



Rekomendacja nr 43/2015

z dnia 25 maja 2015 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis,
palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu
do wstrzykiwań, 50mg, 1 fiol.+1 amp., EAN: 5909990815616,
Synagis , palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania
roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiol+1 amp., EAN:
5909990815715, we wskazaniu zapobieganie ciężkiej chorobie
dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci
z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca
(ICD-1- Q20-Q24).**

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis, palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50mg, 1 fiol.+1 amp., EAN: 5909990815616, Synagis , palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiol+1 amp., EAN: 5909990815715, we wskazaniu zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-1- Q20-Q24) na wskazanych we wniosku warunkach.

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis, palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50mg, 1 fiol.+1 amp., EAN: 5909990815616, Synagis , palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiol+1 amp., EAN: 5909990815715, we wskazaniu zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-1- Q20-Q24) pod warunkiem obniżenia ceny (bezpośrednio lub z wykorzystaniem instrumentu dzielenia ryzyka) lub wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zapewni obniżenie ceny paliwizumabu lub kosztów terapii paliwizumabem.

Uzasadnienie rekomendacji

Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także przedstawione dowody naukowe, uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis, pod warunkiem obniżenia ceny, co zwiększy szansę na zapewnienie opłacalności wnioskowanej technologii medycznej.

We wskazanych dowodach naukowych wykazano wyższą skuteczność paliwizumabu nad brakiem profilaktyki w zapobieganiu zakażeniom wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca. W badaniach klinicznych wykazano, że paliwizumab może wpłynąć na zmniejszenie liczby



hospitalizacji z powodu zakażeń RSV we wnioskowanej populacji. Zastrzeżenie budzi jednak profil bezpieczeństwa wskazanego preparatu, gdyż nie można wykluczyć, że jego stosowanie przyczynia się do zwiększenia liczby infekcji spowodowanej innymi czynnikami patogennymi. Obecnie brak jest alternatywnej metody profilaktyki możliwej do zastosowania p/wirusowi RS w podanym wskazaniu.

Ocena ekonomiczna wskazała, że zastosowanie paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV jest technologią droższą od obecnie stosowanej ale jednocześnie skuteczniejszą. Technologia ta może być opłacalna przy obniżeniu ceny i zastosowaniu 100 letniego horyzontu czasowego, który może być trudny do osiągnięcia w rzeczywistych warunkach, ze względu na fakt, że modelowanie nie uwzględnia możliwości wystąpienia innych niż astma schorzeń, które mogą wpłynąć na skrócenie oczekiwanej długości życia, a wynikających chociażby z profilu bezpieczeństwa paliwizumabu. Ponadto możliwość wystąpienia wyników fałszywie ujemnych w testach diagnostycznych wykrywających RSV po zastosowaniu paliwizumabu, może przyczynić się

Wobec powyższych wątpliwości, i biorąc pod uwagę trudną do uwzględnienia w modelowaniu różnorodność przypadków klinicznych, obniżenie ceny paliwizumabu (bezpośrednie lub z wykorzystaniem instrumentu dzielenia ryzyka) ma na celu zapewnienie, że inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności (użyteczności) w warunkach praktyki klinicznej zbliży się do progu opłacalności.

Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego:

- Synagis, palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50mg, 1 fiol.+1 amp., EAN: 5909990815616, cena zbytu netto
- Synagis , palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiol+1 amp., EAN: 5909990815715, cena zbytu netto

we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10- Q20-Q24)

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie, w ramach istniejącej grupy limitowej.

Problem zdrowotny

Syncytialny wirus oddechowy (respiratory syncytial virus, RSV) jest jedną z przyczyn zakażeń dolnych dróg oddechowych u niemowląt i dzieci. Zakażenie wirusem następuje głównie drogą kropelkową oraz drogą kontaktową. Do zakażeń u dzieci dochodzi najczęściej pomiędzy 2 a 6 miesiącem życia. Do czynników ryzyka zalicza się: wcześniactwo, sztuczne karmienie, liczne rodzeństwo, dysplazję oskrzelowo-płucną, wady wrodzone serca, choroby immunodeficytowe i zakażenie wirusem HIV. U dzieci pierwotne zakażenie wirusem RS może przebiegać w formie lekkiego nieżytu górnych dróg oddechowych lub w postaci ciężkiego schorzenia dróg oddechowych m.in. zapalenia płuc, zapalenia oskrzelików. Zapalenie górnych dróg oddechowych może objawiać się nieżytem z towarzyszącym mu kaszlem, chrypką lub zapaleniem krtani oraz stanem podgorączkowym utrzymującym się od 2 do 4 dni. Zakażenie dolnych dróg oddechowych może objawiać się dusznościami, wzrostem częstości oddechów oraz zaciąganiem przestrzeni międzyżebrowych.

Epidemiologia

Zakażenia wirusem RSV mają charakter sezonowy i w klimacie umiarkowanym pojawiają się w okresie od października do kwietnia. Z Polskich danych epidemiologicznych z lat 1999/2000

wynika, że 21% hospitalizowanych niemowląt z powodu ostrych zakażeń dolnych dróg oddechowych było zainfekowanych wirusem RSV. Jak podaje Narodowy Fundusz Zdrowia w roku 2013 na podstawie klasyfikacji wg jednorodnych grup pacjentów (JGP) odnotowano 951 hospitalizacji u dzieci z powodu ostrego zapalenia oskrzelików wywołanego wirusem RS, co stanowiło 1,1% wszystkich hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego (ICD-10-J21,0).

Leczenie i rokowanie

Leczenie następstw zakażenia wirusem RSV (ostrego zapalenia oskrzelików, zapalenia płuc) jest zróżnicowane i w dużej mierze zależy od przebiegu choroby. Może odbywać się w warunkach ambulatoryjnych lub szpitalnych. Ze względu na brak leczenia przyczynowego, choremu podaje się środki łagodzące objawy. W głównej mierze leczenie polega na nawilżaniu powietrza, inhalacjach solą fizjologiczną oraz oklepywaniu klatki piersiowej dziecka. Zastosowanie mają również leki przeciwzapalne oraz leki rozszerzające oskrzela. W większości przypadków rokowanie jest dobre. Ze względu na brak wytwarzania się odpowiedzi odpornościowej względem wirusa, możliwe są ponowne zakażenia wirusem w przyszłości, jednak ich przebieg jest łagodniejszy. [redacted] do 37% głównie u niemowląt z uszkodzeniami układu oddechowego, krążenia lub odporności.

Charakterystyka populacji wnioskowanej

Populacja wnioskowana to dzieci poniżej 1 r.ż z hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. Wrodzone wady serca są to nieprawidłowości w strukturze serca lub jego czynności. Do wad hemodynamicznych zalicza się: siniczne wady serca, nadciśnienie płucne i niewydolność serca. Cechą sinicznych wad serca jest mieszanie się krwi żyłnej z tętniczą, co prowadzi do hipoksemii, której skutkiem jest zasinienie powłok skórnych i błon śluzowych. W przypadku sinicznych wad wrodzonych konieczne jest leczenie operacyjne. Na podstawie danych z rejestru EUROCAT z 2010r. w Polsce, wady siniczne stanowią 35-40% wrodzonych wad serca. Na tej podstawie oszacowano, że liczba dzieci ze zdiagnozowaną hemodynamicznie istotną wadą serca w 2010 wynosiła 800 osób. Z danych Krajowego Rejestru Operacji Kardiochirurgicznych oraz opinii eksperta populację docelową, która może być poddana immunizacji biernej preparatem Synagis oszacowano na 321 osób w każdym roku.

Alternatywna technologia medyczna

W ramach dostępnych technologii finansowanych ze środków publicznych nie ma profilaktyki i przyczynowego leczenia zakażeń RSV.

Leczenie dzieci zarażonych wirusem odbywa się tylko poprzez leczenie objawowe najczęściej w warunkach szpitalnych. Leczenie to obejmuje najczęściej podawanie leków przeciwgorączkowych, przeciwzapalnych oraz leków rozszerzających oskrzela. Niekiedy wymagane jest również prowadzenie oddechu wspomaganego. Duże znaczenie ma również nawilżanie powietrza, inhalacja solą fizjologiczną oraz oklepywanie klatki piersiowej dziecka.

Opis wnioskowanego świadczenia

Synagis to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw wirusowi RS. Preparat wykazuje działanie neutralizujące wirus i hamujące fuzje. Wskazaniem do stosowania w dawce 15 mg/kg masy ciała, podawanej raz w miesiącu w sezonie zwiększonego występowania zakażeń RSV, jest zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS u dzieci z wysokich grup ryzyka (dzieci urodzone ≤ 35 tyg. ciąży, i wiek ≤ 6 m-cy na początku sezonu występowania zakażeń wirusem; dzieci < 2 r. ż wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej; dzieci < 2 r.ż z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca). Zaleca się podawanie preparatu we wstrzyknięciu domięśniowym w przednio-boczną część uda.

Obecnie w Polsce palivizumab nie jest finansowany ze środków publicznych w zapobieganiu ciężkiej chorobie dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z wadami wrodzonymi serca. Jest natomiast finansowany w ramach Programu Lekowego (PL) „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10-P07.2, P27.1)” u dzieci urodzonych przedwcześnie lub z dysplazją oskrzelowo-płucną.

PL zakłada podawanie 5 dawek preparatu w comiesięcznych odstępach w sezonie występowania zakażeń RS (październik-kwiecień). Immunizacja jest przeprowadzana jednorazowo i jej rozpoczęcie powinno odbyć się przed ukończeniem 1 r.ż.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

Ocena ta polega na zebraniu danych o konsekwencjach zdrowotnych (skuteczność i bezpieczeństwo) wynikających z zastosowania nowej terapii w danym problemie zdrowotnym oraz innych terapii, które w danym momencie są finansowane ze środków publicznych i stanowią alternatywne leczenie dostępne w danym problemie zdrowotnym. Następnie ocena ta wymaga określenia wiarygodności zebranych danych oraz porównania wyników dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa nowej terapii względem terapii już dostępnych w leczeniu danego problemu zdrowotnego.

Na podstawie powyższego ocena skuteczności i bezpieczeństwa pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie o wielkość efektu zdrowotnego (zarówno w zakresie skuteczności, jak i bezpieczeństwa), którego należy oczekiwać względem nowej terapii w porównaniu do innych rozważanych opcji terapeutycznych.

Badanie Feltes 2003 oceniające skuteczność leczenia przyczynowego zakażeń RSV jest randomizowanym badaniem klinicznym. Celem badania było wykazanie wyższości stosowania palivizumabu nad placebo. Okres obserwacji w badaniu wynosił 150 dni, zaś w pięciostopniowej skali Jadad zostało ocenione na 4 punkty. W badaniu zastosowaną interwencją było podawanie palivizumabu w 5 dawkach po 15 mg/kg m.c. domięśniowo co 30 dni. W grupie kontrolnej pacjenci otrzymywali placebo w takim samym schemacie.

Do badania włączono 1287 dzieci poniżej 2 r.ż. z udokumentowaną istotną hemodynamicznie CHD (w ocenie badacza), nieoperowaną lub po częściowej korekcji. 639 uczestników zostało losowo przydzielonych do grupy palivizumabu oraz 648 do grupy placebo. Grupy były porównywalne pod względem charakterystyki wyjściowej. Ponadto odsetek dzieci w wieku ≤ 6 m.ż. wynosił odpowiednio 57% i 58%, co oznacza, że większość uczestników badania nie ukończyła 1 r.ż. W związku z tym populacja z badania Feltes 2003 w dużym stopniu odpowiada populacji docelowej.

W badaniu jako pierwszorzędowy punkt końcowy określono ryzyko powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji. Dodatkowo w badaniu oceniono również liczbę dni hospitalizacji, ryzyko przyjęć oraz liczbę dni na Oddziale Intensywnej Opieki Medycznej, ryzyko i liczbę dni zakażenia RSV wymagających stosowania wentylacji mechanicznej, liczbę dni w których wymagane było zwiększone podawanie tlenu, stężenie palivizumabu we krwi oraz profil bezpieczeństwa.

Terapia palivizumabem wiązała się istotnie statystycznie z:

- mniejszym ryzykiem ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji w grupie badanej niż grupie placebo (odpowiednio 5,3% i 9,7%)
- redukcją ryzyka przedłużonej hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV w grupie badanej niż w grupie placebo (0,8% vs 2,5%).
- 58% redukcją ryzyka hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań RSV w grupach z niesiniczymi CHD

- zmniejszeniem łącznych dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań RSV w grupie badanej (57,4 dni vs 129 dni, $p = 0,003$)
- 73% redukcją dni, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu, przypadające na 100 dzieci.
- Zmniejszenie ryzyka hospitalizacji bez względu na przyczynę w grupie badanej (54,9% vs 62,3%, $p=0,008$)

Terapia paliwizumabem nie wiązała się istotnie statystycznie z:

- ryzykiem ciężkich powikłań spowodowanych szpitalnym zakażeniem RSV (odpowiednie 0,5% w grupie badanej i 1,4% w grupie kontrolnej)
- 29% redukcją ryzyka hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań RSV w grupach z sinicznymi CHD
- Redukcją ryzyka ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji w porównaniu grup wiekowych ≤ 6 m.ż i >6 m.ż, jak również w porównaniu z rodzajem CHD
- Średni czas trwania hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV (10,8 dni w grupie badanej i 13,3 w grupie kontrolnej)
- Ryzykiem ciężkich powikłań zakażenia RSV, które wymagały przyjęcia na OIOM
- Zmniejszeniem łącznej liczby dni pobytu na OIOM z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV przypadającą na 100 dzieci
- Zmniejszeniem konieczności zastosowania wentylacji mechanicznej (1,3% w grupie paliwizumabu i 2,2% w grupie placebo)
- Zmniejszeniem hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych

W ramach wyszukiwania uzupełniającego odnaleziono 7 opracowań wtórnych (Andabaka 2013, Checchia 2011, Dunfield 2007, Morris 2009, Pond 2010, Wang 2007,2008), które odnoszą się do skuteczności klinicznej paliwizumabu. Główne wnioski płynące z przedstawionych opracowań są następujące:

- Paliwizumab zmniejsza ryzyko hospitalizacji u pacjentów z hemodynamicznie CHD z powodu infekcji wirusem RS oraz redukuje ryzyko ciężkiej choroby dolnego odcinka dróg oddechowych,
- Ryzyko zgonów niezależnie od przyczyny było niższe w grupie stosującej paliwizumab, jednak wynik nie osiągnął istotności statystycznej
- Stosowanie paliwizumabu zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV u dzieci z hemodynamicznie CHD
- Porównanie skuteczności paliwizumabu i RSV-IG jest zbliżone w odniesieniu do zmniejszenia liczby hospitalizacji z powodu powikłań zakażeń RSV oraz częstości przyjęć na OIOM
- Stosowanie biernej immunoprofilaktyki zmniejsza ryzyko przyjęć do szpitala z powodu zakażeń RSV u pacjentów z niesinicznym CHD.
- Profilaktyczne stosowanie paliwizumabu skutecznie zapobiega ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV.

Bezpieczeństwo

W ramach analizy bezpieczeństwa odniesiono się do występowania działań niepożądanych oraz zgonów.

W przeprowadzonej analizie występowania działań niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym oraz oddechowym nie stwierdzono różnic istotnie statystycznie pomiędzy grupą

badaną a grupą placebo. Jedynie ciężkie zdarzenia niepożądane odnotowano częściej w grupie placebo niż w grupie badanej. Podobny kierunek odnotowano w podgrupie pacjentów z sinicznymi CHD oraz z pozostałymi CHD. Dodatkowo w grupie badanej nie zaobserwowano żadnych ciężkich działań niepożądanych wymagających interwencji medycznej.

Analiza bezpieczeństwa wskazała jednak na wyższe ryzyko wystąpienia innych infekcji u osób przyjmujących paliwizumab (RR 1,92 [1,11; 3,31]).

W Charakterystyce Produktu Leczniczego jako działania niepożądane wskazano anafilaksje i inne ostre reakcje nadwrażliwości. Działania niepożądane, które występują często podczas stosowania preparatu to gorączka, wysypka i odczyn w miejscu podania.

W badaniu odnotowano łącznie 48 zgonów z czego 21 w grupie badanej i 27 w grupie kontrolnej. Różnica ta nie była istotna statystycznie. Zgony zanotowane w grupie paliwizumabu nie były związane z zastosowanym leczeniem. W ciągu całego badania zgonów z powodu powikłań zakażenia RSV odnotowano 6 w obydwu grupach (2 w grupie badanej i 4 w grupie placebo). W badaniu nie osiągnięto istotności statystycznej co do ryzyka zgonów związanych z chorobami układu oddechowego, operacjami, zgonów nagłych oraz zgonów związanych z infekcją RSV.

W opiniowanym wniosku wykonano również pogłębioną analizę bezpieczeństwa. Przeszukano strony internetowe w celu wyszukania alertów bezpieczeństwa. Odnaleziono na stronie FDA informacje zawierające ostrzeżenie o możliwości występowania reakcji anafilaktycznej po podaniu leku. Na stronach URPL, EMA, MHRA nie zanotowano alertów bezpieczeństwa.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa odniesiono się do dwóch opracowań (NCT01075178 i Feltes 2011). W retrospektywnym badaniu NCT01075178 ryzyko wystąpienia pierwszorzędowych działań niepożądanych (tj. śmierć, ciężka arytmia, ciężka infekcja) było istotnie statystycznie mniejsze w grupie paliwizumabu niż w grupie kontrolnej.

W badaniu Feltes 2011, u 92,5% pacjentów zaobserwowano działania niepożądane, z czego 8,8% były związane z leczeniem. Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych zanotowano u 49,7% pacjentów, czego tylko 1% zostało ocenione jako związane z leczeniem.

Ograniczenia analizy klinicznej:

- W analizie klinicznej nie wskazano odetka osób u których paliwizumab całkowicie zapobiegł wystąpieniu zakażenia RSV u dzieci z hemodynamicznie wrodzoną wadą serca, co utrudnia określenie skuteczności klinicznej wnioskowanego preparatu w zapobieganiu zakażeniom RSV.
- Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego paliwizumab może wpływać na testy immunologiczne wykrywające obecność RSV, co w rezultacie może doprowadzić do pojawienia się fałszywie ujemnych wyników testów diagnostycznych i wpłynąć na zaniżenie liczby hospitalizacji wywołanych infekcją RSV.
- Badanie mogło zawierać przypadki z wynikami fałszywie ujemnymi, przez co za przyczynę hospitalizacji uznano czynnik inny niż RSV. Tym samym można wnioskować, że rzeczywista skuteczność kliniczna paliwizumabu może być niższa.
- Duży udział subiektywnej oceny lekarza dotyczącej czasu trwania hospitalizacji, która mogła być związana z okresem obserwacji po zakażeniu.

- Określenie braku profilaktyki efektem placebo, może nie stanowić realnego odwzorowania praktyki klinicznej stosowanej w zapobieganiu zakażeniom RSV. Jednak z punktu widzenia badań RCT jest jedynym możliwym komparatorem.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

Wnioskodawca zaproponował schemat podziału ryzyka (RSS), w ramach którego zobowiązuje się do:

- [Redacted]
- [Redacted]
- [Redacted]

Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

Ocena ekonomiczna polega na oszacowaniu i zestawieniu kosztów i efektów zdrowotnych, jakie mogą wiązać się z zastosowaniem u pojedynczego pacjenta nowej terapii zamiast terapii już refundowanych.

Koszty terapii szacowane są w walucie naszego kraju, a efekty zdrowotne wyrażone są najczęściej w zyskanych latach życia (LYG, life years gained) lub w latach życia przeżytych w pełnym zdrowiu (QALY, quality adjusted life years) wskutek zastosowania terapii.

Zestawienie wartości dotyczących kosztów i efektów związanych z zastosowaniem nowej terapii i porównanie ich do kosztów i efektów terapii już refundowanych pozwala na uzyskanie odpowiedzi na pytanie, czy efekt zdrowotny uzyskany u pojedynczego pacjenta dzięki nowej terapii wiąże się z wyższym kosztem w porównaniu do terapii już refundowanych.

Uzyskane wyniki wskaźnika kosztów-efektów zdrowotnych porównuje się z tzw. progiem opłacalności, czyli wynikiem, który sygnalizuje, że przy zasobności naszego kraju (wyrażonej w PKB) maksymalny koszt nowej terapii, która ma wiązać się z uzyskaniem jednostkowego efektu zdrowotnego (1 LYG lub 1 QALY) w porównaniu do terapii już dostępnych, nie powinien przekraczać trzykrotności PKB per capita.

Oszacowany na 2015 rok próg opłacalności wynosi 119 577 zł (3 x 39 859 zł).

Wskaźnik kosztów-efektów zdrowotnych nie szacuje i nie wyznacza wartości życia, pozwala jedynie ocenić i m. in. na tej podstawie dokonać wyboru terapii związanej z potencjalnie najlepszym wykorzystaniem aktualnie dostępnych zasobów.

Opracowanie ekonomiczne zostało przeprowadzone z wykorzystaniem techniki kosztów-żyteczności. Efekty i koszty zdrowotne zostały wyznaczone w oparciu o zbudowany na potrzeby analizy model. W analizie przyjęto 100-letni (dożywotni) horyzont czasowy. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej płatnika i pacjenta, która była jednoznaczna z perspektywą płatnika.

Analiza kosztów-użyteczności dla paliwizumabu została przeprowadzona w porównaniu z brakiem profilaktyki, który w badaniach RCT został określony jako placebo.

Oszacowane wskaźniki QALY wynosiły odpowiednio [] dla paliwizumabu oraz [] dla braku profilaktyki. Różnica zatem wynosi [] QALY.

W analizie zaproponowano instrumenty dzielenia ryzyka (RSS). W modelu z uwzględnieniem RSS koszty zastosowania profilaktyki paliwizumabem w dożywotnim horyzoncie czasowym wynoszą [], zaś koszty leczenia w przypadku braku profilaktyki wynoszą []. Różnica całkowita kosztów wynosi []. Uzyskanie dodatkowego QALY w modelu z RSS w przypadku zastosowania paliwizumabu w porównaniu do braku profilaktyki wynosi [].

W modelu bez RSS koszty zastosowania profilaktyki paliwizumabem wynoszą [], zaś koszty leczenia zakażeń RSV []. Różnica wynosi []. Uzyskanie dodatkowego QALY w przypadku zastosowania profilaktyki w porównaniu do jej braku wynosi [].

Cena zbytu netto [] dla opakowań paliwizumabu, przy którym koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy założonemu progowi opłacalności wynosi [] dla opakowania 50mg oraz [] dla opakowania 100mg.

Przeprowadzona probabilistyczna analiza wrażliwości sugeruje, że zastosowanie profilaktyki paliwizumabu jest droższe, ale bardziej skuteczne niż brak stosowania profilaktyki. Wskazana analiza ekonomiczna wskazuje jednak na brak opłacalności stosowania profilaktyki z użyciem paliwizumabu.

Wyniki przedłożonej analizy mogą nie odzwierciedlać w pełni rzeczywistości płatnika publicznego z uwagi na założenie dotyczące 100 letniego horyzontu czasowego określonego jako dożywotni. Zakażenia RSV dotyczą przede wszystkim dzieci poniżej 1 r. ż. Wystąpienie zakażenia RSV u wcześniaków oraz dzieci z wrodzonymi wadami serca zwiększa ryzyko zahamowania prawidłowego rozwoju oraz wystąpienia w wieku dorosłym astmy, niewydolności układu oddechowego, co może być przyczyną skrócenia oczekiwanej długości życia. W przypadku natomiast wrodzonych wad serca, operacyjne leczenie może doprowadzić do całkowitego wyleczenia u części pacjentów co może być podstawą do zastosowania użyteczności równej 1 po przekroczeniu przez nich 16 r. ż, ale brak danych dotyczących odsetka chorych, u których upośledzenie rozwoju układu oddechowego nie nakłada się na upośledzony rozwój układu krążenia jest trudna do oszacowania, a także ze względu na brak uwzględnienia możliwości zakażenia RSV w kolejnych sezonach zakażeń (niewykluczone że także ze względu na ograniczenia wskazane w analizie klinicznej dotyczące wyników fałszywie ujemnych oraz założenie jednorazowego wystąpienia ciężkich powikłań zakażeń RSV).

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. nr 122, poz.696 z późn. zm.)

Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

Nie dotyczy

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia, w tym wpływu na budżet płatnika publicznego

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia składa się z dwóch istotnych części.

Po pierwsze, w analizie wpływu na budżet płatnika, pozwala na oszacowanie potencjalnych wydatków związanych z finansowaniem nowej terapii ze środków publicznych.

Szacunki dotyczące wydatków związanych z nową terapią (scenariusz „jutro”) są porównywane z tym ile aktualnie wydajemy na leczenie danego problemu zdrowotnego (scenariusz „dziś”). Na tej podstawie możliwa jest ocena, czy nowa terapia będzie wiązać się z koniecznością przeznaczenia wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

Ocena wpływu na budżet pozwala na stwierdzenie, czy płatnik posiada odpowiednie zasoby na finansowanie danej technologii.

Ocena wpływu na system ochrony zdrowia w drugiej części odpowiada na pytanie jak decyzja o finansowaniu nowej terapii może wpłynąć na organizację udzielania świadczeń (szczególnie w kontekście dostosowania do wymogów realizacji nowej terapii) oraz na dostępność innych świadczeń opieki zdrowotnej.

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia finansowania ze środków publicznych preparatu Synagis wnioskodawca przedstawił w 3-letnim horyzoncie czasowym, dla trzech sezonów szczepień obejmujących okres od października do kwietnia. Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ)

Liczbę pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnej decyzji oszacowano na podstawie danych pochodzących z Krajowego Rejestru Operacji Kardiochirurgicznych (KROK) oraz opinii eksperta [redacted] i wynosiła 321 osób.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Synagis, stosowanej w populacji docelowej określonej przez wnioskodawcę, łączne wydatki płatnika publicznego wzrosną o ok. [redacted] w sezonie 2015/2016 oraz [redacted] w sezonie 2016/2017 oraz 2017/2018 [redacted]. [redacted] pozytywna decyzja refundacyjna zaskutkuje wzrostem wydatków o [redacted] w sezonie 2015/2016 i [redacted] w sezonie 2016/2017 oraz 2017/2018.

Wątpliwości co do wyników analizy budzą założenia przyjęte przez wnioskodawcę, które mogą nie odpowiadać realiom płatnika publicznego:

- Zgodnie z założeniami u wszystkich dzieci z siniczą wrodzoną wadą serca w pierwszym roku życia jest przeprowadzana operacja. Jednak zdarzyć się mogą przypadki w których operacja będzie zaplanowana na późniejszy okres. W związku z tym w ramach analizy wrażliwości dokonano oszacowań w przypadku populacji większej o 10%.
- Zgodnie z opinią eksperta pominięto w analizie przypadki bardzo rzadkich wad serca, które są miarodajne tylko w danym roku.
- Założono, na podstawie danych z KROK, że średni wiek dziecka operowanego to 5 m-cy i 6 dni. Zmienna ta może wpłynąć na wielkość populacji docelowej bądź ilość podawanych dawek.
- Założono, że 92% dzieci z populacji docelowej otrzymuje leczenie w maksymalnej liczbie dawek. Jest to założenie, które może nie mieć odzwierciedlenia w rzeczywistości ze względu na możliwość wystąpienia nadwrażliwości na składniki preparatu, bądź nie wyrażeniu zgody przez rodziców/opiekunów na dalsze podawanie preparatu.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[redacted]

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zaproponowany Program Lekowy jest zbieżny z już istniejącym programem „„Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P 27.1)”. Jediną różnicą jest kryterium kwalifikacji, którym w tym przypadku jest występowanie istotnej hemodynamicznie wrodzonej wady serca potwierdzonej przez obecność: sinicy lub niewydolności serca lub nadciśnienia płucnego.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

Celem analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy jest przedstawienie rozwiązania, dzięki któremu nastąpi uwolnienie środków finansowych płatnika publicznego, które zostaną przeznaczone na pokrycie dodatkowych wydatków związanych z finansowaniem paliwizumabu. Wnioskodawca zaproponował działania polegające na rozpowszechnianiu wśród pacjentów informacji o tańszych odpowiednikach. Wprowadzenie tańszych odpowiedników dla paliwizumabu spowoduje obniżenie limitu finansowania ze środków publicznych nie powodując jednocześnie żadnych dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców

Analizę racjonalizacyjną przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego w horyzoncie 2 lat, z założeniem że wysokość uwolnionych środków będzie na takim samym poziomie w kolejnych latach. Analiza objęła jedynie koszt leków. Wnioskodawca szacuje, że przedstawiona przez niego propozycja wygeneruje ok 4,7 mln zł oszczędności w każdym roku co zrównoważy wydatki poniesione na refundację leku Synagis.

Wnioskodawca dodatkowo uwzględnił w kwocie uwolnionych środków oszczędności wynikające z wdrożenia zaproponowanego RSS, co jest niezgodne z art. 26, pkt 2, lit. J ustawy o refundacji.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

Odnaleziono 15 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania paliwizumabu w określonym wskazaniu. Spośród odnalezionych dokumentów 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 rekomendują stosowanie paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. Natomiast zalecenia CCHMC 2010 i SIGN 2006 wskazują, że stosowanie paliwizumabu jest uzasadnione u grup wysokiego ryzyka. Jednak z części wytycznych wynika, że nie każda z istotnych hemodynamicznie wad serca jest wskazaniem do stosowania paliwizumabu.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne z 2 Agencji, z czego wytyczne HAS 2002, 2004, 2007 rekomendują finansowanie ze środków publicznych stosowania profilaktyki paliwizumabu, natomiast rekomendacja PBAC 2005 wskazuje na brak zasadności objęcia refundacją w/w preparatu, wskazując, że koszt prowadzenia terapii jest zbyt wysoki do otrzymywanych efektów zdrowotnych.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 20 marca 2015 r. Ministra Zdrowia (znak pisma:PLA.4600.21.2015.7.KKU), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Synagis, palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50mg, 1 fiol.+1 amp., EAN: 5909990815616; Synagis , palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiol.+1 amp., EAN: 5909990815715, na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji

leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 68/2015 z dnia 25 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Synagis (palivizumabum), EAN 5909990815616, we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca oraz Stanowiska Rady Przejrzystości nr 69/2015 z dnia 25 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Synagis (palivizumabum), EAN 5909990815715, we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca

Piśmiennictwo

1. Belino-Studzińska P., Pancer K. Wirus RS jako czynnik etiologiczny w schorzeniach układu oddechowego u dzieci i dorosłych, *Przegląd Epidemiologiczny*, 2008; 62:767-775
2. Katalog jednorodnych Grup Pacjentów Narodowego Funduszu Zdrowia <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx> dostęp 01-04-2015 10:22
3. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2015 z dnia 25 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Synagis (palivizumabum), EAN 5909990815616, we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.
4. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2015 z dnia 25 maja 2015 roku w sprawie oceny leku Synagis (palivizumabum), EAN 5909990815715, we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.
5. Analiza weryfikacyjna. Raport nr AOTMiT-OT-4351-11/2015 ” 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)”