duży ubytek w przegrodzie międzykomorowej, całkowity wspólny kanał przedsionkowo-komorowy, pojedyncza komora lub inne złożone, wrodzone wady serca), o z wrodzoną wadą serca z przeciekiem prawo-lewym, ze zmniejszonym przepływem płucnym, prowadzącym do widocznej sinicy, w której spoczynkowe, przezskórne nasycenie krwi tlenem wynosi poniżej 80% (tetralogia Fallota, atrezja tętnicy płucnej, z lub bez ubytku przegrody międzykomorowej, anomalia Ebsteina, pojedyncza komora i inne złożone, wrodzone wady serca), o z wadą serca z przeciekiem mieszanym, prowadzącym do sinicy, niewydolności serca i nadciśnienia płucnego (całkowite przełożenie dużych naczyń, wspólny pień tętniczy, pojedyncza komora i inne niemożliwe do naprawienia wrodzone wady serca), o z chorobami zastawkowymi serca (zwężenie tętnicy płucnej lub zastawki aortalnej, niedomykalność zastawki aorty z powiększeniem komór i niewydolnością serca), o profilaktyka jest szczególnie zalecana u dzieci z wysokim ryzykiem oddechowym w razie zakażenia RSV (źle tolerowaną chorobą serca u dzieci poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zakażeń RSV, niewydolnością serca utrzymującą się pomimo leczenia, trudnościami w oddychaniu, hipotrofią, istotnym nadciśnieniem w tętnicy płucnej, niedotlenieniem spoczynkowym – przezskórnym nasyceniem krwi tlenem poniżej 80%), <ul style="list-style-type: none"> • poniżej 1. roku życia, z kardiomiopatią rozstrzeniową lub przerostową, skutkującą niewydolnością serca, o dowolnym podłożu (niedokrwiennym, metabolicznym, mechanicznym, genetycznym lub zakaźnym), • poniżej 1. roku życia, z tętniczym nadciśnieniem płucnym pierwotnym lub wtórnym, • poniżej 1. roku życia, z ryzykiem hospitalizacji (w celu wykonania operacji lub cewnikowania serca) na początku sezonu zakażeń RSV, • powyżej 1. roku życia, ze źle tolerowaną złożoną wadą serca, łącznie z tymi leczonymi w czasie wcześniejszego sezonu zakażeń RSV. <p><u>Nie zaleca się stosowania profilaktyki paliwizumabem u dzieci po korekcji CHD oraz z niewielką lub dobrze tolerowaną wrodzoną wadą serca, niewymagającą leczenia farmakologicznego lub operacyjnego w ciągu pierwszych 2 lat życia, do których zalicza się:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> • ubytek w przegrodzie międzyprzedsionkowej, • ubytek w przegrodzie międzykomorowej z małym i umiarkowanym przeciekiem, • przetrwały przewód tętniczy, • łagodna lub umiarkowana anomalia zastawek, • niepowikłana koarktacja aorty. <p>Paliwizumab powinien być podawany w maksymalnie pięciu dawkach (15 mg/kg m.c.) w miesięcznych odstępach od początku sezonu zakażeń wirusem RS (od września lub października). Pacjenci stosujący profilaktykę paliwizumabem, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny w krążeniu pozaustrojowym, powinni otrzymać dodatkową dawkę paliwizumabu po zabiegu.</p> <p>Nie każda wada serca, zdefiniowana jako hemodynamicznie istotna, powinna kwalifikować się do leczenia. Kwalifikacja powinna być dokonana indywidualnie przez prowadzącego kardiologa dziecięcego, po uwzględnieniu parametrów klinicznych, oceniających hemodynamiczne i oddechowe konsekwencje CHD, jak również powiązane zaburzenia oraz czynniki środowiskowe.</p>
--	---	--	--

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

Większość wytycznych, tj. PTN 2015, IEHP 2014, AAP 2014, PHE 2011, PHAC 2014, AWMF 2012, CPS 2009, AQuAS 2007, JSPCCS 2006, SSP 2004 FPCS 2004 oraz wytyczne zespołu polskich (2005) i europejskich ekspertów (2005), jednoznacznie rekomenduje stosowanie profilaktyki paliwizumabem u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia z istotnymi hemodynamicznie CHD, przy czym wytyczne angielskie ograniczają wskazanie do niemowląt urodzonych przedwcześnie. Natomiast rekomendacje CCHMC 2010 i SIGN 2006 wskazują, że profilaktyka z zastosowaniem preparatu Synagis może być brana pod uwagę u wybranych niemowląt z grupy wysokiego ryzyka. Publikacja AAP 2014 oraz wytyczne kanadyjskie i polskie wyraźnie nie zalecają stosowania wnioskowanej technologii u pacjentów z nieistotnymi hemodynamicznie CHD.

Z części wytycznych wynika, że nie każda istotna hemodynamicznie CHD jest wskazaniem do rekomendowania profilaktyki paliwizumabem:

- zalecenia PHE 2011 dotyczą wyłącznie istotnych hemodynamicznie niesinicznych CHD,
- zgodnie z wytycznymi polskiej grupy ekspertów (2005) rekomendacje dotyczące profilaktyki dla dzieci poniżej 1. r.ż. odnoszą się do pacjentów z istotnymi hemodynamicznie CHD, u których wymagane jest farmakologiczne leczenie niewydolności serca, występuje nadciśnienie płucne i obecne są siniczne wady serca,
- wytyczne europejskie wymieniają istotne hemodynamicznie CHD, w których profilaktyka paliwizumabem jest wskazana (zwiększony przepływ krwi w płucach wymagającego leczenia farmakologicznego, sinicza wrodzona wada serca, zator żył płucnych, nadciśnienie płucne, przewlekła choroba płuc, nieoperowane wady serca lub częściowa korekta skomplikowanej wrodzonej wady serca),
- według dokumentu FPCS 2004 nie każda wada serca, zdefiniowana jako hemodynamicznie istotna, powinna kwalifikować się do leczenia, a kwalifikacja powinna być dokonana indywidualnie przez prowadzącego kardiologa dziecięcego, po uwzględnieniu parametrów klinicznych, oceniających hemodynamiczne i oddechowe konsekwencje CHD, jak również powiązane zaburzenia oraz czynniki środowiskowe.
- wytyczne AAP 2014 wskazują, że decyzja o zastosowaniu profilaktyki paliwizumabem u niemowląt poniżej 1. roku życia i z sinicznymi wadami serca, powinna zostać podjęta w porozumieniu z kardiologiem dziecięcym.

Uwagi Agencji:

Kryteria kwalifikacji do profilaktyki we wnioskowanym programie lekowym obejmują istotne hemodynamicznie wrodzone wady serca potwierdzone poprzez obecność sinicy, niewydolności serca lub nadciśnienia płucnego. Z wytycznych praktyki klinicznej wynika, iż definicja hemodynamicznie istotnych CHD nie jest jednoznaczna i w dużej mierze zależy od właściwej interpretacji parametrów klinicznych przez lekarzy. Zakładając, że nie wszystkie istotne hemodynamicznie CHD kwalifikują się do profilaktyki paliwizumabem, szacowana liczebność populacji, która mogłaby odnieść korzyść z wnioskowanej technologii, może być niższa od realnej.

9.2. Rekomendacje refundacyjne**Tabela 38. Rekomendacje refundacyjne dla produktu leczniczego Synagis**

Organizacja, rok	Przedmiot rekomendacji	Treść i uzasadnienie
Haute Autorité de Santé (HAS) 2002, 2004, 2007	SYNAGIS 50 mg, SYNAGIS 100 mg (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań), we wskazaniu profilaktyka ciężkich infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS wymagających hospitalizacji u dzieci: 2000:	<u>Rekomendacje pozytywne</u> 2000: Komitet rekomenduje włączenie produktu Synagis na listę leków refundowanych oraz na listę leków zatwierdzonych do użytku w szpitalach i jednostkach opieki zdrowotnej w profilaktyce ciężkich infekcji dolnych dróg oddechowych wirusem RS wymagających hospitalizacji, u dzieci z grupy wysokiego ryzyka chorób wywoływanych przez RSV, u

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

	<ul style="list-style-type: none"> urodzonych w ≤ 35 tyg. ciąży, w wieku < 6 m.ż w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń, < 2 r.ż. i wymagających leczenia ze względu na dysplazję oskrzelowo-płucną przez ostatnie 6 miesięcy. <p>2004:</p> <ul style="list-style-type: none"> urodzonych w ≤ 35 tyg. ciąży urodzonych w ≤ 35 tyg. ciąży, w wieku < 6 m.ż w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń, < 2 r.ż. i wymagających leczenia ze względu na dysplazję oskrzelowo-płucną przez ostatnie 6 miesięcy. < 2 r.ż. z istotnym hemodynamicznie CHD <p>2007:</p> <ul style="list-style-type: none"> urodzonych w ≤ 35 tyg ciąży, w wieku w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń, < 2 r.ż. i wymagających leczenia ze względu na dysplazję oskrzelowo-płucną przez ostatnie 6 miesięcy, < 2 r.ż. z istotnym hemodynamicznie CHD 	<p>udzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> < 6 m.ż. w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego, urodzonych w ≤ 35 tygodniu ciąży, z dysplazją oskrzelowo-płucną, < 2 r.ż., urodzonych w ≤ 35 tyg. ciąży, z dysplazją oskrzelowo-płucną i otrzymujące długotrwałe leczenie od początku sezonu zakażeń <p>2004:</p> <p>Komitet rekomenduje włączenie produktu Synagis na listę leków refundowanych oraz na listę leków zatwierdzonych do użytku w szpitalach i jednostkach opieki zdrowotnej w populacji dzieci w wieku poniżej 2 r.ż. z istotną hemodynamicznie CHD, zdefiniowaną przez Francuskie Towarzystwo Kardiologiczne</p> <p>2007:</p> <p>Komitet rekomenduje utrzymanie leku Synagis na liście leków zatwierdzonych do użytku w szpitalach i jednostkach opieki zdrowotnej w populacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci < 2 r.ż. z istotną hemodynamicznie CHD zgodnie z definicją Francuskiego Towarzystwa Kardiologicznego, dzieci < 2 r.ż. w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV oraz wiek ciążowy ≤ 32 tyg. wymagające podaży tlenu > 28 dni po urodzeniu ze współistniejącą dysplazją oskrzelowo-płucną wymagającą leczenia w ciągu ostatnich 6 mies, <p>niemowlęta < 6 mies. życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV oraz w wieku ciążowym ≤ 32 tyg. wymagające podaży tlenu > 28 dni po urodzeniu</p>
<p>Pharmaceutical Benefits Advisory Committee (PBAC), 2005</p>	<p>Profilaktyczne stosowanie paliwizumabu u:</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci < 2 r.ż. z istotną hemodynamicznie CHD dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną niemowląt w wieku < 3 mies. oraz w wieku ciążowym ≤ 35 tyg. 	<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>Koszt terapii paliwizumabem w stosunku do obserwowanych efektów klinicznych jest zbyt wysoki. Zwrócono również uwagę na fakt, że wyniki badań nad efektami stosowania paliwizumabu mogą być przestarzałe i przez to mniej wiarygodne, biorąc pod uwagę postępy w opiece nad noworodkami. PBAC stwierdza również, że długoterminowy wpływ profilaktyki paliwizumabem na późniejsze powikłania – jakim jest zachorowanie na astmę – jest niepewny, co znacząco zwiększa poziom ryzyka przyjętego w modelu ekonomicznym.</p>

Tabela 39 Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące paliwizumabu (Synagis) we wnioskowanych wskazaniach - podsumowanie

Rekomendacje	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja				Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna		
kliniczne	USA	IEHP, 2014	+				-
	USA	AAP, 2014	+				-
	Kanada	PHAC, 2014	+				-
	Anglia	PHE, 2013	+				Istotne hemodynamicznie niesinicze CHD
	Niemcy	AWMF, 2012	+				-
	Kanada	CPS, 2011	+				-
	USA	CCHMC, 2010	+				-
	Hiszpania	AQuAS, 2007	+				-
	Szkocja	SIGN, 2006	+				-
	Polska	Konsensus ekspertów, 2005	+				Istotne hemodynamicznie CHD w postaci farmakologicznie leczonej niewydolności serca, nadciśnienia płucnego lub sinicznej wady serca.
	Europa	Konsensus	+				Istotne hemodynamicznie CHD w postaci zwiększonego przepływu krwi w płucach wymagającego leczenia

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

		ekspertów, 2005				farmakologicznego, sinicznej wady serca, zatoru żył płucnych, nadciśnienia płucnego, przewlekłej choroby płuc, nieoperowanej wady serca lub częściowej korekty skomplikowanej wrodzonej wady serca.
	Franca	FPCS, 2004	+			Nie każda istotna hemodynamicznie CHD kwalifikuje się do profilaktyki paliwizumabem.
refundacyjne	Francja	HAS, 2000, 2004, 2007,	+			-
	Australia	PBAC 2005			+	Zbyt wysoki koszt terapii w stosunku do efektów klinicznych.

10. Opinie ekspertów

Tabela 40. Opinie polskich ekspertów

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
<p>Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii</p>	<p>„Profilaktyka zakażeń RSV powinna być stosowana w populacji dzieci z wrodzonymi wadami serca istotnymi hemodynamicznie, zgodnie z zaleceniami producenta i doświadczeniami innych Krajów UE i świata. Ryzyko zachorowania jest wysokie, a powikłania związane z infekcją liczne i stwarzające zagrożenie życia.”</p>	<p>Brak</p>	<p>„Jestem przekonana o słuszności rozszerzenia prowadzonego aktualnie w Polsce Programu Profilaktyki Zakażeń RSV w populacji noworodków urodzonych przedwcześnie i z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD) o noworodki urodzone z hemodynamicznie istotnymi wadami rozwojowymi serca, Taka ochrona w sezonie zwiększonego ryzyka zachorowań na RSV zmniejsza śmiertelność i chorobowość tej grupy dzieci, pozwalając na podjęcie leczenia operacyjnego i lepsze wyniki kardiochirurgicznej korekcji wad serca.”</p>
<p>Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Moll Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii dziecięcej</p>	<p>„Ok. 70% dzieci do 1 roku życia i prawie 100% do 2 roku życia ulega zakażeniu wirusami RS. Zwiększone ryzyko występowania chorób układu oddechowego wywołane przez RS dotyczy dzieci z wrodzonymi wadami serca. W/w choroba opóźnia wykonanie operacji i powoduje powstanie powikłań.”</p>	<p>Brak</p>	<p>„Obserwując i lecząc od ponad 30 lat dzieci z wrodzonymi wadami układu krążenia z całą pewnością stwierdzam, że infekcje dolnych dróg oddechowych znacznie pogarszają stan hemodynamiczny dzieci są istotnym czynnikiem ryzyka zgonu we wczesnym okresie pooperacyjnym.”</p>
<p>Prof. dr hab. med. Ryszard Lauterbach Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neonatologii</p>	<p>„Immunoprofilaktyka zakażenia wywołanego wirusem RS jest jedynym, sprawdzonym klinicznie sposobem ograniczenia częstości infekcji wywołanych tym patogenem. Narażenie na kontakt z wirusem RS w okresie szczególnego zagrożenia, które w Polsce definiuje się pomiędzy październikiem a kwietniem, w populacji niemowląt określa się według danych amerykańskich na poziomie około 80-90%. Według danych polskich zapadalność na infekcje wywołaną wirusem RS wynosi u niemowląt około 70% (Rutkowska E i wsp. Pediatria Polska 2011). A zatem wirus ten jest najczęstszą przyczyną zakażeń układu oddechowego w tej grupie wiekowej. Szczególnie niebezpieczny przebieg infekcji obserwuje się u krańcowo niedojrzałych noworodków, urodzonych przed 28 tygodniem ciąży, a także u dzieci z rozpoznaną dysplazją oskrzelowo-płucną. Kolejną grupą dzieci, u których zakażenie może doprowadzić do ciężkiego przebiegu klinicznego choroby łącznie z ryzykiem zgonu, są noworodki z hemodynamicznie istotną wadą serca, w której dochodzi do zaburzenia przepływu krwi w łożysku płucnym. Nałożenie się bowiem zmian zapalnych wywołanych zakażeniem wirusem RS na zaburzenia perfuzji płuc powoduje gwałtowne nasilenie niekorzystnych zmian hemodynamicznych doprowadzających do niedotlenienia organizmu dziecka. Według danych z piśmiennictwa (Szabo SM i wsp. Paediatr Respir Rev Jan 13 Supp 2:S1-8) infekcja układu oddechowego wywołana przez wirusa RS u dzieci z hemodynamicznie istotnymi wadami serca jest</p>	<p>Brak</p>	<p>„Opierając się na własnej wiedzy i doświadczeniu w stosowaniu immunoprofilaktyki zakażeń wirusem RS, a także biorąc pod uwagę powszechność stosowania jej w wielu krajach u dzieci z istotnie hemodynamicznymi wadami serca, popieram wszelkie działania mające na celu stosowanie immunoprofilaktyki u dzieci w naszym kraju. Jak wynika z danych Krajowego Rejestru Operacji Kardiochirurgicznych, liczba dzieci, które zgodnie z kryteriami definiującymi istotną hemodynamicznie wrodzoną wadę serca zostałyby zakwalifikowane do programu profilaktycznego mieści się w granicach 300 pacjentów w skali roku. Przy czym należy podkreślić, że część pacjentów z istotną hemodynamicznie wadą serca zostanie poddana operacji korygującej bądź przed rozpoczęciem sezonu profilaktyki (5 miesięcy) lub po jego zakończeniu. Ponadto, średnia liczba dawek leku na jednego pacjenta może być znacznie niższa w porównaniu do tej, stosowanej w programie lekowym dotyczącym dzieci urodzonych przedwcześnie.”</p>

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

	<p>przyczyną zgonów w 5.2% przypadków. Ponadto, zakażenie tym wirusem może być przyczyną opóźnień w podejmowaniu operacji kardiochirurgicznej aż w 35% przypadków a co więcej przeprowadzenie operacji w tzw. okresie okołoperacyjnym powoduje powstanie większego ryzyka pow kłań, w tym pooperacyjnego nadciśnienia płucnego (Resch B i wsp. Curr Opin Cardiol 2013; 28:85-91). Aktualnie refundowana profilaktyka zakażeń RSV u dzieci z istotną hemodynamicznie wadą serca została wprowadzona w 18 krajach Europy. Brak refundacji oprócz naszego kraju występuje w Bułgarii a w Rumunii jest ona znacznie ograniczona dodatkowymi kryteriami. W większości krajów, refundacja postępowania profilaktycznego dotyczy dzieci poniżej 1 roku życia."</p>		
--	---	--	--

11. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Tabela 41. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo	Synagis 50 mg			Synagis 100 mg		
	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Belgia	100%	100% refundacji	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Bułgaria	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Cypr	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Czechy	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Dania	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Estonia	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Finlandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Francja	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Grecja	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Hiszpania	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Holandia	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Irlandia	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Islandia	nie dotyczy	nie dotyczy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie
Liechtenstein	nie dotyczy	nie dotyczy	nie	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy
Litwa	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Luksemburg	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Łotwa	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez	nie

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

					ograniczeń	
Malta	nie dotyczy	nie dotyczy	nie dotyczy	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Niemcy	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Norwegia	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Portugalia	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Rumunia	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Słowacja	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Słowenia	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Szwajcaria	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Szwecja	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Węgry	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Wielka Brytania	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie
Włochy	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie	100%	100% refundacji bez ograniczeń	nie

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę produkt leczniczy Synagis 50 mg jest finansowany w 23 krajach, a Synagis 100 mg jest finansowany w 25 krajach UE i EFTA (na 29, dla których informacje przekazano). W każdym przypadku poziom finansowania produktów leczniczych Synagis wynosi 100%. W żadnym z tych krajów nie są stosowane instrumenty podziału ryzyka. W krajach o zbliżonym do Polski poziomie PKB *per capita*² (w tabeli oznaczone pogrubioną czcionką) wnioskowany lek finansowany jest w obydwu dawkach, z wyjątkiem Grecji, w której refundowana jest tylko dawka 100 mg.

² <http://www.aotm.gov.pl/index.php?id=830>

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 20.03.2015 r., znak PLA.4600.21.2015.7.KKU, Ministerstwo Zdrowia zleciło przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust.1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Synagis, Palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. + 1 amp., EAN: 5909990815616;

oraz

- Synagis, Palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiol. + 1 amp. EAN: 5909990815715;

Zgodnie z treścią wniosku refundacyjnego, lek ma być finansowany we wskazaniu: „zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24)”.

Problem zdrowotny

Wrodzone wady serca (CHD) definiuje się jako nieprawidłowości strukturalne w obrębie wielkich naczyń serca lub klatki piersiowej, o realnym lub potencjalnym znaczeniu funkcjonalnym. CHD może być hemodynamicznie istotne jeśli znacząco oddziałuje na perfuzję krwi lub wpływa na krążenie.

Wirus syncytium nabłonka oddechowego (RSV) może wywoływać zakażenie wszystkich odcinków układu oddechowego i stanowi najczęstszy czynnik etiologiczny zapalenia oskrzeli, oskrzelików i płuc u niemowląt i małych dzieci. Objawy i postacie choroby:

- Lekka postać nieżytowa górnych dróg oddechowych: małoobjawowa, z sennością, niechęcią do ssania, pogorszeniem stanu ogólnego, zdarza się najczęściej u niemowląt karmionych piersią (IgA w pokarmie ma znaczenie ochronne). Nie wymaga hospitalizacji i ma dobre rokowanie.
- Typowa postać nieżytu górnych dróg oddechowych u niemowląt objawia się gorączką i kaszlem wskutek zapalenia górnych dróg oddechowych, niekiedy łącznie z zapaleniem krtani, tj. z dusznością wdechową, świstem krtaniowym i sinicą w różnym nasileniu. Postać ta może wymagać hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii.
- Zapalenie oskrzelików (*bronchiolitis*) z niewydolnością oddechową. Dominuje raczej duszność wdechowa, świst oddechowy (ang. *wheezing*) imituje stan astmatyczny, pojawia się zacienienie twarzy z powodu hipoksemii. Klatka piersiowa jest rozdęta, granice płuc obniżone, występują liczne zmiany osłuchowe, tj. świsty, furczenia oraz niedźwięczne drobnobańkowe rzężenia, świadczące o wysięku w drobnych oskrzelikach. Wydech jest wydłużony, akcja oddechowa przyspieszona. U wcześniaków występują napady bezdechu. Gorączka nie jest wysoka. Obraz radiologiczny nie ma cech charakterystycznych, mogą być drobnoplamiste lub zlewające się zacienienia, również pola rozedmy zastępczej. Stan dziecka ocenia się jako ciężki, jeżeli wysycenie krwi tlenem w badaniu oksymetrycznym wynosi poniżej 92%, występuje tachypnoe > 60/min. u dzieci < 2 m.ż., >50/min. u dzieci od 2 do 12 m.ż. i > 40/min. u dzieci > 12 m.ż., wygląd dziecka wskazuje na ciężki stan. Dokładniejszych danych dostarcza gazometria krwi (O₂↓PCO₂↑). Niemowlęta w znacznym odsetku wymagają hospitalizacji. Nadkażenia bakteryjne układu oddechowego zdarzają się raczej rzadko (1% przypadków).
- Postać płucna (zapalenie płuc) u dorosłych poddanych immunosupresji lub u osób w starszym wieku; przede wszystkim trzeba ja odróżnić od grypy. Ciężki przebieg może rozwinąć się u biorców przeszczepów leczonych immunosupresyjnie.

Dzieci z CHD należą do grypy wysokiego ryzyka wystąpienia ciężkiej choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej infekcją wirusem RS. W tej grupie pacjentów przebieg choroby jest cięższy, dochodzi do częstszych powikłań i jest większe ryzyko zgonu.

Wnioskowana technologia

Synagis (paliwizumabum) - humanizowane monoklonalne przeciwciało klasy IgG1k zbudowane z sekwencji ludzkich i mysich przeciwciał, które wiąże się z antygenowym miejscem A białka fuzyjnego RSV, tym samym blokując fuzję wirusa z komórką organizmu. Podawany domięśniowo w dawce 15 mg/kg mc. raz w miesiącu w sezonie spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV.

Alternatywne technologie medyczne

Aktualnie jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń wirusem RS jest przeciwciało monoklonalne – paliwizumab.

Zakażenia RSV można ograniczyć poprzez prowadzenie działań ukierunkowanych na edukację rodziców, pediatrów i lekarzy podstawowej opieki zdrowotnej w zakresie zapobiegania narażenia na środowiskowe czynniki ryzyka zakażeń RSV oraz ściśle przestrzeganie odpowiedniej praktyki kontroli zakażeń. Karmienie piersią niemowląt chroni przed infekcją dolnych dróg oddechowych i rozwojem zapalenia oskrzelików.

Skuteczność kliniczna

Do analizy głównej przeglądu systematycznego wnioskodawca włączył jedno badanie kliniczne z randomizacją: Feltes 2003. Ponadto, w analizie dodatkowej zawarto badania bezpośrednio porównujące bezpieczeństwo wnioskowanej interwencji z placebo (Bonnet 2011 (NCT01075178) i motawizumabem (Feltes 2011).

Komparatorami uwzględnionymi przez wnioskodawcę było placebo/brak profilaktyki.

Wyniki analizy skuteczności:

W odniesieniu do ogólnej grupy pacjentów, profilaktyczne podawanie paliwizumabu (zmniejszyło o 45% (RR: 0,55; (95% CI: 0,37; 0,82)) ryzyko powikłań w porównaniu do próby kontrolnej (PLC); zmniejszenie ryzyka odnotowano dla podgrupy pacjentów z niesinicznym CHD (RR: 0,42; (95% CI: 0,24; 0,76)) oraz podgrupy pacjentów w wieku ≤ 6 m.ż. (RR: 0,49 (95% CI: 0,30; 0,80)). Natomiast wyniki analiz dla podgrupy pacjentów z sinicznym CHD oraz podgrupy pacjentów w wieku powyżej 6. m.ż. nie wykazały znamienych statystycznie różnic. Istotną statystycznie przewagę badanej interwencji nad PLC stwierdzono także w zakresie drugorzędowych punktów końcowych. W wyniku zastosowania profilaktyki paliwizumabem ryzyko przedłużonej (≥ 14 dni) hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV uległo redukcji o 68% (RR: 0,32; (95% CI: 0,12; 0,86)), a ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę o 12% (RR: 0,88; (95% CI: 0,80; 0,97)), względem PLC. Brak istotnych różnic wykazano w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań, szpitalnego zakażenia RSV, ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających przyjęcia na OIOM, ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających stosowania wentylacji mechanicznej, ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych, oraz dla wszystkich punktów końcowych w zakresie częstości przeprowadzenia operacji serca lub interwencyjnego cewnikowania serca, a także całkowitej liczby dni zakażenia RSV, wymagającej stosowania wentylacji mechanicznej (ogółem i w przeliczeniu na 100 pacjentów).

Oceniana interwencja, w porównaniu z PLC, przyczyniła się do znamienego zmniejszenia łącznej liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV (ogółem i w przeliczeniu na 100 pacjentów) ($p = 0,003$) oraz łącznej liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu ($p = 0,014$), przy czym nie wskazano istotności statystycznej w odniesieniu do średniego czasu trwania hospitalizacji oraz łącznej liczby dni pobytu na OIOM (ogółem i w przeliczeniu na 100 pacjentów) i całkowitej liczby dni zakażenia RSV wymagających stosowania wentylacji mechanicznej (ogółem i w przeliczeniu na 100 pacjentów).

Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analiz bezpieczeństwa wskazują na brak różnic istotnych statystycznie w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, zarówno w grupie stosującej profilaktykę paliwizumabem, jak i w grupie otrzymującej PLC. Istotnych statystycznie różnic nie stwierdzono także w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, układem sercowo-naczyniowym oraz oddechowym. W badaniu nie odnotowano żadnych przypadków zdarzeń niepożądanych związanych z terapią, prowadzących do przerwania leczenia.

Istotnie statystycznie rzadziej raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie badanej niż w grupie PLC (RR: 0,88; (95% CI: 0,80; 0,96)). Podobny kierunek zmian odnotowano w odniesieniu do ciężkich zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich zdarzeń niepożądanych raportowanych dla podgrupy pacjentów z podziałem na siniczne i niesiniczne CHD, przy czym próg istotności statystycznej został przekroczony tylko w tym ostatnim przypadku (RR: 0,86; (95% CI: 0,74; 0,99)). Spośród szczegółowych zdarzeń niepożądanych, profilaktyka paliwizumabem wiązała się z istotnym statystycznie większym ryzykiem wystąpienia infekcji ogółem (RR: 1,92; (95% CI: 1,11; 3,31)) oraz mniejszym ryzykiem wystąpienia infekcji wirusem RS (RR: 0,68 (95% CI: 0,50; 0,94)), w porównaniu z PLC; ryzyko w pozostałych punktach końcowych było porównywalne dla obu ramion. Wartości dla pozostałych punktów końcowych związanych z ciężkimi zdarzeniami niepożdanymi nie różniły się znamienne statystycznie między porównywanymi grupami.

Przeprowadzona w badaniu Feltes 2003 szeroka analiza bezpieczeństwa nie wskazała żadnych zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych, których ryzyko wystąpienia w grupie badanej jest wyższe niż w grupie PLC.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Celem analizy ekonomicznej wnioskodawcy była ocena opłacalności leku Synagis (paliwizumab) stosowanego w ramach programu lekowego (PL) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus*, RSV) w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów z perspektywy NFZ (perspektywa wspólna jest tożsama z perspektywą NFZ) w dożywotnim horyzoncie czasowym. Wnioskowana technologia (Synagis) była porównywana z brakiem profilaktyki zakażeń RSV.

Z perspektywy NFZ i tożsamej z nią perspektywy wspólnej uzyskanie dodatkowego roku życia w pełnym zdrowiu w przypadku zastosowania paliwizumabu w porównaniu do braku profilaktyki RSV wymaga poniesienia dodatkowego kosztu w wysokości [redacted] zł w wariacie z RSS oraz 162 380 zł w wariacie bez RSS.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 119 557 zł, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Synagis 50 mg wynosi **1 536,69 zł**, natomiast cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Synagis 100 mg wynosi **3 073,38 zł** [redacted]

Wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości przeprowadzonych dla niepewnych parametrów analizy zmieniają wnioskowanie dotyczące opłacalności stosowania paliwizumabu w porównaniu do braku profilaktyki RSV w przypadku scenariusza zakładającego niższą liczbę podawanych dawek paliwizumabu oraz scenariuszy zakładających brak dyskontowania efektów zdrowotnych zarówno w wariacie z RSS jak i bez RSS.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Celem analizy wpływu na budżet było oszacowanie wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych leku Synagis (paliwizumab) stosowanego w ramach programu lekowego „ZAPOBIEGANIE CIĘŻKIEJ CHOROBI DOLNYCHDRÓG ODDECHOWYCH WYWOŁANEJ WIRUSEM RS U DZIECI Z ISTOTNĄ HEMODYNAMICZNIE, WRODZONĄ WADĄ SERCA (ICD-10 Q20-Q24)”. Populację docelową, określoną wnioskiem oszacowano na podstawie danych z

Krajowego Rejestru Operacji Kardiochirurgicznych (KROK) oraz opinii eksperta klinicznego [REDAKTOWANE].

Analizę przeprowadzono z **perspektywy płatnika publicznego w 3-letnim** horyzoncie czasowym, tj. dla trzech sezonów szczepień, obejmujących okres od października do kwietnia obejmujących lata 2015 - 2018. Rozpatrywano następujące scenariusze:

- **Scenariusz istniejący** – obrazuje sytuację obecną, w której technologia wnioskowana nie jest refundowana w omawianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego.
- **Scenariusz nowy** – paliwizumab dostępny w ramach proponowanego programu lekowego „ZAPOBIEGANIE CIĘŻKIEJ CHOROBY DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH WYWOŁANEJ WIRUSEM RS U DZIECI Z ISTOTNĄ HEMODYNAMICZNIE, WRODZONĄ WADĄ SERCA (ICD-10 Q20-Q24)”.

W analizie uwzględniono koszty jednostkowe paliwizumabu, koszty podania, koszty ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji oraz koszty leczenia RSV oraz powikłań RSV. Pominięto koszty kwalifikacji do programu ze względu na brak konieczności wykonywania dodatkowych procedur medycznych.

Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają zakwalifikowanie leku do **istniejącej grupy limitowej 1073.0** – Palivizumab, w ramach której przedmiotowa substancja finansowana jest aktualnie w innym niż wnioskowane wskazaniu. Lek dostępny będzie dla pacjentów **bezpłatnie**.

Założono, że wnioskowana technologia będzie stosowana wśród 100% populacji spełniającej kryteria kwalifikacji do uzgodnionego programu lekowego.

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że finansowanie ze środków publicznych terapii preparatem Synagis w populacji docelowej analizy spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o około [REDAKTOWANE] w sezonie 2015/2016 oraz [REDAKTOWANE] zarówno w sezonie 2016/2017, jak i 2017/2018 w przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, natomiast w przypadku nieuwzględnienia proponowanego RSS pozytywna decyzja refundacyjna będzie skutkowała wzrostem wydatków płatnika o około **3,47 mln zł** w sezonie 2015/2016 oraz **3,43 mln zł**, zarówno w sezonie 2016/2017, jak i 2017/2018.

Wyniki analizy wrażliwości wskazują, iż w przypadku uwzględnienia instrumentu podziału ryzyka w wariantcie minimalnym analizy (przy założeniu wielkości populacji docelowej wynoszącej 289 pacjentów) koszty inkrementalne dla płatnika publicznego związane z refundacją produktu leczniczego Synagis w analizowanej populacji docelowej wyniosą około [REDAKTOWANE] w sezonie 2015/2016 roku i [REDAKTOWANE] dla każdego z sezonów 2016/2017 i 2017/2018. W wariantcie maksymalnym analizy (przy założeniu średniej liczby przyjmowanych dawek na poziomie 4,92) koszty dla NFZ wzrosną o odpowiednio [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE]. W przypadku braku uwzględniania instrumentu podziału ryzyka wydatki inkrementalne płatnika publicznego w wariantcie minimalnym analizy wyniosą około **3,13 mln zł** w sezonie 2015/2016 roku i o **3,09 mln zł** w każdym z sezonów 2016/2017, 2017/2018, natomiast w przypadku wariantu maksymalnego wzrosną o odpowiednio **5,02 mln zł** i **4,90 mln zł**.

Wyniki przedstawionej analizy wpływu na budżet płatnika publicznego uznano za wiarygodne w związku z czym nie przeprowadzono oszacowań własnych Agencji.

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Wszystkie wytyczne praktyki klinicznej, w tym amerykańskie, europejskie, brytyjskie, japońskie i polskie rekomendują stosowanie profilaktyki paliwizumabem u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia z istotnymi hemodynamicznie CHD. Synagis (50 mg i 100 mg) mg uzyskał pozytywne rekomendacje dot. finansowania ze środków publicznych od instytucji HAS w 2000, 2004 i 2007 r. oraz jedną negatywną rekomendację refundacyjną od instytucji PBAC w 2005 r.

13. Źródła

Piśmiennictwo

Problem decyzyjny

- Belino-Studzińska 2008**
Charakterystyka produktu leczniczego Synagis
Belino-Studzińska P., Pancer katarzyna. Wirus RS jako czynnik etiologiczny w schorzeniach układu oddechowego u dzieci i dorosłych. Przegląd Epidemiologiczny. 2008; 62:767–775.
- ChPL Synagis**
Denys A., Zakażenia wirusowe, [w:] Wielka Interna. Pulmonologia. Część I, pod red. Antczak A., Medical Tribune Polska, Warszawa 2009/2010.
- Denys 2009/2010**
EMA
Strona internetowa European Medicines Agency; <http://www.ema.europa.eu/ema/>
- EUROCAT**
Strona internetowa European Surveillance of Congenital Anomalies; <http://www.eurocat-network.eu>
- Feltes 2005**
Feltes T.F., Simoes E. Palivizumab prophylaxis in haemodynamically significant congenital heart disease. Archives of Disease in Childhood. 2005; 90(8):875–877; author reply 875–877.
- Hoffman 2013**
Hoffman J.I., The global burden of congenital heart disease: review article. Cardiovascular journal of Africa, 2013, 24(4), 141-145.
- Mitchell 1971**
Mitchell S.C., Korones SB, Berendes HW, Congenital heart disease in 56,109 births incidence and natural history. Circulation, 1971, 43(3), 323-332.
- Resch 2012**
Resch B., Burden of respiratory syncytial virus infection in young children. World Journal of Clinical Pediatrics. 2012; 1(3):8.
- Rudkowski 2008**
Rudkowski Z., Choroby zakaźne, [w:] Pediatria T2., pod red. Kubicka K., Kawalec W., PZWL, Warszawa 2008.
- URPL 2014**
Strona internetowa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych; <http://www.urpl.gov.pl/>

Rekomendacje kliniczne

- AAP 2014**
Committee C on ID and BG, Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. Pediatrics. 2014; peds.2014–1665; <http://pediatrics.aappublications.org/content/134/2/e620.full.pdf+html>
- AQuAS 2007**
Clinical practice guideline on acute bronchiolitis, Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia; <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=38414>
- AWMF 2012**
Leitlinie zur Prophylaxe von schweren Erkrankungen durch Respiratory Syncytial Virus (RSV) bei Risikokindern, Association of Scientific Medical Societies; http://www.awmf.org/uploads/tx_szleitlinien/048-012l_S2k_Prophylaxe_von_schweren_RSV-Erkrankungen_bei_Risikokindern_07-2012-12-2016.pdf
- CCHMC 2010**
Evidence-based care guideline for management of first time episode bronchiolitis in infants less than 1 year of age, Cincinnati Children's Hospital Medical Center; <http://www.guideline.gov/content.aspx?id=34411>
- CPS 2009**
Samson L., Prevention of respiratory syncytial virus infection. Paediatrics & Child Health. 2009; 14(8):521–526; <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC2780968/>
- FPCS 2004**
Chantepie A. Wytyczne FPCS. Use of palivizumab for the prevention of respiratory syncytial virus infections in children with congenital heart disease. Recommendations from the French Paediatric Cardiac Society. Archives de pédiatrie. 2004; 11:1402–1405; <http://europepmc.org/abstract/med/15519844>
- IEHP 2014**
Synagis Criteria - Current Season, Inland Empire Health Plan; https://ww3.iehp.org/~media/Pharmacy/Provider%20Communications/Phys/102913_Synagis_HOSP.pdf
- JSPCCS, 2006**
Nakazawa M, Saji T, Ichida F, et al. Guidelines for the use of palivizumab in infants and young children with congenital heart disease. Pediatr Int 2006; 48:190–193.; <http://onlinelibrary.wiley.com/doi/10.1111/j.1442-200X.2006.02179.x/epdf>
- PHAC 2014**
Canadian Immunization Guide. Part 3. 2014. Public Health Agency of Canada; <http://www.phac-aspc.gc.ca/publicat/cig-gci/assets/pdf/p03-eng.pdf>
- PHE 2011**
Respiratory syncytial virus: the green book, chapter 27a, Public Health England; https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/148494/Green-Book-Chapter-27a-dh_130131.pdf.
- PTN 2015**
Standardy Opieki Medycznej nad noworodkiem w Polsce, Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego pod red. Prof. Dr hab. Marii Borszewskiej Kornackiej, 2015; http://www.gazetalekarska.pl/wp-content/uploads/2015/03/Standardy_opieki_medycznej_nad_noworodkami_w_Polsce.pdf
- SIGN 2006**
Bronchiolitis in children. A national clinical guideline; <http://www.sign.ac.uk/pdf/sign91.pdf>.
- SSP, 2004**
Strona internetowa Swiss Society of Paediatrics; <http://www.swiss-paediatrics.org/sites/default/files/paediatrica/vol15/n6/pdf/14-16.pdf>
- Zalecenia polskich ekspertów 2005**
Dobrzańska A, Helwich E, Kawalec W, i in. Zasady zapobiegania rozwojowi zakażeń wywołanych wirusem RS w grupach wysokiego ryzyka. Pediatria Polska. 2005; 80(9):829–830.
- Zespół europejskich ekspertów z dziedziny kardiologii dziecięcej 2005**
Tulloh RMR, Feltes TF. The European Forum for Clinical Management: prophylaxis against the respiratory syncytial virus in infants and young children with congenital cardiac disease. Cardiology in the Young. 2005; 15(3):274–278; <http://journals.cambridge.org/action/displayAbstract?fromPage=online&aid=301895&fileId=S1047951105000569>

Rekomendacje refundacyjne

- HAS 2002**
Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis), 6 listopad 2002; <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031272.pdf>.
- HAS 2004**
Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis), 13 października 2004; <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031681.pdf>.
- HAS 2007**
Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis), 19 grudnia 2007; http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/synagis_ct_5014.pdf.
- PBAC 2005**
Rekomendacja finansowa PBAC w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis), Marzec 2005; <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2005-03/2005-03-pbac-outcomes-subsequent.pdf>

Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS

Analiza kliniczna	
Andabaka 2013	Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, i in. Monoclonal ant body for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. The Cochrane Database of Systematic Reviews. 2013; 4:CD006602.
Bonnet 2011	Bonnet, D., Prah, R., Fredrick, L. M., Schulz, G. A., Campbell, A. L., & Notario, G. (2011, December). Retrospective analysis suggests palivizumab prophylaxis is not associated with an increased risk of serious infection, serious arrhythmia or death in pediatric patients< 24 months of age with hemodynamically significant congenital heart disease (hschd). In <i>acta paediatrica</i> (vol. 100, pp. 59-59). Commerce place, 350 main st, malden 02148, ma usa: wiley-blackwell.
Checchia 2011	Checchia PA, Nalysnyk L, Fernandes AW, i in. Mortality and morbidity among infants at high risk for severe respiratory syncytial virus infection receiving prophylaxis with palivizumab: a systematic literature review and meta-analysis. <i>Pediatric Critical Care Medicine: A Journal of the Society of Critical Care Medicine and the World Federation of Pediatric Intensive and Critical Care Societies</i> . 2011; 12(5):580–588.
Deming 2013	Deming, D. J., Patel, N., McCarthy, M. P., Mishra, L., Shapiro, A. M., & Suzich, J. A. (2013). Potential for Palivizumab Interference With Commercially Available Ant body–antigen Based Respiratory Syncytial Virus Diagnostic Assays. <i>The Pediatric infectious disease journal</i> , 32(10), 1144–1146.
Dunfield 2007	Dunfield L, Mierzwinski U. Palivizumab prophylaxis against respiratory syncytial virus. <i>Health Technology Assessment Database</i> . 207;n.e. 17:
FDA	Strona internetowa Food and Drug Administration; http://www.fda.gov/
Feltes 2003	Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, i in. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. <i>The Journal of Pediatrics</i> . 2003; 143(4):532–540.
Feltes 2011	Feltes TF, Sondheimer HM, Tulloh RMR, i in. A randomized controlled trial of motavizumab versus palivizumab for the prophylaxis of serious respiratory syncytial virus disease in children with hemodynamically significant congenital heart disease. <i>Pediatric Research</i> . 2011; 70(2):186–191.
Morris 2009	Morris SK, Dzolganovski B, Beyene J, i in. A meta-analysis of the effect of ant body therapy for the prevention of severe respiratory syncytial virus infection. <i>BMC infectious diseases</i> . 2009; 9:106.
Pons 2010	Pons JMV, Tebé C, Paladio N, i in. Meta-analysis of passive immunoprophylaxis in paediatric patients at risk of severe RSV infection. <i>Acta Paediatrica</i> (Oslo, Norway: 1992). 2011; 100(3): 324–329.
Wang 2007	Wang D, Cummins C, Bayliss S, i in. The clinical and cost-effectiveness of immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus with palivizumab in children. <i>Health Technology Assessment Database</i> . 2007;
Wang 2008	Wang D, Cummins C, Bayliss S, i in. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. <i>Health Technology Assessment</i> (Winchester, England). 2008; 12(36):iii, ix–x, 1–86.
AE I BIA	
Feltes 2003	Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, i in. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. <i>The Journal of Pediatrics</i> . 2003; 143(4):532–540.
Kęsiak 2012	Kęsiak M, Nowiczewski M, Kiciński. Częstość występowania dysplazji oskrzelowo-płucnej u noworodków urodzonych w 2010 roku – jest dobrze czy źle? <i>Postępy neonatologii</i> . (1):9–14
Wojnarowska 2012	Wojnarowska M, Rutkowska M, Szamotulska K. [Risk factors, frequency and severity of bronchopulmonary dysplasia (BPD) diagnosed according to the new disease definition in preterm neonates]. <i>Medycyna Wieku Rozwojowego</i> . 2008; 12(4 Pt 1):933–941.
Bentley 2013	Bentley A, Filipovic I, Gooch K, i in. A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom. <i>Health Economics Review</i> . 2013; 3(1):18.
Nuijten 2009	Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands. <i>Journal of Medical Economics</i> . 2009; 12(4):291–300.
Nuijten 2009	Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in children with congenital heart disease in Germany. <i>Journal of Medical Economics</i> . 2009; 12(4):301–308.
Nuijten 2007	Nuijten MJC, Wittenberg W, Lebmeier M. Cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis. <i>PharmacoEconomics</i> . 2007; 25(1):55–71.
Resch 2008	Resch B, Gusenleitner W, Nuijten MJC, i in. Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. <i>Clinical Therapeutics</i> . 2008; 30(4):749–760.
Resch 2012	Resch B, Sommer C, Nuijten MJC, i in. Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus infection in high-risk children, based on long-term epidemiologic data from Austria. <i>The Pediatric Infectious Disease Journal</i> . 2012; 31(1):e1–8.
Hampp 2011	Hampp C, Kauf TL, Saidi AS, i in. Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis in various indications. <i>Archives of Pediatrics & Adolescent Medicine</i> . 2011; 165(6):498–505.
Harris 2011	Harris KC, Anis AH, Crosby MC, i in. Economic evaluation of palivizumab in children with congenital heart disease: a Canadian perspective. <i>The Canadian Journal of Cardiology</i> . 2011; 27(4):523.e11–15.
Yount 2004	Yount LE, Mahle WT. Economic analysis of palivizumab in infants with congenital heart disease. <i>Pediatrics</i> . 2004; 114(6):1606–1611.
Greenough 2004	Greenough A, Alexander J, Burgess S, i in. Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection. <i>Archives of Disease in Childhood</i> . 2004; 89(7):673–678.
Knirsch 2010	Knirsch W, Zingg W, Bernet V, i in. Determinants of body weight gain and association with neurodevelopmental outcome in infants operated for congenital heart disease. <i>Interactive Cardiovascular and Thoracic Surgery</i> . 2010; 10(3):377–382.
Szabo 2013	Szabo SM, Gooch KL, Bibby MM, i in. The risk of mortality among young children hospitalized for severe respiratory syncytial virus infection. <i>Paediatric Respiratory Reviews</i> . 2013; 13 Suppl 2:S1–8.
Wren 2001	Wren C, O'Sullivan J. Survival with congenital heart disease and need for follow up in adult life. <i>Heart</i> . 2001; 85(4):438–443.

14. Załączniki

- Zal. 1. [REDACTED], Paliwizumab (Synagis®) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, Analiza problemu decyzyjnego i analiza kliniczna, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków, listopad 2014;
- Zal. 2. [REDACTED], Paliwizumab (Synagis®) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, Analiza ekonomiczna, wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, listopad 2014;
- Zal. 3. [REDACTED] Paliwizumab (Synagis®) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, Analiza wpływu na budżet, wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, listopad 2014;
- Zal. 4. [REDACTED] Paliwizumab (Synagis®) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, Analiza racjonalizacyjna, wersja 1.0, HTA Consulting, Kraków, listopad 2014.