



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie
urzędowej ceny zbytu leku
Synagis (paliwizumab)
we wskazaniu:

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4351.36.2016

Data ukończenia: 30 grudnia 2016 r.

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 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.

Wykaz wybranych skrótów

Agencja / AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
ADRs	Działania niepożądane (ang. <i>adverse drug reactions</i>)
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (ang. <i>adverse events</i>)
AHRQ	Agency for Healthcare Research and Quality
AKL	Analiza kliniczna
AQuAS	Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia
AR	Analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
CADTH	Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health
CHB	Cena hurtowa brutto
CHD	Wrodzone wady serca
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLD	Przewlekła choroba płuc (ang. <i>chronic lung disease</i>)
CI	Przedział ufności (ang. <i>confidence interval</i>)
CPS	Canadian Paediatric Society
CUA	Analiza kosztów użyteczności (ang. <i>cost utility analysis</i>)
CZN	Cena zbytu netto
ELISA	Test immunoenzymatyczny (ang. <i>enzyme-linked immunosorbent assay</i>)
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. <i>European Medicines Agency</i>)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. <i>Food and Drug Administration</i>)
FPCS	French Paediatric Cardiac Society
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HTA	Ocena technologii medycznych (ang. <i>health technology assessment</i>)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. <i>incremental cost utility ratio</i>)
IgA	Immunoglobulina A
IgG_{1κ}	Immunoglobulina G _{1κ}
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
JSPCCS	Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
KROK	Krajowy Rejestr Operacji Kardiologicznych
Lek	Produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142)
m.c.	Masa ciała
MZ	Ministerstwo Zdrowia
m.ż.	Miesiąc życia

nd	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. <i>number needed to treat</i>)
OIOM	Oddział intensywnej opieki medycznej
OMH	Ontario Ministry of Health and Long-term Care
OR	Iloraz szans (ang. <i>odds ratio</i>)
pCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PKB	Produkt krajowy brutto
PLC	Placebo
PO	Poziom odpłatności
PSAE	Pierwszorządowe ciężkie zdarzenia niepożądane
PSUR	Okresowy rejestr działań niepożądanych (nag. Periodic Safety Update Report)
PTN	Polskie Towarzystwo Neonatologiczne
PTW	Polskie Towarzystwo Wakcynologii
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (ang. <i>quality adjusted life years</i>)
Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej	Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 18 grudnia 2013 r. w sprawie sposobu i procedur przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych oraz wysokości opłaty za tę analizę (Dz. U. z 2014 r., poz. 4)
Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych	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., poz. 388)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (ang. <i>randomized clinical trial</i>)
RR	Ryzyko względne (ang. <i>relative risk, risk ratio</i>)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (ang. <i>risk sharing scheme</i>)
RSV	Wirus RS (ang. <i>Respiratory Syncytial Virus</i>)
SMC	Scottish Medicines Consortium
SMPT	System Monitorowania Programów Terapeutycznych
SSP	Swiss Society of Paediatrics
Technologia	Technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
UCZ	Urzędowa cena zbytu
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1793, z późn. zm.)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. <i>World Health Organization</i>)
Wnioskodawca	Wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji

Wytyczne AOTMiT

Wytyczne przeprowadzania Oceny Technologii Medycznych (HTA). Załącznik do Zarządzenia nr 40/2016 Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z dnia 13 września 2016 r. w sprawie wytycznych oceny technologii medycznych.

Spis treści

Wykaz wybranych skrótów	3
Spis treści	6
1. Informacje o wniosku	8
2. Przedmiot i historia zlecenia	9
2.1. Korespondencja w sprawie	9
2.2. Kompletność dokumentacji	9
3. Problem decyzyjny	12
3.1. Technologia wnioskowana	12
3.1.1. Informacje podstawowe	12
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	12
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	12
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	13
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	15
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	15
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	16
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	17
3.2. Problem zdrowotny	18
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	21
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	21
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	24
3.5. Refundowane technologie medyczne	25
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	25
4. Ocena analizy klinicznej	27
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	27
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	27
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	27
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	28
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	29
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	30
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	30
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	30
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	31
4.3. Informacje na podstawie innych źródeł	32
4.3.1.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	32

4.3.1.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	32
4.4.	Komentarz Agencji	35
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	37
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	37
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy	37
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	38
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	39
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej.....	39
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	39
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości	39
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	41
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	41
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	42
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	42
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji.....	43
5.4.	Komentarz Agencji.....	43
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	44
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	44
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	44
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	44
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	45
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	46
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy.....	47
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości	47
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji.....	48
6.4.	Komentarz Agencji.....	49
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	51
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	52
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	53
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	55
11.	Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów	57
11.1.	Opinie ekspertów klinicznych	57
11.2.	Opinie organizacji reprezentujących pacjentów	59
12.	Kluczowe informacje i wnioski	60
13.	Źródła.....	63
14.	Załączniki.....	65
Aneks 1.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	66

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 25.10.2016 r.
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.1403.2.2016.MS

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

- Objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

Produkt leczniczy:

- Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100mg/ml, 1ml., EAN: 8054083006109;
- Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 0,5ml., EAN: 8054083006093,

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

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Ltd
Maidenhead
SL6 4UB
Wielka Brytania

Wnioskodawca

AbbVie Polska Sp.z.o.o.
Ul. Postępu 21 B
02-676 Warszawa
Polska

2. Przedmiot i historia zlecenia

2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 25.10.2016 r., znak PLR.4600.1403.2.2016.MS, 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 2016 r., poz. 1536) w przedmiocie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1ml., EAN: 8054083006109;
- Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 0,5ml., EAN: 8054083006093;

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Minister Zdrowia został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 28.11.2016 r, znak OT.4351.36.2016.ASz.5. Minister Zdrowia wezwał wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 22.12.2016 pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1403.4.2016.MS z dnia 19.12.2016 r.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- [REDAKTOWANE], Paliwizumab (Synagis®) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, Analiza kliniczna z elementami APD, wersja 2.0, HTA Consulting, Kraków, lipiec 2016;
- [REDAKTOWANE], Paliwizumab (Synagis®) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, Analiza ekonomiczna, wersja 2.2, HTA Consulting, Kraków, lipiec 2016;
- [REDAKTOWANE], Paliwizumab (Synagis®) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca, Analiza wpływu na budżet, wersja 2.2, HTA Consulting, Kraków, lipiec 2016;
- [REDAKTOWANE], Paliwizumab (Synagis®) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, Analiza racjonalizacyjna, wersja 2.2, HTA Consulting, Kraków, lipiec 2016.
- [REDAKTOWANE] Paliwizumab (Synagis®) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, Analiza kliniczna, wersja 2.1, HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2016;
- [REDAKTOWANE], Paliwizumab (Synagis®) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, Analiza ekonomiczna, wersja 2.2, HTA Consulting, Kraków, grudzień 2016
- [REDAKTOWANE], Paliwizumab (Synagis®) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca, Analiza wpływu na budżet, wersja 2.3, HTA Consulting, Kraków, grudzień 2016

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Odniesie do niezgodności przedłożonych analiz znajduje się w odpowiednich rozdziałach analizy weryfikacyjnej. Nie załączono również informacji o konfliktach interesów każdego z autorów opracowania, co stanowi zalecenie Wytycznych HTA z 2016 roku.

Tabela 1. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Wyjaśnienie	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza kliniczna nie zawiera opisu problemu zdrowotnego uwzględniającego przegląd dostępnych w literaturze naukowej wskaźników epidemiologicznych (§4 ust. 1 pkt. 1 Rozporządzenia).	Przy opisie problemu zdrowotnego wnioskodawca nie uwzględnił najnowszych danych opublikowanych przez EUROCAT za lata 2010-2014.	TAK	Wyjaśniono.
Analiza podstawowa w analizie ekonomicznej (AE) nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych w populacji wskazanej we wniosku, z wyszczególnieniem oszacowania kosztów i wyników zdrowotnych stosowania każdej z technologii (§5 ust. 2 pkt. 1 Rozporządzenia).	W opisie kosztów paliwizumabu uwzględnionych w AE (rozdział 3.1.7.) przedstawiono informacje niezgodne z treścią zaproponowanej we wniosku RSS.	Tak	Uzupełniono.
Analiza podstawowa w analizie ekonomicznej (AE) nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-4 i ust. 6 pkt 1 i 2 oraz kalkulacji, o której mowa w ust. 6 pkt 3 (§5 ust. 2 pkt. 6 Rozporządzenia).	W AE przyjęto niespójne założenia dotyczące masy ciała pacjentów, tj. w treści analizy wykazano założenie początkowej masy ciała dzieci 3,47, natomiast w modelu zaimplementowano wartość 3,50 (rozdział 4.1, strona 22).	Tak	Wyjaśniono.
Analiza wrażliwości w analizie ekonomicznej (AE) nie zawiera określenia zakresów zmienności wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust.2 pkt.5 (§5 ust. 9 pkt. 2 Rozporządzenia).	Zgodnie z informacją zawartą w ChPL (rozdział 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania) roztwór paliwizumabu do wstrzykiwań nie zawiera środka konserwującego, przeznaczony jest do jednorazowego podania i należy go podać bezpośrednio po pobraniu dawki do strzykawki. W związku z powyższym, po podaniu niepełnego opakowania, lek należy wyrzucić. W przedstawionych analizach nie uwzględniono kosztu utylizacji niewykorzystanego produktu.	Nie	Wyjaśniono, że koszt utylizacji niewykorzystanej szczepionki jest kosztem ponoszonym przez świadczeniodawcę, którego nie obejmuje AE. Uwagi Agencji zamieszczono w rozdziale 5.
Analiza wrażliwości w analizie ekonomicznej (AE) nie zawiera uzasadnienia zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1 (§ 5 ust. 9 pkt 2 Rozporządzenia).	W analizie wrażliwości testowano parametr dotyczący średniej dawki paliwizumabu na pacjenta, przy czym w uzasadnieniu dla przyjęcia wartości odwołano się do BIA, w której nie uzasadniono wystarczająco założeń dotyczących dawkowania.	?	Uwagi Agencji zamieszczono w rozdziale 6 i 8 AWA.
Analiza wpływu na budżet płatnika (BIA) nie zawiera oszacowanie rocznej liczebności populacji docelowej, wskazanej we wniosku (§ 6 ust. 1 pkt 1 lit b Rozporządzenia).	Populację oszacowano na 321 osób, natomiast w tabeli 8 BIA suma urodzeń na rok w wariancie maksymalnym wynosi 354.	Tak	Uzupełniono.
BIA nie zawiera ilościowej prognozy rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii (§ 6 ust. 1 pkt 4-5 Rozporządzenia).	Zgodnie z informacją zawartą w ChPL (rozdział 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowywania produktu leczniczego do stosowania), roztwór paliwizumabu do wstrzykiwań nie zawiera środka konserwującego, przeznaczony jest do jednorazowego podania i należy go podać bezpośrednio po pobraniu dawki do strzykawki. W związku z powyższym, po podaniu niepełnego opakowania, lek należy wyrzucić. W przedstawionych analizach nie uwzględniono kosztu utylizacji niewykorzystanego produktu.	Nie	Wyjaśniono, że koszt utylizacji niewykorzystanej szczepionki jest kosztem ponoszonym przez świadczeniodawcę, którego nie obejmuje AWB. Uwagi Agencji zamieszczono w rozdziale 6.

Wykaz niezgodności	Wyjaśnienie	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
BIA nie zawiera wyszczególnienia założeń, na podstawie których dokonano oszacowań, o których mowa w pkt 1-3, 6 i 7 oraz prognoz, o których mowa w pkt 4 i 5, w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu (§ 6 ust. 1 pkt 9 Rozporządzenia).	a) Nie wyszczególniono założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej;	Tak	Uzupełniono.
	b) Nie uzasadniono w wystarczającym stopniu przyjętych wartości średniej dawki/pacjenta, w szczególności brak wyjaśnienia czy dzieci po operacji korygującej CHD mogą kontynuować profilaktykę RSV w ramach programu lekowego, nie określono również minimalnej liczby dawek, którą należy podać dziecku by otrzymać optymalny efekt terapeutyczny;	?	Uwagi Agencji zamieszczono w rozdziale 6 i 8 AWA.
	c) Niewystarczające uzasadnienie przyjęcia różnych dawek w pierwszym i kolejnych sezonach uwzględnionych w ramach BIA;	Tak	Wyjaśniono.
	d) Nie uzasadniono przyjęcia odmiennych wartości wejściowych w ramach BIA i AE (dot. masy ciała pacjentów oraz średniej dawki/pacjenta).	?	Wyjaśniono. Uwagi Agencji zamieszczono w rozdziale 6.
Analiza wpływu na budżet nie zawiera dokumentu elektronicznego, umożliwiającego powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania, o których mowa w pkt 1–3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w pkt 4 i 5 (§ 6. ust. 1 pkt 10).	Dokument elektroniczny przekazany przez wnioskodawcę jest zablokowany hasłem.	Tak	Uzupełniono.
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazania dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy (§ 6. ust. 5 Rozporządzenia).	Nie wyszczególniono założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej.	Tak	Uzupełniono.
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy (§ 6. ust. 6 Rozporządzenia).	Nie wyszczególniono założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej.	Tak	Uzupełniono.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 2. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100mg/ml, 1ml., EAN: 8054083006109; Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 0,5ml., EAN: 8054083006093
Kod ATC	JO6BB16
Substancja czynna	Paliwizumab
Wnioskowane wskazanie	Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24)
Dawkowanie	<p>Zalecana dawka paliwizumabu wynosi 15 mg/kg mc., podawane raz w miesiącu w sezonie spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV.</p> <p>Objętość roztworu paliwizumabu (wyrażona w ml), którą należy podawać raz w miesiącu = masa ciała pacjenta w kg pomnożona przez 0,15.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>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.</p>
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 (data aktualizacji: 1.06.2016)

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	13 sierpnia 1999, EMA – pierwsze pozwolenie 22 października 2003, EMA – pozwolenie na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu
Zarejestrowane wskazania do stosowania	<p>Synagis jest wskazany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych (ICD-10 Q20-Q24), wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. <i>respiratory syncytial virus</i>, RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV:</p> <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.
Status leku sierocego	NIE
Warunki dopuszczenia do obrotu	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.

Źródło: ChPL Synagis (data aktualizacji: 1.06.2016)

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Synagis we wnioskowanym wskazaniu był oceniany w Agencji jeden raz, w 2015 roku. Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, a także wykazaną w badaniach skuteczność kliniczną produktu leczniczego Synagis, wydał rekomendację pozytywną pod warunkiem obniżenia zaproponowanej ceny. W treści rekomendacji zwrócono uwagę na zastrzeżenia dotyczące profilu bezpieczeństwa leku Synagis, tj. nie wykluczono, że stosowanie preparatu przyczynia się do zwiększenia liczby infekcji spowodowanej innymi czynnikami patogennymi. Zwrócono również uwagę, że brakuje alternatywnej metody profilaktyki zakażeń wirusem RS.

W 2015 roku oceniana była tylko postać liofilizowana preparatu. W poszerzonej analizie bezpieczeństwa przedstawiono badanie, w którym nie wykazano różnic w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy postacią liofilizowaną preparatu a roztworem do wstrzykiwań. Szczegółowe omówienie zagadnienie znajduje się w rozdziale 4.3 AWA.

W latach wcześniejszych refundacja produktu leczniczego Synagis rozpatrywana była pięciokrotnie w innych wskazaniach. W 2007 i 2008 roku rozpatrywano wnioski o refundację produktu leczniczego Synagis we wskazaniu „profiaktyka zakażeń wirusem RS” w populacji niemowląt przedwcześnie urodzonych z przewlekłą chorobą płuc oraz u niemowląt z przewlekłą chorobą płuc, które posiadają przedwcześnie urodzone rodzeństwo. Zarówno w roku 2007 jak i w 2008 Rada uznała za niezasadne refundowanie produktu leczniczego Synagis ze względu na brak dowodów na zmniejszenie śmiertelności pacjentów pod wpływem terapii oraz nieakceptowalnie wysoki koszt uzyskania korzyści zdrowotnej.

W 2009 roku Prezes Agencji oraz Rada Przejrzystości uznali za zasadne finansowanie produktu leczniczego Synagis w populacji przedwcześnie urodzonych niemowląt z przewlekłą chorobą płuc ze względu na brak alternatywnych opcji terapeutycznych i udowodnioną skuteczność Synagisu w redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu powikłań zakażenia wirusem RSV. W porównaniu z poprzednimi wnioskami populację zawężono tylko do niemowląt urodzonych przedwcześnie z przewlekłą chorobą płuc.

W 2012 roku wnioskowano o rozszerzenie kryteriów włączenia do programu lekowego już istniejącego (obejmującego populację 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) o populację dzieci spełniające następujące kryteria:

- nieukończony 3 miesiąc życia w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS (data urodzenia od 1 sierpnia do końca sezonu zakażeń) oraz wiek ciążowy poniżej 34 tygodnia
- nieukończony 6 miesiąc życia w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS (data urodzenia od 1 maja do końca sezonu zakażeń) oraz wiek ciążowy poniżej 30 tygodnia
- nieukończony 9 miesiąc życia w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS (data urodzenia od 1 lutego do końca sezonu zakażeń) oraz wiek ciążowy poniżej 26 tygodnia.

Prezes Agencji w ślad za opinią Rady Przejrzystości nie rekomendował poszerzenia grupy docelowej pacjentów.

Tabela 4. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
Rekomendacja nr 43/2015 Prezesa Agencji z dnia 25 maja 2015 r.	Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego 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, we wskazaniu <u>zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24)</u> na wskazanych we wniosku warunkach. Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis, palivizumabum, proszek

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
	<p>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 <u>zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24)</u> 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.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>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.</p> <p>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 przeciwko wirusowi RS w podanym wskazaniu.</p>
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2015 oraz 69/2015 z dnia 25 maja 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis (paliwizumab), proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. + 1 amp., kod EAN 5909990815616/ 100 mg 1 fiol. + 1 amp., kod EAN 5909990815715, <u>we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (ICD-10, Q20-Q24)</u>, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie. Rada Przejrzystości nie zgłasza uwag do projektu programu lekowego. Jednocześnie Rada uznaje proponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność, jak również bezpieczeństwo stosowania paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS. Brak jest innych skutecznych metod zapobiegających zakażeniom RSV. Sezonowe (od października do kwietnia) podawanie w comiesięcznych odstępach (do 5x) przyczynia się do istotnej redukcji zarówno zakażeń, jak i ciężkich powikłań, zmniejszając wybitnie okresy hospitalizacji. Wszyscy eksperci zalecają stosowanie profilaktyki przeciwciałami monoklonalnymi anty RSV u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. Paliwizumab jest refundowany w większości krajów Unii Europejskiej – w tym w 8-miu krajach o podobnym do Polski PKB per capita.</p>
<p>Rekomendacja nr 70 i 71/2012 Prezesa Agencji z dnia 17 września 2012 r.</p>	<p>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)”.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>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 dzieci 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 państwa 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.</p>
<p>Uchwała Rady Przejrzystości nr 80/2012 i 81/2012 z dnia 17 września 2012 r.</p>	<p>Rada wnioskuje o zachowanie programu w dotychczasowym kształcie.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Dotychczasowy program zabezpiecza najbardziej zagrożoną grupę dzieci.</p>
<p>Rekomendacja nr 4/2009 Prezesa Agencji z dnia 23 listopada 2009 r.</p>	<p>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.</p> <p>Uzasadnienie:</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
	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.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 14/8/24/2009 z dnia 23 listopada 2009 r.	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. Uzasadnienie: 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.
Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 55/15/2008 z dnia 16 października 2008 r.	Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych paliwizumabu (Synagis) w profilaktyce zakażeń wirusem RS. Uzasadnienie: 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 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.
Rekomendacja Rady Konsultacyjnej Nr 11/2007 z dnia 22 listopada 2007 r.	Działając na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS. Uzasadnienie: 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 nieakceptowalnie wysokie.

3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 5. Wnioskowany sposób finansowania

Proponowana cena zbytu netto	100 mg/ml, 0,5ml., EAN: 8054083006093 – ██████████ 100 mg/ml, 1ml., EAN: 8054083006109 – ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Lek dostępny w ramach programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie

Grupa limitowa	1073.0 - Palivizumab
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	[Redacted content]

3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 6. Wnioskowane wskazanie

Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym	„Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24)”
Kryteria kwalifikacji do programu lekowego	Istotna hemodynamicznie wrodzona wada serca u dzieci poniżej 12 m.ż. z: <ul style="list-style-type: none"> • jawną niewydolności serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego, • z umiarkowanym i ciężkim pierwotnym nadciśnieniem płucnym, • z sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%
Określenie czasu leczenia w programie	Lek podawany jest w czasie sezonu zakażeń wirusem RS (od 1 października do 30 kwietnia) co miesiąc, maksymalnie 5 dawek. Świadczeniobiorca otrzymuje paliwizumab w trakcie pobytu na oddziale lub w ambulatorium. Po operacji serca z użyciem krążenia pozaustrojowego zaleca się podanie kolejnej dawki leku jak najszybciej po ustabilizowaniu się stanu pacjenta.
Kryteria wyłączenia z programu	<ul style="list-style-type: none"> • objawy nadwrażliwości na paliwizumab lub na jakikolwiek ze składników występujących w preparacie, • objawy nadwrażliwości na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne, • brak zgody pacjenta
Schemat dawkowania leków w programie	Lek podawany jest w dawce 15mg/kg masy ciała, we wstrzyknięciu domięśniowym, raz w miesiącu.
Badania przy kwalifikacji do leczenia	Kliniczne potwierdzenie istotnej hemodynamicznie, wrodzonej wady serca, w tym badaniem echokardiograficznym.
Monitorowanie leczenia	Dzieci zakwalifikowane do leczenia paliwizumabem wymagają oceny stanu ogólnego pacjenta (wywiad i badanie fizykalne) przed otrzymaniem kolejnej dawki leku.
Monitorowanie programu	<ol style="list-style-type: none"> 1. Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawienie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia 2. Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez ośrodki wojewódzkie NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia 3. Przekazywanie informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Wnioskodawca wnosi o refundację leku Synagis 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)”. Jest to zgodne z jednym ze wskazań rejestracyjnych leku.

Na podstawie opinii ekspertów opisanych w rozdziale 3.4.2 oraz informacji przekazanych przez wnioskodawcę, analitycy Agencji zwracają uwagę na zapisy programu lekowego dotyczące kryteriów kwalifikacji do programu. W praktyce zawężą one populację docelową w stosunku do tej zgodnej z ChPL, która obejmuje dzieci poniżej 2 r.ż. urodzonych z ciężkimi wadami serca. W programie lekowym ocenianym w 2015 roku dotyczącym refundacji leku Synagis w tym samym wskazaniu kryteria kwalifikacji były mniej zawężające. Takie same kryteria były zawarte w pierwotnej wersji programu lekowego wnioskowanego przez firmę i załączonego do aktualnie ocenianego wniosku. Zmiany kryteriów kwalifikacji do programu wprowadzone zostały na etapie uzgadniania treści programu lekowego z Ministerstwem Zdrowia. Różnice w tym zakresie przedstawia poniższa tabela.

Tabela 7 Porównanie zapisów PL dot. kryteriów kwalifikacji z 2015 r. i 2016 r.

Kryteria kwalifikacji do programu lekowego „Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24)”	
Wnioskowany w 2015 r.	Wnioskowany w 2016 r.
Istotna hemodynamicznie wrodzona wada serca potwierdzona poprzez obecność:	Istotna hemodynamicznie wrodzona wada serca u dzieci poniżej 12 m.ż. z:
-sinicy, lub	- sinicznymi wadami serca, z przezskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%,
-niewydolności serca, lub	- jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego,
-nadciśnienia płucnego.	- z umiarkowanym i ciężkim pierwotnym nadciśnieniem płucnym.

Szczegółowe uwagi do programu lekowego zawarte są w rozdziale 8.

Kategoria refundacyjna i poziom odpłatności

Zgodnie z wnioskiem refundacyjnym, w przypadku uzyskania pozytywnej decyzji refundacyjnej lek Synagis ma być dostępny w ramach programu lekowego. W świetle zapisów ustawy o refundacji (art. 14 ust. 1 pkt 1), poziom odpłatności leków stosowanych w ramach programów lekowych określony jest jako lek wydawany bezpłatnie [Dz. U. z 2016 r., poz. 1536]. Analitycy Agencji pragną podkreślić, że w programie lekowym nie podano szczegółów włączania pacjentów do PL oraz nie wyszczególniono zasad monitorowania ich leczenia.

Grupa limitowa

Produkt leczniczy Synagis jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS przy wykorzystaniu produktu leczniczego paliwizumab (Synagis)” realizowanego jako świadczenie gwarantowane 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. Lek refundowany jest w postaci roztworu do wstrzykiwań jak i proszku i rozpuszczalnika.

Wnioskodawca założył, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu leku Synagis refundacją będzie on finansowany w ramach istniejącej już grupy limitowej 1073 – Palivizumab. W grupie tej znajdują się obecnie te same opakowania leku, których dotyczy niniejsza analiza. Bez względu, które opakowanie będzie wyznaczało limit finansowania w grupie będzie on równy CHB danego opakowania ze względu na zachowanie proporcji ceny w zależności od opakowania. Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń odnośnie grupy limitowej.

Instrument dzielenia ryzyka

Jednocześnie proponowana przez wnioskodawcę cena zbytu netto nie różni się od ceny wnioskowanej w 2015 roku. Zgodnie z najnowszym obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28 grudnia 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, ceny hurtowe brutto produktu leczniczego Synagis wynoszą odpowiednio 2378,57 zł i 4575,13 zł dla opakowań 50 i 100 mg.

Na podstawie analizy wydatków ponoszonych przez NFZ na refundację leku Synagis w 2015 roku można wnioskować, że aktualnie obowiązujący RSS dla leku Synagis, w zależności od rozmiaru opakowania.

3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Wrodzone wady serca (CHD ang. *congenital heart disease*) 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. Do wnioskowanego programu lekowego kwalifikują się dzieci z następującymi rozpoznaniem wg. kodu ICD-10:

- Q20 - wrodzone wady rozwojowe jam i połączeń sercowych
- Q21 - wrodzone wady rozwojowe przegród serca
- Q22 - wrodzone wady rozwojowe zastawki pnia płucnego i zastawki trójdzielnej
- Q23 - wrodzone wady rozwojowe zastawki aorty i zastawki dwudzielnej
- Q24 - inne wrodzone wady rozwojowe serca.

Oddechowy wirus syncytialny (RSV) (rodzina *Paramyxoviridae*, rodzaj *Pneumovirus*) należy do wirusów zawierających jednoniciowe (ss)RNA o ujemnej polaryzacji. Występuje w dwóch odmianach serotypowych, A i B, różniących się budową glikoproteiny otoczki.

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.

Źródło: Mitchell 1971, Denys 2009/2010, Resch 2012, AWA Synagis 2015

Etiologia i patogenez

Wirus RS wywołuje zakażenia ściśle w obrębie układu oddechowego. Główny efekt patologiczny powodowany jest zajęciem nabłonka wyściełającego drogi oddechowe. Poprzez odpowiedź immunologiczną gospodarza uszkodzone są zakażone komórki, co prowadzi do nekrozy nabłonka oskrzeli i oskrzelików, prowadzi do wytwarzania śluzu, włókniaka oraz martwej tkanki zalegających w mniejszych oskrzelikach. Prowadzi to do zablokowania dróg oddechowych dzieci i niemowląt.

Rozpoznanie

RSV jest trudny do diagnostyki i hodowli. Obecność genomu wirusowego może być wykrywana przy użyciu techniki RT-PCR w zakażonych komórkach i popłuczynach nosowych. Powszechnie dostępne są komercyjne testy immunofluorescencyjne oraz ELISA.

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

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.

Zakażenie wirusem RS następuje drogą kropelkową, również kontaktową, np. przez ręce personelu zakażone wydalaminami chorego, czego skutkiem mogą być zakażenia szpitalne. Epidemie pozaszpitalne zdarzają się zimą i wczesną wiosną. Chorują głównie dzieci do 4 r.ż. Zaraźliwość trwa do 8 dni, a nawet do 4 tygodni u dłużej chorujących. 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. Nabyta odporność komórkowa nie chroni przed reinfekcją, 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.

Śmiertelność niemowląt z powodu zakażenia RSV wynosi 2-3%, ale u dzieci z grup ryzyka może być większa. W przypadku dzieci z hemodynamicznie istotnymi wadami serca, w zależności od źródła, śmiertelność szacowana jest na 5,2% (Cingoz 2009) a nawet 2-37% (Resch 2012).

Epidemiologia

Na podstawie populacyjnych dodatnich odczynów serologicznych można stwierdzić, że aż 70% dzieci do 5. r.ż. i prawie 90% ludzi dorosłych ulega zakażeniu RSV. Reinfekcje RSV zdarzają się najczęściej pod koniec 2. r.ż.

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

Według danych EUROCAT w Polsce w roku 2010 zarejestrowano 1748 noworodków z CHD, co stanowi ok. 0,4% wszystkich odnotowanych w tym okresie urodzeń (413 300). Szacuje się, że spośród wszystkich CHD ok. 35-40% jest istotne hemodynamicznie.

Leczenie

Aktualnie jedyne leczenie u dzieci zazwyczaj polega na leczeniu podtrzymującym, tj. podaży tlenu, dożylnym podawaniu płynów oraz zimnej pary w nebulizacji (podaż wziewna).

Jedynym lekiem wykazującym przyczynowy mechanizm działania w zakażeniach RSV wykazuje stosowana wziewnie rybawiryna. Zwraca się jednak uwagę na marginalne korzyści płynące ze stosowania rybawiryny oraz możliwość szkodliwego działania na personel medyczny, a także wysokie koszty. Rybawiryna nie jest zalecana rutynowo w ostrym zapaleniu oskrzelików. Może jednak być stosowana u dzieci, u których przebieg zakażenia może być cięższy, tj. u wcześniaków, dzieci z zaburzeniami odporności oraz dzieci z hemodynamicznie istotnymi wadami serca. Brak jest wystarczających danych zarówno za, jak i przeciw stosowaniu rybawiryny u dzieci z ciężkim przebiegiem lub narażonych na ciężki przebieg ostrego zapalenia oskrzelików. Aktualnie w Europie rybawiryna dostępna jest we wskazaniu leczenie wirusowego zapalenia wątroby typu C u pacjentów powyżej 3 r. ż., którzy nie byli wcześniej poddawani innemu leczeniu. Jednak w tym wskazaniu rybawiryna podawana jest w postaci doustnej.

Prowadzono także badania kliniczne zastosowania motawizumabu – przeciwciała monoklonalnego drugiej generacji, będącego pochodną paliwizumabu. FDA odrzuciło jednak motawizumab jako alternatywną szczepionkę na wirusa RS. Producent zaprzestał badań nad motawizumabem, a wyniki części przeprowadzonych badań klinicznych nie zostały opublikowane. Podawanie motawizumabu wiązało się z występowaniem skutków ubocznych, takich jak gorączka, zakażenia górnych dróg oddechowych oraz epizodów skórnych. Częstość występowania tych działań była porównywalna do częstości występowania działań niepożądanych w przypadku paliwizumabu (szczegółowo omówiono zagadnienie w rozdziale 4.2.1.2 AWA). Motawizumab nie jest obecnie dostępny w obrocie na terenie Unii Europejskiej.

W związku z brakiem możliwości leczenia przyczynowego oraz brakiem innych opcji terapeutycznych w zakresie profilaktyki zakażeń RSV, jedyną dostępną formą profilaktyki jest paliwizumab. Potwierdzeniem tego są wytyczne kliniczne opisane w podpunkcie 3.4.1. wskazujące paliwizumab jako jedyną opcję profilaktyki zakażeń RSV.

Źródło: Denys 2009/2010, Rudkowski 2008, Hoffman 2013, <http://www.eurocat-network.eu>, Feltes 2005, Murray, Rosenthal, Pfaller 2011, EMA 2010, AAP 2006, Cingoz 2009, Szabo 2013, AWA Synagis 2015

Uwagi Agencji

Wniosek został złożony przed rozpoczęciem obowiązywania nowych Wytycznych HTA, jednak należy zwrócić uwagę, że zgodnie z obowiązującymi Wytycznymi zaleca się powiązanie istotnych wskazań i interwencji z kodami ICD-9-CM i ICD-10. Wady serca kwalifikujące do udziału w programie lekowym zostały określone przy

pomocy kodów ICD-10 (Q20-Q24) opisanych powyżej. Świadczenie realizowane jest w ramach wizyty ambulatoryjnej związanej z wykonaniem programu lekowego. Paliwizumab podawany jest we wstrzyknięciu domięśniowym jeden raz w miesiącu. Pożądane jest także określenie kodami ICD-9-CM i ICD-10 działań niepożądanych wnioskowanej terapii, szczególnie przy omawianiu możliwości i sposobów monitorowania bezpieczeństwa terapii.

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ w latach: 2014, 2015, 2016 (od stycznia do października) odnotowano odpowiednio 26 011, 25 549, 23 686 pacjentów w wieku poniżej 1 r.ż. z rozpoznaniem ICD-10 Q20-Q24 (wrodzone wady serca). Zgodnie z danymi epidemiologicznymi szacuje się, że około 35-40% przypadków stanowią wady istotne hemodynamicznie. Dane dotyczące populacji dzieci z wadami opisanymi kodem ICD-10 Q20-Q24 udostępnione przez NFZ znacznie przewyższają zakładaną przez wnioskodawcę populację pacjentów. Jednakże należy zwrócić uwagę, że z udostępnionych przez NFZ danych nie można wnioskować o stopniu zaawansowania choroby u pacjentów oraz niezbędności wykonania zabiegów kardiochirurgicznych.

Pacjentów z rozpoznaniem Q20-Q24 oraz rozpoznaniem współistniejącym J12.1, J20.5 lub J21.0 (zapalenie płuc wywołane wirusem RS, ostre zapalenie oskrzeli wywołane przez wirus RS, ostre zapalenie oskrzelików wywołane wirusem RS) odnotowano 63, 53, 72 w kolejnych latach.

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie liczby osób w Polsce z wnioskowanym wskazaniem. Z przedstawionych opinii ekspertów klinicznych wynika, że populacja nie powinna przekroczyć 300 pacjentów na rok.

Tabela 8 Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej				
NFZ	Liczba pacjentów w wieku 1 r.ż. i mniej wg rozpoznania ICD-10:	2014	2015	2016 (I-X)
	Q20 – Wspólne wady rozwojowe przegród serca	1 182	1 058	853
	Q21 – Ubytek przegrody międzykomorowej	23 150	22 779	21 144
	Q22 – Wrodzone wady rozwojowe zastawki pnia płucnego i zastawki trójdzielnej	1 102	1 021	953
	Q23 – Wrodzone wady rozwojowe zastawki aorty i zastawki dwudzielnej	905	880	817
	Q24 – Inne wrodzone wady rozwojowe serca	962	895	768
	Suma:	26 011	25 549	23 686
Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii				
Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana	<ul style="list-style-type: none"> ok. <u>300-350</u> dzieci na podstawie rejestru głównych typów operacji kardiochirurgicznych w 2011r. w poszczególnych ośrodkach w Polsce. Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska 2012; 2:284-285 			
Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	W 2015 roku do programu profilaktyki zachorowań na RSV zakwalifikowano 1160 dzieci urodzonych przedwcześnie (<28 tygodnia ciąży) i/lub z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD).			
Prof. dr hab. Jacek Białkowski Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii dziecięcej				
Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana	<ul style="list-style-type: none"> ok. <u>150</u> dzieci na rok 			
Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Brak			
Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Moll Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii dziecięcej				
Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia	<ul style="list-style-type: none"> Szacunkowo ok. <u>300 pacjentów</u> rocznie (do 2 r.ż.) z wadą serca 			

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej	
może być zastosowana	<ul style="list-style-type: none"> Ok. 2 tys. wcześniaków ur. przed 35 tyg. życia Wg. raportu KROK
Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Ww. technologia jest obecnie stosowana u wcześniaków do 28 hbd (tydzień życia płodowego) ur. i dzieci z dysplazją oskrzelową płucną – ok. 1000 dzieci/rok
Prof. dr hab. Ryszard Lauterbach Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neonatologii	
Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana	<ul style="list-style-type: none"> nie więcej niż <u>300 niemowląt</u> w ciągu roku na podstawie danych zawartych w rejestrze procedur kardiologicznych KROK, liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z wrodzonymi wadami serca,
Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	<ul style="list-style-type: none"> Nie stosuje się obecnie profilaktyki zakażeń wirusem RS w grupie dzieci z wrodzonymi wadami serca.
<ul style="list-style-type: none">Prof. nadzw. dr hab. n. med. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii	
Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana	<ul style="list-style-type: none"> nie więcej niż <u>300 pacjentów</u> na podstawie danych z rejestru KROK
Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Nie jest stosowana w tej grupie pacjentów

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

Dnia 22 listopada 2016 roku przeprowadzono kontrolne wyszukiwanie aktualnych rekomendacji klinicznych dotyczących zapobiegania zakażeniom wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca. Wykorzystano słowa kluczowe: respiratory syncytial virus, RSV, bronchiolitis, wirus syncytium nabłonka oddechowego, wirus RS, palivizumab, paliwizumab, Synagis.

Przeszukano następujące źródła w celu odnalezienia wytycznych praktyki klinicznej:

- Guidelines International Network, (<http://www.g-i-n.net/>);
- National Institute for Health and Care Excellence, (<http://guidance.nice.org.uk/CG>);
- National Guideline Clearinghouse, (www.guideline.gov);
- Scottish Intercollegiate Guidelines Network, (<http://www.sign.ac.uk/guidelines/index.html>);
- Medscape, (<http://emedicine.medscape.com/>);
- National Health and Medical Research Council, (<https://www.nhmrc.gov.au/>);
- Prescrire International, (<http://english.prescrire.org/en>);
- Belgian Health Care Knowledge Centre, (<https://kce.fgov.be/>);
- New Zealand Guidelines Group, (www.nzgg.org.nz/search);
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), (www.ahrq.gov);
- Stronę internetową Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego (PTN), (www.neonatologia.edu.pl/);
- Stronę internetową Polskiego Towarzystwa Wakcynologii (PTW), (ptwakc.org.pl);
- Strony polskich i zagranicznych towarzystw naukowych, obejmujących swoją działalnością wnioskowane wskazanie.

W raporcie z 2015 r. odnaleziono 13 rekomendacji klinicznych. W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono 3 rekomendacje nieuwzględnione w AWA dla leku Synagis z 2015 roku. Poniżej przedstawiono informacje na temat odnalezionych wytycznych praktyki klinicznych oraz podsumowanie najważniejszych informacji z rekomendacji klinicznych opisanych w poprzednim raporcie, stanowiącym załącznik do niniejszego opracowania.

Tabela 9 Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wnioskowanych wskazaniach

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje																
<p>CPS 2015 (Kanada)</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>W wytycznych zwrócono uwagę, że ze względu na minimalny wpływ paliwizumabu na częstość hospitalizacji w wyniku zakażenia RSV, profilaktyka paliwizumabem jest rekomendowana wyłącznie u dzieci z grup wysokiego ryzyka</p> <p>Profilaktykę paliwizumabem zaleca się u:</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci z hemodynamicznie istotną CHD lub CLD, które wymagają podawania diuretyków, leków rozszerzających oskrzela, sterydów lub podaży tlenu, <u>zaleca się rozpoczęcie profilaktyki paliwizumabem poniżej 12. m.ż. w momencie rozpoczęcia sezonu RSV</u>. Z uwagi na to, że w 2 r.ż. ryzyko zakażenia RSV spada, paliwizumab jest zalecany tylko podczas pierwszego sezonu RSV. dzieci bez przewlekłej choroby płuc (ang <i>chronic lungs disease</i>, CLD), ale urodzonych przed 30. tygodniem ciąży, które nie ukończyły 6. miesiąca życia w momencie rozpoczęcia sezonu RSV. dzieci z mniejszości narodowych zamieszkujących odległe rejony Kanady, wymagające hospitalizacji, urodzone przed 36. tygodniem ciąży, które nie ukończyły 6. miesiąca życia w momencie rozpoczęcia sezonu RSV. <p>W wytycznych nie podano informacji na temat siły zaleceń i poziomu wiarygodności rekomendacji,</p>																
<p>NPA 2015 (USA)</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>W wytycznych <u>zaleca się profilaktykę paliwizumabem u dzieci z sinicznymi i niesinicznymi CHD [1A, II-2(A), III(C)]</u>. Profilaktykę należy rozpocząć u dzieci poniżej 24. miesiąca życia.</p> <p>Paliwizumab należy rozważyć u pacjentów z wrodzonymi wadami serca takimi jak: zespół niedorozwoju lewego lub prawego serca, wspólny pień tętniczy, tetralogia Fallota, atrezja tętnicy płucnej, przełożenie wieńców tętniczych, przerwany łuk aorty, ubytek przegrody międzykomorowej, przetwarty przewód tętniczy, kardiomiopatie, arytmie powodujące zaburzenia hemodynamiczne, a także u niemowląt oczekujących na transplantację serca oraz po przeszczepie serca [II-2(A), III(C)]</p> <p>Ponadto wytyczne rekomendują paliwizumab u niemowląt z dysplazją oskrzelowo-płucną lub przewlekłą chorobą płuc (CLD) [II-2(A), II-2(A), II-3(B)] (profilaktykę należy rozpocząć u dzieci poniżej 24. miesiąca życia), a także u:</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci urodzonych przed 28. tygodniem ciąży, które nie ukończyły 12. miesiąca życia w momencie rozpoczęcia sezonu RSV [II-2 (A)], dzieci urodzonych pomiędzy 28. a 32. tygodniem ciąży, które nie ukończyły 6. miesiąca życia w momencie rozpoczęcia sezonu RSV [III (C)], dzieci urodzonych pomiędzy 32. a 35. tygodniem ciąży, które nie ukończyły 6. miesiąca w momencie rozpoczęcia sezonu RSV, obciążonych istotnymi czynnikami ryzyka [III (C)], <p>Stopień rekomendacji</p> <table border="1" data-bbox="339 1328 1461 1462"> <tr> <td>A</td> <td>Rekomendacja oparta o dobrej jakości, spójne dowody naukowe.</td> </tr> <tr> <td>B</td> <td>Rekomendacja oparta o ograniczone lub niespójne dowody naukowe.</td> </tr> <tr> <td>C</td> <td>Rekomendacja oparta o konsensus lub opinie ekspertów</td> </tr> </table> <p>Poziom dowodu .</p> <table border="1" data-bbox="339 1514 1461 1798"> <tr> <td>I</td> <td>Dane z co najmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego randomizowanego badania klinicznego</td> </tr> <tr> <td>II-1</td> <td>Dane z dobrze zaprojektowanych badań kontrolowanych bez randomizacji</td> </tr> <tr> <td>II-2</td> <td>Dane z dobrze zaprojektowanych badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych, przeprowadzonych w więcej niż jednym ośrodku</td> </tr> <tr> <td>II-3</td> <td>Dane pochodzące z prób lub wyniki niekontrolowanych badań</td> </tr> <tr> <td>III</td> <td>Oparte na doświadczeniu klinicznym opinie ekspertów, badania opisowe, raporty zespołów eksperckich</td> </tr> </table>	A	Rekomendacja oparta o dobrej jakości, spójne dowody naukowe.	B	Rekomendacja oparta o ograniczone lub niespójne dowody naukowe.	C	Rekomendacja oparta o konsensus lub opinie ekspertów	I	Dane z co najmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego randomizowanego badania klinicznego	II-1	Dane z dobrze zaprojektowanych badań kontrolowanych bez randomizacji	II-2	Dane z dobrze zaprojektowanych badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych, przeprowadzonych w więcej niż jednym ośrodku	II-3	Dane pochodzące z prób lub wyniki niekontrolowanych badań	III	Oparte na doświadczeniu klinicznym opinie ekspertów, badania opisowe, raporty zespołów eksperckich
A	Rekomendacja oparta o dobrej jakości, spójne dowody naukowe.																
B	Rekomendacja oparta o ograniczone lub niespójne dowody naukowe.																
C	Rekomendacja oparta o konsensus lub opinie ekspertów																
I	Dane z co najmniej jednego prawidłowo zaprojektowanego randomizowanego badania klinicznego																
II-1	Dane z dobrze zaprojektowanych badań kontrolowanych bez randomizacji																
II-2	Dane z dobrze zaprojektowanych badań kohortowych lub kliniczno-kontrolnych, przeprowadzonych w więcej niż jednym ośrodku																
II-3	Dane pochodzące z prób lub wyniki niekontrolowanych badań																
III	Oparte na doświadczeniu klinicznym opinie ekspertów, badania opisowe, raporty zespołów eksperckich																
<p>Prescrire 2004</p> <p><i>Konflikt interesów: brak informacji</i></p>	<p>Wytyczne wskazują paliwizumab jako jedyną formę profilaktyki zakażeń RSV. W badaniu RCT wykazano, że u dzieci poniżej 2 roku życia z istotnymi hemodynamicznie wadami serca życia paliwizumab istotnie statystycznie redukuje ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę i hospitalizację z powodu zakażenia wirusem RSV. Jednocześnie ryzyko wystąpienia zdarzeń niepożądanych jest niskie. Wytyczne oceniają paliwizumab jako technologię „potencjalnie użyteczną”.</p> <p>Jako grupy pacjentów, u których stosowanie profilaktyki zakażeń wywołanych RSV może być skuteczne wskazano:</p> <ul style="list-style-type: none"> dzieci poniżej 2 r.ż. z istotnymi hemodynamicznie CHD, dzieci poniżej 6 m.ż. urodzone poniżej 32 tygodnia ciąży, u których w momencie urodzenia występowała 																

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>dysplazja oskrzelowo-płucna,</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci poniżej 2 r.ż. z CLD, u których stosuje się długotrwale leczenie. <p>W wytycznych nie podano informacji na temat siły zaleceń i poziomu wiarygodności rekomendacji</p>

Skróty: CHD – wrodzone wady serca (ang. *congenital heart disease*), CLD – przewlekła choroba płuc (ang. *chronic lungs disease*), m.ż. – miesiąc życia, RSV- syncytialny wirus oddechowy, r. ż. – rok życia

Wszystkie z odnalezionych wytycznych, zarówno przedstawionych w raporcie z 2015 jak i nowo znalezionych, jako jedyną dostępną formę profilaktyki zakażeń wirusem RS u dzieci z CHD zalecają stosowanie iniekcji paliwizumabem.

Wytyczne CPS 2015, PTN 2015, IEHP 2014, AAP 2014, PHE 2011, AWMF 2012, JSPCCS 2006, SSP 2004, FPCS 2004, SIGN 2006 oraz wytyczne zespołu polskich ekspertów (Dobrzańska 2005) jednoznacznie rekomenduje rozpoczęcie profilaktyki paliwizumabem u dzieci w wieku poniżej 1. roku życia z istotnymi hemodynamicznie CHD.

Rozpoczęcie profilaktyki paliwizumabem poniżej 2 roku życia zalecają wytyczne amerykańskie NPA, kanadyjskie PHAC, hiszpańskie AQuAS, europejskich ekspertów (Tulloh 2005), Prescrire 2004

Część wytycznych (amerykańskie NPA, brytyjskie PHE, szkockie SIGN) jednoznacznie rekomenduje profilaktykę paliwizumabem u dzieci z niesiniczą CHD.

Wytyczne angielskie PHE 2011 zawiązują wskazanie do niemowląt urodzonych przedwcześnie. Z kolei 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 stanowi wskazanie do 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 lub obecne są siniczne wady serca**,
- wytyczne europejskiego zespołu ekspertów z dziedziny kardiologii dziecięcej (2005) 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.

W odniesieniu do populacji określonej w programie lekowym wnioskodawcy, bezpośrednio do wskazań PL odnoszą się poniższe wytyczne:

- istotna hemodynamicznie niewydolność serca, u dzieci poniżej 12 m.ż.: CPS 2015, PTN 2015, IEHP 2014, AAP 2014, PHE 2011, AWMF 2012, JSPCCS 2006, SSP 2004, FPCS 2004, SIGN 2006 oraz wytyczne zespołu polskich (Dobrzańska 2005);
 - jawna niewydolność serca, utrzymująca się mimo leczenia farmakologicznego: polskie Dobrzańska, francuskie FPCS;
 - umiarkowane i ciężkie pierwotne nadciśnienie płucne: polskie Dobrzańska 2005, amerykańskie AAP, międzynarodowe Tulloh;

- o sinicze wady serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%: polskie Dobrzańska 2005 (wskazano utlenowanie krwi <90%), międzynarodowe Tulloh (wytyczne Tulloh uznają profilaktykę w tym wskazaniu za potencjalnie skuteczną, nie określają poziomu utlenowania krwi), amerykańskie NPA (nie określają poziomu utlenowania krwi), kanadyjskie PHAC (nie określają poziomu utlenowania krwi).

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac Agencja otrzymała opinie od 5 ekspertów dotyczące stosowania produktu leczniczego Synagis we wskazaniu „zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca”. Opinie ekspertów zostały przygotowane bezpłatnie, zgodnie z aktualnymi przepisami prawnymi dotyczącymi wykonywania przez Agencję na zlecenie Ministra Zdrowia oceny technologii medycznych. Odpowiedzi ekspertów prezentuje tabela poniżej.

Ekspersi zwracają uwagę, że obecnie nie jest w Polsce stosowana żadna alternatywna dla paliwizumabu technologia medyczna w profilaktyce zakażeń wirusem RS.

Tabela 10. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Ryszard Lauterbach Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. Jacek Białkowski Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii dziecięcej	Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. Jadwiga Moll Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii dziecięcej	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	„Aktualnie nie stosuje się żadnych form profilaktyki zakażeń wywołanych wirusem RS w grupie dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca”	„Brak”	Brak uzasadnienia	„Nie ma alternatywnej metody leczenia zakażeń wirusem RSV. Jediną metodą dostępną jest bierna immunoprofilaktyka.”	„Dzieci z wrodzoną istotną hemodynamicznie wadą serca nie mają obecnie stosowanej profilaktyki zakażeń wirusem RS.”
Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną	„Brak aktywnego postępowania profilaktycznego w tej grupie pacjentów.”	„Wprowadzenie szczepień przeciw RSV (ciągle w opracowaniu).”	„Ze względu na brak skutecznych metod leczenia zakażeń RSV jedynym sposobem uzyskania kontroli nad infekcjami RSV jest profilaktyka. Jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń RSV jest paliwizumab - humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-RSV.”	„Wg mojej wiedzy nie są znane inne metody leczenia (np. szczepienie).”	„Ze względu na brak skutecznych metod leczenia zakażeń RSV jedynym sposobem uzyskania kontroli nad infekcją RSV (w tym zapobieganie pow. kłaniom) jest profilaktyka. Obecnie jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń RSV jest paliwizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne anty – RSV”
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	„Stosowanie paliwizumabu jest jedyną na świecie metodą profilaktyki zakażeń wirusem RS.”	„Brak”	„Brak jest innych technologii zapobiegania zakażeniom spowodowanym przez RSV”	„Profilaktyka RSV paliwizumabem jest jedyną w tym zakresie.”	„Brak innej technologii”
Technologia uważana za najskuteczniejszą	„Stosowanie paliwizumabu jest jedyną na świecie	„Jedynie aktualnie dostępna technologia	„Profilaktyczne stosowanie paliwizumabu jest	„Profilaktyka RSV paliwizumabem jest jedyną w tym	„Brak innej technologii”

Ekspert	Prof. dr hab. Ryszard Lauterbach Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. Jacek Białkowski Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii dziecięcej	Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. Jadwiga Moll Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii dziecięcej	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii
wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	metodą profilaktyki zakażeń wirusem RS."	zapobiegania infekcji RSV."	skuteczne w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV. Paliwizumab zmniejsza ryzyko konieczności hospitalizacji z powodu" ciężkich pow kłań zakażeń RSV u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.	zakresie."	
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu	Paliwizumab	Wskazano paliwizumab jako jedyną rekomendowaną aktualnie technologię.	Brak uzasadnienia	W 2005 r. wytyczne Dobrzańska, Helwich, Kawalec zalecają stosowanie wyżej wymienionego leku u dzieci z hemodynamicznie istotną wadą serca.	„W większości krajów europejskich paliwizumab (Synagis) jest zalecany dla dzieci z hemodynamicznie istotnymi wrodzonymi wadami serca oraz powszechnie stosowany w tym wskazaniu”

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25.10.2016 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 110), obecnie żadne produkty lecznicze nie są finansowane ze środków publicznych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu. Zgodnie z obwieszczeniem z dnia 28.12.2016 (Dz. Urz. Min. Zdr. z 2016 r. poz. 333) również od 1 stycznia 2017 roku refundacją nie zostaną objęte nowe produkty lecznicze we wnioskowanym wskazaniu.

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

Technologie alternatywne

W analizie klinicznej wnioskodawca jako technologię alternatywną dla preparatu Synagis uwzględnił brak profilaktyki/placebo, ze względu na brak obecności na rynku innych preparatów zapobiegających zarażeniu wirusem RS. W tabeli poniżej zestawiono argumenty, którymi posłużył się wnioskodawca, uzasadniając wybór komparatora.

Tabela 11. 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"> Brakuje 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

Komentarz Agencji:

Biorąc pod uwagę argumenty przedstawione w AKL wnioskodawcy oraz uzyskane opinie eksperckie i wytyczne postępowania klinicznego przedstawione w Rozdz. 3.4.1., zaproponowany komparator dla paliwizumabu we wnioskowanych wskazaniach uznano za właściwy. Nie zidentyfikowano innej technologii medycznej zalecanej do stosowania i refundowanej we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.

4. Ocena analizy klinicznej

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

4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia

Tabela 12. 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. W programie lekowym wnioskowanym w 2015 roku nie ograniczono wieku dzieci do 1 r.ż.
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), 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, jednak w strategii uwzględniono jedynie badania dotyczące efektywności eksperymentalnej, a nie efektywności praktycznej.

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w MEDLINE (via PubMed), EMBASE, Biomed Central (via PubMed), The Cochrane Library (CENTRAL, The Cochrane Database of Systematic Reviews), Center for Reviews and Dissemination. Jako datę wyszukiwania podano 20 maj 2016 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł oraz sposobu ich łączenia. Należy jednak podkreślić, że w strategii uwzględniono jedynie badania dotyczące efektywności eksperymentalnej a nie efektywności praktycznej, co stanowi ograniczenie przeprowadzonej analizy.

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (via PubMed), EMBASE, The Cochrane Library (CENTRAL, The Cochrane Database of Systematic Reviews) z zastosowaniem haseł dotyczących wnioskowanej technologii (Synagis, paliwizumab), jednostek chorobowych (CHD, RSV). Przeszukiwania zostały przeprowadzone dnia 17.11.2016.

W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań dotyczących efektywności eksperymentalnej produktu leczniczego Synagis we wnioskowanym wskazaniu, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do 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 (Feltes 2003).

W związku z tym, że w 2015 roku produkt leczniczy Synagis analizowany był w tym samym wskazaniu, a analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera nowych dowodów na skuteczność wnioskowanej technologii (aktualną AKL oparto o wyniki tego samego badania co poprzednio) poniżej przedstawiono jedynie najważniejsze informacje na temat badania włączonego do analizy oraz wyników analizy skuteczności i bezpieczeństwa.

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Charakterystyka badania włączonego do AKL wnioskodawcy znajduje się w rozdziale 3.3.1.3. AWA dla leku Synagis z 2015 roku, stanowiącej załącznik nr 5 do niniejszej AWA.

Szczegółowy opis badania włączonego do analizy znajduje się w rozdziale 7 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Włączone do analizy klinicznej randomizowane badanie Feltes 2003 oceniające skuteczność i bezpieczeństwo stosowania paliwizumabu u dzieci poniżej 2 r.ż. w porównaniu z placebo zostało ocenione na 4/5 punktów w skali Jadada. Szczegóły dotyczące jakości badania i jego oceny znajdują się w AWA Synagis z 2015 roku, dołączonej do analizy jako załącznik nr 5.

Według najnowszych wytycznych HTA, obowiązujących od sierpnia 2016 badania włączone do analizy należy oceniać przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration dla badań z randomizacją.

Analitycy Agencji uznali, że metoda randomizacji oraz alokacja pacjentów do grup w badaniu Feltes 2003 obarczone są niskim ryzykiem błędu. Podano metodę randomizacji (randomizacja generowana komputerowo) oraz kwalifikowania pacjentów do grup (kwalifikacja za pomocą zintegrowanego systemu sterowanego głosem, przydzielającego pacjentów do grup w stosunku 1:1). W badaniu nie opisano metodyki zaślepienia oceny efektów, w związku z czym ryzyko błędu uznano za niejasne. Podano informację, że badanie Feltes 2003 było podwójnie zaślepienie, a także opisano identyczny wygląd fiolek zawierających paliwizumab i placebo – ryzyko błędu zaślepienia badaczy i pacjentów uznano za niskie. Ryzyko niekompletności danych nt. efektów uznano za niejasne, ponieważ mimo umieszczenia liczby pacjentów, którzy zostali poddani randomizacji, i którzy ukończyli badanie, to nie podano przyczyn utraty pacjentów z badania. Ryzyko selektywnego raportowania uznano za niskie, ponieważ wszystkie punkty końcowe określone w celach badania zostały poprawnie zaraportowane.

Tabela 13 Ocena ryzyka błędu wg Cochrane Collaboration

Oceniany element	Feltes 2003
Metoda randomizacji	niskie
Utajnienie alokacji	niskie
Zaślepienie badaczy i pacjentów	niskie

Oceniany element	Feltes 2003
Zaślepienie oceny efektów	niejasne
Niekompletne dane nt. efektów	niejasne
Selektywne raportowanie	niskie

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy (str. 68 AKL):

- „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 pierwszorzędnego punktu końcowego, przy czym analizowano podgrupy ≤6 mies. i >6 mies.”

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków w 2015 roku zostały opisane w rozdziale 3.3.1.4 załącznika nr 5. Za jedno z ograniczeń uznano możliwość zaburzeń badań diagnostycznych wirusa RS (co może mieć wpływ na zaburzenie oceny faktycznej skuteczności paliwizumabu). Analitycy zauważyli również, że 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. Ze względu na subiektywność oceny stanu klinicznego dziecka, możliwe jest, że dzieci nie poddane hospitalizacji również były zarażone RSV, co może wiązać się z zawyżeniem skuteczności paliwizumabu w zakresie prewencji tych zakażeń. Dodatkowo, należy zauważyć, że szczepienie nie wpływa na zmniejszenie śmiertelności w populacji, a jedynie na częstość hospitalizacji pacjentów. 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.

Należy zwrócić uwagę, że dla części drugorzędowych punktów końcowych nie podano wartości wynikowych. Podano jedynie wartość p, co uniemożliwia porównanie zmiany wartości parametru. Dodatkowo, pomimo wartości p świadczącej o istotności statystycznej wyniku wnioskodawca nie uznał ich za istotne statystycznie, nie podając powodu takiego postępowania.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy:

Ze względu na fakt, że do AKL włączono tylko jedno badanie RCT, nie zidentyfikowano dodatkowych ograniczeń analizy oprócz ograniczeń wskazanych jako ograniczenia jakości badań.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

Na podstawie PSUR dostarczonego przez wnioskodawcę, Analitycy Agencji odnaleźli jedną publikację (Paes 2013) odnoszącą się do skuteczności praktycznej paliwizumabu. Badanie to zostało omówione w rozdziale 4.3.1.2. Należy jednak zauważyć, że wnioskodawca nie powołał się w analizie na powyższy rejestr ani nie przedstawił innych dowodów na skuteczność praktyczną wnioskowanego leku. Ponadto badanie Feltes 2003 zostało ocenione jedynie według skali Jadada. Zgodnie z wytycznymi HTA znajdującymi się na stronie internetowej AOTMiT badanie powinno zostać ocenione zgodnie z procedurą oceny ryzyka błędu systematycznego opisaną w Cochrane Handbook. Wcześniejsze uwagi znajdują się w rozdziale 3.3.1.5 załączonej AWA z 2015.

Dodatkowo, w odniesieniu do punktu 2.5. nowych Wytycznych HTA, w przypadku raportowania złożonych punktów końcowych niezbędne jest podanie nie tylko wyników dla złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej. W badaniu Feltes 2003 raportowano złożony pierwszorzędowy punkt końcowy obejmujący hospitalizacje z powodu pierwotnego zakażenia RSV oraz hospitalizacje z powodu szpitalnego zakażenia RSV. Wnioskodawca przedstawił wyniki dla ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji oraz ryzyka ciężkich powikłań szpitalnego zakażenia RSV wymagających hospitalizacji. Nie jest jednak jednoznaczne czy sformułowanie „ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji” odnosi się do wyniku dla obydwu składowych złożonego punktu końcowego, czy wyłącznie do komponenty „punkt końcowy obejmujący hospitalizacje z powodu pierwotnego zakażenia”.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

Poniżej przedstawiono wyniki badania Feltes 2003. Wyniki pogrubione były istotne statystycznie.

- Pierwszorzędowy punkt końcowy – ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji (paliwizumab vs. brak profilaktyki):
 - ogółem [**RR=0,55 (95%CI: 0,37; 0,82) p=0,003; NNT=23 (14, 66)**],
 - u pacjentów cierpiących na siniczne CHD [RR=0,71 (95%CI: 0,40; 1,26) p=0,285]
 - u pacjentów cierpiących na niesiniczne CHD [**RR=0,42 (95%CI: 0,24; 0,76) p=0,003; NNT=15(9; 42)**]
 - u pacjentów ≤6 m.ż. [**RR=0,49 (95%CI: 0,30; 0,80), NNT=17 (10; 48)**];
 - u pacjentów >6 m.ż. [RR=0,70 (95%CI: 0,34; 1,44)];
 - ryzyko przedłużonej hospitalizacji (≥14 dni) ze względu na ciężkie powikłania [**RR=0,32 (95%CI: 0,12; 0,86); NNT=60 (33, 323)**]
 - ryzyko wystąpienia ciężkich powikłań szpitalnego zakażenia RSV wymagającego hospitalizacji [RR=0,34 (95%CI: 0,09; 1,24)]
- Drugorzędowe punkty końcowe:
 - średni czas trwania hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV w dniach [MD=-2,5 (95%CI:-0,06; 0,02)]
 - łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, w tym:
 - łączna liczba dni ogółem [MD=nd, **p=0,003**]^{*}
 - łączna liczba hospitalizacji na 100 dzieci [MD=nd, **p=0,003**]^{*}
 - łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu, w tym:
 - liczba dni ogółem [MD=nd, **p=0,014**]^{*}
 - liczba dni na 100 dzieci [MD=nd, **p=0,014**]^{*}
 - ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających przyjęcia na OIOM [RR=0,55 (95%CI:0,28;0,7), p=0,094]
 - łączna liczba dni spędzonych na OIOM z powodu zakażenia RSV, w tym:
 - łączna liczba dni ogółem [MD=nd, p=0,08]^{*}
 - łączna liczba dni na 100 osób [MD=nd, p=0,08]^{*}
 - ryzyko ciężkich powikłań RSV wymagających wentylacji mechanicznej [RR=0,58 (95%CI:0,24; 1,37)]
 - liczba dni zakażenia RSV, w których wymagana była mechaniczna wentylacja, w tym:
 - liczba dni ogółem [MD=nd, p=0,224]^{*}
 - liczba dni na 100 dzieci [MD=nd, p=0,224]^{*}
 - hospitalizacje, w tym
 - ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę [**RR=0,88 (95%CI: 0,80; 0,97)**]
 - ryzyko hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych [RR=0,91 (95%CI: 0,82; 1,01)]

* Wartość p obliczona testem par Wilcoxon

- o częstość przeprowadzenia operacji serca lub interwencyjnego cewnikowania serca, w tym,
 - brak interwencji chirurgicznej [RR=1,04 (95%CI: 0,96; 1,13)]
 - interwencje wykonane zgodnie z planem [RR=0,89 (95%CI: 0,75; 1,07)]
 - interwencje wykonane wcześniej niż zaplanowano [RR=1,01 (95% CI: 0,64; 1,61)]
 - pilna interwencja [RR=0,13 (95%CI: 0,60; 2,11)].*

Wyniki otrzymane w badaniu pokazują, że paliwizumab w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV, które wymagają hospitalizacji (ogółem, w podgrupie pacjentów chorujących na niesinicze CHD oraz w populacji ≤ 6 miesiąca życia). Nie przedstawiono wyników dla pierwszorzędnego punktu końcowego w podgrupach wiekowych 6 – 12 m.ż. oraz 12 – 24 m.ż.

Dodatkowo znamienne statystycznie było zmniejszenie ryzyka przedłużonej (≥ 14 dni) hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV oraz zmniejszenie ryzyka hospitalizacji niezależnie od przyczyny w grupie paliwizumabu w stosunku do grupy placebo. Inne wymienione w badaniu punkty końcowe nie osiągnęły istotności statystycznej.

Dokładne omówienie przedstawionych wyników znajduje się w raporcie dot. produktu leczniczego Synagis z 2015 roku (załącznik 5).

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Zdarzenia niepożądane

Wyniki analiz bezpieczeństwa przedstawione w badaniu Feltes 2003 wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą stosującą paliwizumab a grupą przyjmującą placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. 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 w grupie paliwizumabu w stosunku do grupy placebo raportowano:

- ciężkie zdarzenia niepożądane [RR: 0,88; (95% CI: 0,80; 0,96), p=0,005];
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w podgrupie pacjentów z niesiniczymi CHD [RR: 0,86; (95% CI: 0,74; 0,99), p=0,041].

Spośród szczegółowych zdarzeń niepożądanych, profilaktyka paliwizumabem w porównaniu z placebo wiązała się z istotnie statystycznie:

- większym ryzykiem wystąpienia infekcji ogółem [RR: 1,92; (95% CI: 1,11; 3,31), p=0,03],
- mniejszym ryzykiem wystąpienia infekcji wirusem RS [RR: 0,68 (95% CI: 0,50; 0,94), p=0,04].

Zgony

W badaniu Feltes 2003 zaobserwowano 21 zgonów w grupie paliwizumabu i 27 w grupie placebo, różnica nie była istotna statystycznie [obliczenia analityków Agencji: RR=0,79, (95% CI: 0,45; 1,38)].

Poszerzona analiza bezpieczeństwa

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa wnioskodawca przedstawił dwie prace:

- 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.

* Wartość p obliczona testem par Wilcozona

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.

W badaniu wykazano istotnie statystycznie mniej ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem (PSAE) w ramieniu paliwizumabu niż w historycznej próbie kontrolnej dzieci nieobjętych profilaktyką [RR: 0,87; (95% CI: 0,76; 0,99); NNT=22 (12; 208)]. Spośród ocenianych PSAE (ciężka infekcja, ciężka arytmia i/lub zgon) istotne statystycznie różnice na korzyść paliwizumabu odnotowano jedynie dla:

- ciężkich infekcji (RR: 0,85; (95% CI: 0,75; 0,98), NNT=22 (12; 133)).

W przypadku infekcyjnych zdarzeń niepożądanych, występujących z częstotliwością co najmniej 1%, w grupie dzieci stosujących profilaktykę paliwizumabem istotnie statystycznie rzadziej raportowano:

- zapalenie oskrzeli [RR: 0,50; (95% CI: 0,29; 0,86); NNT=22 (12; 208)],
- odoskrzelowe zapalenie płuc [RR: 0,05; (95% CI: 0,01; 0,34); NNT=49 (34; 87)],
- zakażenie pointerwencyjne [RR: 0,21; (95% CI: 0,06; 0,74); NNT=92 (54; 341)]
- zapalenie oskrzelików związanych z wirusem RS [RR: 0,29; (95% CI: 0,11; 0,79); NNT=85 (48; 352)].

W badaniu Feltes 2011 oceniano bezpieczeństwo i tolerancję stosowania motawizumabu w porównaniu do paliwizumabu u dzieci ≤24 m.ż. w dniu randomizacji z istotną hemodynamicznie, nieoperowaną siniczą lub niesiniczą CHD. Występowanie ≥1 działania niepożądanego raportowano u 92,5% pacjentów w grupie paliwizumabu, z czego 8,8% uznano za działania niepożądane związane z leczeniem. W grupie motawizumabu ≥1 działania niepożądanego stwierdzono u 93% pacjentów, a 8,3% opisano jako związane z leczeniem. W ramieniu paliwizumabu odsetek ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosił 49,7%, ale tylko 1% określono jako związane z leczeniem. W ramieniu motawizumabu wartości te wynosiły odpowiednio 47,2% i 0,8%. Spośród ocenianych AE, odpowiednio dla paliwizumabu i motawizumabu, najczęściej raportowano:

- gorączkę (29,2% vs 29,8)
- zakażenia górnych dróg oddechowych (28,1% vs 27,3%)
- epizody skórne (7,2% vs 10,2%).

Porównanie profilu bezpieczeństwa postaci płynnej i liofilizowanej paliwizumabu

Produkt leczniczy Synagis oceniany w Agencji w tym samym wskazaniu w 2015 roku dotyczył innej postaci leku (proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań – postać liofilizowana), niż w aktualnym wniosku (roztwór do wstrzykiwań – postać płynna). Nie odnaleziono badań oceniających bezpieczeństwo stosowania postaci płynnej paliwizumabu w populacji dzieci z istotnymi hemodynamicznie CHD. Z tego względu w analizie wnioskodawca uwzględnił randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie IV fazy (Makari 2014), ukierunkowane na porównanie bezpieczeństwa paliwizumabu w postaci liofilizowanej i płynnej w innej populacji, tj. u dzieci przedwcześnie urodzonych oraz u dzieci z przewlekłą chorobą płuc związaną z wcześniactwem.

Ciężkie zdarzenia niepożądanych w grupach stosujących paliwizumab w postaci liofilizowanej i płynnej wystąpiły odpowiednio u 5,9% i 8,5% badanych - różnica między grupami nie była istotna statystycznie [RR=0,70 (0,34; 1,41)]. Do najczęściej występujących SAE (raportowanych u co najmniej 1% w jednej z badanych grup) należały: infekcje wirusowe, niewydolność oddechowa, zapalenie oskrzeli oraz zapalenie żołądka i jelit, przy czym w żadnym przypadku nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic między grupami.

4.3. Informacje na podstawie innych źródeł

4.3.1.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W ramach wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji nie odnaleziono żadnych dodatkowych badań odnośnie skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu.

4.3.1.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

Informacje zawarte w ChPL produktu leczniczego Synagis

Działania niepożądane występujące bardzo często ($\geq 1/10$): gorączka, wysypka

Działania niepożądane występujące często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$): bezdech, odczyn w miejscu podania

W ChPL przedstawiono ocenę ciężkich działań niepożądanych raportowanych po wprowadzeniu leku na rynek, obserwowanych w latach 1998 – 2002. Otrzymano 1291 zgłoszeń o ciężkich działaniach niepożądanych, gdy paliwizumab podawano zgodnie z zaleceniami w trakcie jednego sezonu.

Po podaniu 6 bądź kolejnej dawki (zgodnie z ChPL zalecane jest 5 dawek leku) działania niepożądane zaobserwowano w 22 przypadkach (15 po szóstej dawce, 6 po siódmej oraz 1 po ósmej dawce). Działania te były o podobnym charakterze i częstotliwości jak w przypadku pierwszych pięciu dawek.

Informacje zawarte na stronach URPL, EMA i FDA

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.

Nie zidentyfikowano dodatkowych informacji dotyczących bezpieczeństwa stosowania wnioskowanej technologii na stronach URPL i FDA.

Według informacji zamieszczonych na stronie EMA, najczęstszymi działaniami niepożądanymi paliwizumabu (występującymi u 1 do 10 pacjentów na 100) są gorączka i wysypka.

WHO

Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych występujących po zastosowaniu paliwizumabu z podziałem na typy przedstawione poniżej:

Tabela 12 Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu paliwizumabu

Działanie niepożądane	Całkowita liczba działań niepożądanych danego typu
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4 248
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 651
Zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania	2 260
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	921
Nieprawidłowe wyniki badań	745
Zaburzenia układu nerwowego	592
Zaburzenia serca	555
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	458
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	389
Zaburzenia psychiczne	334
Zaburzenia naczyniowe	199
Procedury chirurgiczne i medyczne	185
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	183
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	123
Wady wrodzone, rodzinna i zaburzenia genetyczne	125
Zaburzenia widzenia	89
Zaburzenia układu immunologicznego	83
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	73
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	56
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	47

Działanie niepożądane	Całkowita liczba działań niepożądanych danego typu
Choroby ucha i błędnika	30
Zaburzenia w czasie ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	27
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	16
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	13
Funkcjonowanie społeczne	12
Zaburzenia endokrynologiczne	10
Problemy wynikające z jakości produktu	6

PSUR

W ramach uzupełnienia analiz względem wymagań minimalnych wnioskodawca przedstawił okresowy rejestr działań niepożądanych [ang. *Periodic Safety Update Report (PSUR)*], podsumowujący dane za okres 19.06.2011-18.06.2016.

Przeprowadzono badania porównujące liofilizowany paliwizumab z placebo:

- Badanie MI-CP018 (raport zakończenia badania datowany na 1997 r.) – w populacji wcześniaków ≤ 6 miesiąca życia i dzieci ≤ 24 miesiąca życia z dysplazją oskrzelowo-płucną; randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III.
- Badanie MI-CP048 (raport zakończenia badania datowany na 2002 r.) – dzieci ≤ 24 miesiąca życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca; randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy III.

Badania wykazały, że częstość i rodzaj występujących zdarzeń niepożądanych i ciężkich zdarzeń niepożądanych były podobne pomiędzy grupami przyjmującymi paliwizumab i placebo. W populacji otrzymującej paliwizumab wiele występujących zdarzeń niepożądanych uznano za związane z podstawowym schorzeniem lub chorobami towarzyszącymi.

W żadnym z powyższych badań nie odnotowano przypadków zgonu z powodu zastosowania paliwizumabu lub infekcji RSV.

Stan zapalny w miejscu wstrzyknięcia, wysypka i gorączka częściej występowały w grupie paliwizumabu niż placebo, ale różnica między grupami nie była istotna statystycznie.

Należy zauważyć, że jedyne wymienione w PSUR badanie we wskazaniu będącym przedmiotem analizy, tj. MI-CP048, zostało opublikowane (Feldes 2003), a jego wyniki ujęto w analizie. W związku z czym PSUR nie dostarcza nowych danych na temat bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV w analizowanym wskazaniu.

Postmarketingowe raporty zdarzeń niepożądanych obejmowały trombocytopenię, drgawki, pokrzywkę i wstrząs anafilaktyczny. W PSUR zaznaczono, że ze względu na dobrowolność raportowania zdarzeń niepożądanych, nie zawsze da się określić ich rzeczywistą częstość i związek z podawaniem paliwizumabu.

W raporcie opisano także badania dotyczące bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu w populacjach innych niż wnioskowana:

- wieloośrodkowe, niezaślepienie badanie bez grupy kontrolnej, M12-420 przeprowadzone w Japonii na populacji dzieci z niedoborem odporności ≤ 24 miesiąca życia, którym podawano paliwizumab w celu profilaktyki ciężkich zakażeń RSV. Z 28 pacjentów u 27 (96,4%) wystąpiło co najmniej jedno zdarzenie niepożądane, a u 7 (25,0%) co najmniej jedno ciężkie zdarzenie niepożądane. W badaniu nie wystąpił żaden zgon, ani zdarzenie niepożądane związane z działaniem leku, dlatego został on przez badaczy uznany za bezpieczny i dobrze tolerowany.
- postmarketinowe badanie kohortowe A11-632 wykorzystujące duńskie i szwedzkie rejestry do oceny długoterminowego występowania chorób autoimmunologicznych i alergii u dzieci, u których stosowano paliwizumab, w którym obserwowano nieco większe ryzyko wystąpienia astmy u wcześniaków, które otrzymywały paliwizumab. Badacze uznali jednak, że ze względu na czynniki zakłócające, tę obserwację należy traktować z rozwagą.

W PSUR opisano także stworzony postmarketingowo kanadyjski rejestr CARESS obejmujący lata 2005-2012. Rejestr obejmował ilość hospitalizacji z powodu infekcji dróg oddechowych wywołanych wirusem RSV u dzieci, które spełniały warunki do profilaktycznego podania paliwizumabu, i które w sezonie zakażeń otrzymały przynajmniej jedną dawkę tego leku (badanie Paes 2013). Populacją jaką obejmował rejestr były wszystkie

wskazania do profilaktycznego podania paliwizumabu, w tym dzieci z hemodynamicznie istotnymi wrodzonymi wadami serca. W całej populacji, wynoszącej 13310 dzieci, odsetek hospitalizacji z powodu objawów ze stron górnych dróg oddechowych wyniósł 6,6%, a z powodu infekcji dróg oddechowych wywołanych RSV – 1,55%. Subpopulacja hospitalizowanych dzieci z CHD stanowiła 16,7% wszystkich hospitalizacji (146 dzieci). W subpopulacji dzieci z CHD istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów był hospitalizowanych z powodu infekcji dróg oddechowych, niż odsetek pacjentów niehospitalizowanych ($p < 0,0005$).

4.4. Komentarz Agencji

Produkt leczniczy Synagis oceniany był w Agencji w tym samym wskazaniu w 2015 roku, przy czym wniosek dotyczył preparatu w postaci liofilizowanej. We włączonym do poszerzonej analizy bezpieczeństwa badaniu Makari 2014 nie wykazano istotnych statystycznie różnic w bezpieczeństwie postaci liofilizowanej i płynnej leku Synagis. W badaniu Feltes 2003 stosowano paliwizumab w postaci liofilizowanej. Aktualny wniosek dotyczy paliwizumabu w postaci płynnej. Nie odnaleziono badań oceniających bezpieczeństwo stosowania postaci płynnej paliwizumabu we wnioskowanej populacji.

Dołączona do aktualnie ocenianego wniosku analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera nowych dowodów na skuteczność wnioskowanej technologii. Wnioskodawca do AKL włączył jedno badanie, w którym przedstawione były wyniki skuteczności klinicznej paliwizumabu w porównaniu do placebo (Feltes 2003). W badaniu wykazano istotną statystycznie korzyść z zastosowania paliwizumabu w zakresie istotnych klinicznie punktów końcowych, tj. ryzyka ciężkich powikłań zakażeń RSV, wymagających hospitalizacji (ogółem, w podgrupie pacjentów z niesiniczym CHD oraz w podgrupie pacjentów poniżej 6 m.ż.), ryzyka przedłużonej hospitalizacji (≥ 14 dni) spowodowanych ciężkimi zakażeniami RSV oraz ryzyka hospitalizacji bez względu na przyczynę. Jednocześnie nie badano wpływu paliwizumabu na przeżycie pacjentów z hemodynamicznie istotnymi wadami serca.

Ocena skuteczności leku paliwizumab została przeprowadzona na grupie dzieci poniżej drugiego roku życia. Ze względu na średni wiek operowanych dzieci z istotnymi hemodynamicznie wrodzonymi wadami serca w Polsce, tj. 5 miesięcy i 6 dni, oraz zapisy programu lekowego (rozpoczęcie terapii przed 12 m.ż.) za populację odpowiadającą praktyce klinicznej w Polsce można uznać dzieci poniżej 12 miesiąca życia. W badaniu Feltes 2003 dokonano analizy w podgrupach wiekowych tylko dla pierwszorzędnego punktu końcowego (ryzyko ciężkich powikłań wirusem RS wymagających hospitalizacji). Jedynie w populacji ≤ 6 m.ż. ryzyko ciężkich powikłań wirusem RS wymagających hospitalizacji było istotnie statystycznie niższe w porównaniu do placebo. Dla pozostałych grup ryzyko to nie wykazywało znamion istotności statystycznej. W związku z tym należy założyć, że paliwizumab największą skuteczność wykazywać będzie u dzieci poniżej 6 miesiąca życia, u których wykryto niesinicze wady serca, aczkolwiek wyniki były istotne statystycznie także w populacji ogólnej.

W ramach analizy bezpieczeństwa w badaniu Feltes 2003 wykazano istotną statystycznie redukcję ciężkich zdarzeń niepożądanych ogółem w grupie badanej względem grupy kontrolnej, a także w podgrupie pacjentów z niesiniczymi CHD. W grupie stosującej paliwizumab istotnie statystycznie spadało ryzyko wystąpienia infekcji RSV, natomiast znamienne wyższe było ryzyko infekcji ogółem. W pozostałych badanych punktach końcowych nie wykazano istotnych statystycznie różnic.

Ze względu na wątpliwości dotyczące profilu bezpieczeństwa wyrażone w Rekomendacji Prezesa Agencji z 2015 roku do wnioskodawcy została wystosowana prośba o udostępnienie zgromadzonych przez firmę AbbVie danych dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego Synagis. Analiza PSUR nie wyjaśniła zastrzeżeń stwierdzonych w rekomendacji Prezesa Agencji z 2015 roku, odnośnie profilu bezpieczeństwa wskazanego preparatu, gdyż nie można wykluczyć, że jego stosowanie przyczynia się do zwiększenia liczby infekcji spowodowanej innymi czynnikami patogennymi. W badaniach porównujących paliwizumab z placebo, różnica częstości występowania działań niepożądanych ogółem była nieistotna statystycznie. Nie odnotowano przypadków zgonu po podaniu leku, ani w wyniku infekcji RSV. Postmarketingowe raporty zdarzeń niepożądanych obejmowały trombocytopenię, drgawki, pokrzywkę i wstrząs anafilaktyczny.

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa omówione badanie Feltes 2011, porównujące bezpieczeństwo i tolerancję stosowania motawizumabu i paliwizumabu u dzieci ≤ 24 m.ż. w dniu randomizacji z istotną hemodynamicznie, nieoperowaną siniczą lub niesiniczą CHD. Na uwagę zasługuje fakt, że motawizumab nie uzyskał od FDA zgody na dopuszczenie do obrotu, a wytwórca zaprzestał badań nad tym preparatem. Jak wykazało badanie częstość występowania działań niepożądanych ogółem, działań niepożądanych związanych z leczeniem oraz ciężkich działań niepożądanych była podobna dla obu leków.

Według wytycznych opublikowanych przez Prescrire (Prescrire 2004) preparaty, które zostają opracowane by zapobiegać infekcji wirusem RS powinny mieć namacalny efekt kliniczny, redukować śmiertelność, zmniejszać ryzyko hospitalizacji oraz zmniejszać ryzyko agresywnej terapii pacjentów, np. ryzyko intubacji czy wentylacji

mechanicznej. Zgodnie z przytoczonymi przez wnioskodawcę badaniami, zarówno dotyczącym skuteczności jak i bezpieczeństwa, wnioskowana technologia spełnia tylko niektóre z tych kryteriów.

Zgodnie z nowymi Wytycznymi HTA 2016 należy wskazać za pomocą jakich procedur zgodnie z kodami ICD-9-CM można monitorować najważniejsze działania niepożądane paliwizumabu. Wnioskodawca w analizie bezpieczeństwa nie opisał działań niepożądanych za pomocą kodów ICD-10 i nie wskazał sposobów ich monitorowania.

Badanie Feltes 2003 zostało ocenione jedynie w skali Jadada. Jednak ocena narzędziem Cochrane Collaboration dla badań RCT zalecanym przez obowiązujące, nowe Wytyczne HTA, przeprowadzona przez analityków Agencji wykazała wysoką jakość tego badania.

W AKL wnioskodawca uwzględnił 8 przeglądów systematycznych, z czego 2, które nie zostały uwzględnione w AWA dla leku Synagis z 2015 roku. We wszystkich przeglądach systematycznych załączonych przez wnioskodawcę paliwizumab zmniejszyła ryzyko hospitalizacji spowodowanej zakażeniem wirusem RS. Wyniki przeglądów Homaira 2014 oraz Wegzyn 2014 są podobne do wyników wcześniejszych opracowań. Zgodne są również z wynikami badania Feltes 2003, jednakże należy zwrócić uwagę, że populacja dzieci w przeglądach systematycznych była dużo szersza. Nie określono również, czy wrodzone wady serca, które kwalifikowały do włączenia do badania były istotne hemodynamicznie.

Obecnie trwa badanie NCT02968173 III fazy dotyczące oszacowania bezpieczeństwa i efektywności paliwizumabu u dzieci z grupy podwyższonego ryzyka ciężkich zakażenia wirusem RS w Federacji Rosyjskiej i Republice Białorusi. Badanie to dotyczy jednak innej populacji niż wnioskowana, tj. prewencji hospitalizacji z powodu RSV dzieci, które urodziły się wcześniej niż w 35 tygodniu ciąży i miały 6 bądź mniej miesięcy w momencie kwalifikacji do badania bądź w wieku 24 miesięcy lub mniej, ale ze zdiagnozowaną chroniczną chorobą płuc wynikającą z wcześniactwa i wymagającą pomocy medycznej w ciągu pół roku przed przystąpieniem do badania oraz dzieci w wieku 24 miesięcy bądź mniej z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.

Dodatkowo analitycy Agencji odnaleźli publikację na podstawie amerykańskiego prospektywnego, obserwacyjnego rejestru obejmującego dzieci, otrzymały przynajmniej jedną dawkę paliwizumabu w czasie sezonu zakażeń RSV. Rejestr obejmował dane za lata 2000-2004. Częstość hospitalizacji w wyniku zakażeń wirusem RSV była podobna do częstości w rejestrze kanadyjskim i wynosiła 1,3%.

5. Ocena analizy ekonomicznej

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

5.1. Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.1.1. Opis i struktura modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Ocena opłacalności paliwizumabu (Synagis) stosowanego w ramach programu lekowego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (*respiratory syncytial virus*, RSV) w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię medyczną tj. paliwizumab w dawce 15 mg/kg m.c., podawany we wstrzyknięciu domięśniowym raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV (od października do kwietnia, maksymalnie 5 dawek) porównywano z brakiem profilaktyki zakażeń RSV.

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) i perspektywę wspólną (NFZ+pacjenta).

Horyzont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy (100 lat).

Dyskontowanie

Koszty 5%, efekty zdrowotne 3,5%.

Model

Skonstruowano model w postaci drzewa decyzyjnego. Długość cyklu w modelu ustalono na 6 miesięcy.

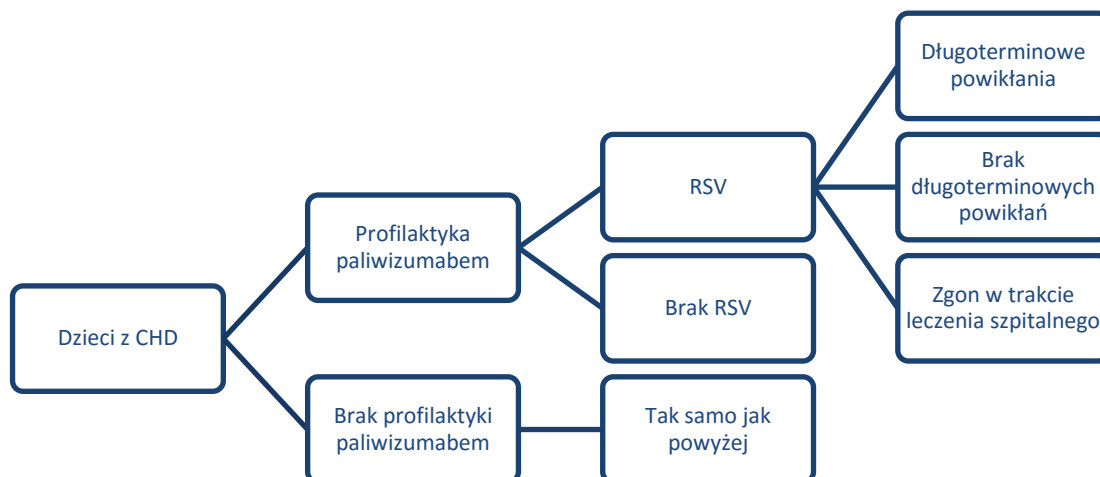
Modelowanie rozpoczyna się w momencie rozpoczęcia sezonu wirusem RS. Przyjęto, że w czasie trwania sezonu u pacjentów mogą wystąpić ciężkie powikłania RSV wymagające hospitalizacji. W przypadku wystąpienia wspomnianych powikłań pacjenci narażeni są na ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji, a u pacjentów,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

- pacjenci poddawani są profilaktyce RSV w jednym sezonie zakażeń RSV,
- nie uwzględniono możliwości zakażenia RSV w kolejnych sezonach zakażeń,
- ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające hospitalizacji mogą wystąpić maksymalnie jednorazowo w czasie trwania sezonu RSV.

Struktura i założenia ocenianego modelu ekonomicznego nie uległa zmianie w stosunku do modelu ocenianego w Agencji w 2015 roku (AWA dla leku Synagis 2015). Schemat modelu przedstawiono poniżej.

Rysunek 1. Struktura modelu wnioskodawcy



5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Dane wejściowe do modelu zaktualizowano przede wszystkim w zakresie nowego instrumentu dzielenia ryzyka. Jeżeli nie zaznaczono inaczej, dane wejściowe do modelu są takie same jak w AWA z 2015 roku, stanowiącej załącznik do niniejszej analizy. Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje na temat danych wejściowych do modelu.

Skuteczność kliniczna

W modelu uwzględniono częstość występowania powikłań RSV wymagających hospitalizacji w przypadku braku stosowania profilaktyki (9,7% przypadków) oraz iloraz szans (0,52) dla częstości występowania powikłań RSV wymagających hospitalizacji dla paliwizumabu względem braku profilaktyki. Założono, że w przypadku części powikłań RSV wymagających hospitalizacji (38%) konieczne jest przyjęcie pacjenta na oddział intensywnej terapii. Długość pobytu na oddziale intensywnej terapii wynosi 15 dni. Powyższe dane przyjęto na podstawie badania Feltes 2003 uwzględnionego w AKL.

W modelu uwzględniono śmiertelność:

- o 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,
- o w trakcie hospitalizacji związanej z występowaniem zakażenia RSV – na podstawie publikacji Chu 2015 oraz przeglądów Welliver 2010 i Szabo 2013 (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),
- o dla pacjentów w wieku 1-16 lat, wyznaczoną na podstawie danych dla populacji osób z CHD (dane z badania Wren 2001),
- o odpowiadającą śmiertelności w populacji ogólnej Polski dla pacjentów w wieku 16 lat i powyżej (dane GUS).

Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty paliwizumabu (z uwzględnieniem wnioskowanej ceny leku, dawkowania 15 mg/kg m.c. – zgodnie z zaleceniami rejestracyjnymi, masy ciała pacjentów w chwili rozpoczęcia profilaktyki RSV i przyrostów masy ciała w kolejnych miesiącach – odpowiednio 3,5 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),
- koszty podania produktu leczniczego,
- koszty hospitalizacji pacjentów na oddziale ogólnym (JGP P04 – choroby dolnych dróg oddechowych) i na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii (za osobodzień) ustalono zgodnie z aktualnie obowiązującą wyceną NFZ dla odpowiednich świadczeń,

- koszty długoterminowych powikłań RSV – wyłącznie w ramach analizy wrażliwości,

Użyteczności stanów zdrowia

Uwzględniono użyteczność stanu zdrowia pacjentów zróżnicowaną w zależności od wystąpienia/niewystąpienia ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji (odpowiednio 0,88 i 0,95 na podstawie publikacji Greenough 2004) 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.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Ze względu na uwzględnione w analizie podstawowej dane kosztowe perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) jest tożsama z perspektywą NFZ. W związku z powyższym w analizie przedstawiono wyłącznie wyniki z perspektywy NFZ.

Tabela 13. Wyniki analizy podstawowej

Parametr		Paliwizumab	Brak profilaktyki RSV
Koszt leczenia [zł]	Bez RSS	■	■
	Z RSS	■	
Koszt inkrementalny [zł]	Bez RSS		■
	Z RSS		■
Efekt [QALY]		■	■
Efekt inkrementalny [QALY]			■
ICUR [zł/QALY]	Bez RSS		168 496
	Z RSS		162 855

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie paliwizumabu w miejsce braku profilaktyki jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania paliwizumab vs brak profilaktyki wyniósł 168 tys. zł/QALY w wariancie bez RSS i 163 tys. zł/QALY w wariancie z RSS. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji (aktualnie 130 002 zł).

5.2.2. Wyniki analizy progowej

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu[†], o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 1 611,54 zł za Synagis 50 mg i 3 223,09 zł za 100 mg. Cena ta dotyczy zarówno wariantu z RSS i bez RSS. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z przedstawieniem wyników badania RCT dowodzącego wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono jednokierunkową oraz probabilistyczną analizę wrażliwości. W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wartości skrajne dla następujących parametrów:

- Stopy dyskontowe,

[†] 130 002 zł/QALY

- Liczba dawek paliwizumabu,
- Waga początkowa pacjentów,
- Długość hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej,
- Odsetek hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej,
- Długotrwałe powikłania zakażenia wirusem RSV (astma),
- Okres wpływu infekcji RSV na użyteczności stanu zdrowia,
- Użyteczności stanów zdrowia.

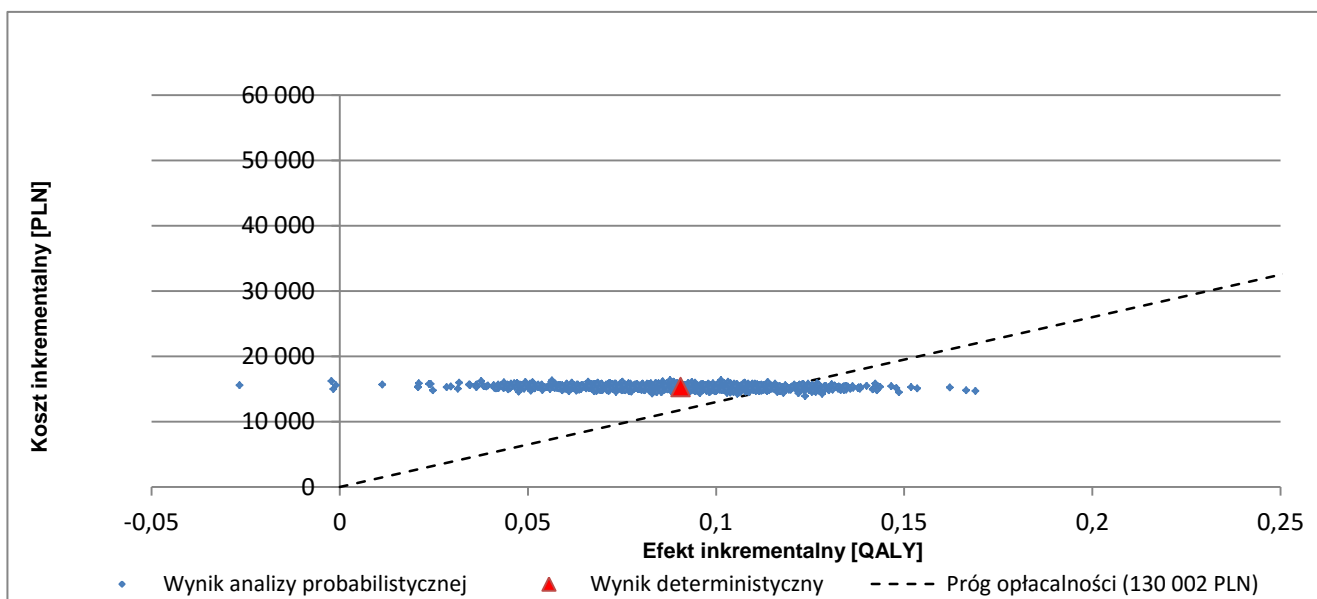
Największy wzrost wskaźnika ICUR, zarówno w wariancie z i bez RSS, dotyczył scenariusza, w którym przyjęto alternatywne użyteczności stanów zdrowia (0,93 w obu ramionach analizy). Wzrost ten wynosił 163% scenariusza podstawowego. Drugi parametr zwiększający ICUR o 159% to waga początkowa pacjentów przyjęta na podstawie badania Feltes 2003 (6,05 kg).

Należy zwrócić uwagę, że w ramach analizy wrażliwości nie uwzględniono kosztu utraty leku i użyciu niewykorzystanych szczepionek. Wnioskodawca w uzupełnieniu analiz względem wymagań minimalnych wyjaśnił, że koszt użycia leku jest kosztem świadczeniodawcy, a analiza ekonomiczna nie uwzględnia perspektywy świadczeniodawcy. W opinii analityków Agencji fakt niewykorzystania części szczepionek może spowodować większe koszty leku również dla płatnika (ze względu na różnice w raportowaniu świadczeniodawców), w związku z czym parametr ten należało uwzględnić co najmniej w analizie wrażliwości.

Wykonano dodatkowo probabilistyczną analizę wrażliwości (PSA). Wykonano 1 000 symulacji, w ramach których obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR). Szczegółowe założenia przeprowadzonej PSA są takie same jak w ocenie dla leku Synagis przeprowadzonej w Agencji w 2015 roku, stanowiącej załącznik do niniejszego raportu.

Wyniki analizy probabilistycznej wskazują, iż biorąc pod uwagę wysokość progu opłacalności wynoszącą 130 002 zł prawdopodobieństwo, że wnioskowana technologia będzie opłacalna wynosi 19% w wariancie z RSS i 15% w wariancie bez RSS. Szczegółowe wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości zaprezentowano na wykresie poniżej. Warto zwrócić uwagę, że niewielka część wyników znajduje się w drugiej ćwiartce wykresu. Oznaczają one, że wnioskowana technologia jest droższa od komparatora i jednocześnie mniej skuteczna (zdominowana). Na uwagę zasługuje również fakt, że wyniki PSA układają się wyraźnie poziomo na wykresie, co oznacza, że największą zmienność wyników obserwowano dla oceny efektów terapii (skrajnie od nieefektywnej terapii do efektywnej), a znikomą dla kosztów.

Rysunek 2. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości - wariant z RSS



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 14. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	-
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	-
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	-
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	-
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT przyjęto perspektywę NFZ i wspólną (NFZ+pacjent), która ze względu na uwzględnione kategorie kosztowe tożsama jest z perspektywą NFZ.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	-
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Przyjęto horyzont dożywni (100 lat)
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	-
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Przeprowadzono przegląd systematyczny w bazie medycznej Medline. Ostatecznie uwzględniono użyteczności na podstawie publikacji Greenough 2004 włączonej do przeglądu na podstawie analizy referencji.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Uwzględniono użyteczności stanu zdrowia na podstawie Greenough 2004 mierzone za pomocą kwestionariusza HUI2. Podejście takie zastosowano w większości odnalezionych w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych. Jest ono zgodne z wytycznymi AOTMiT. Brakuje jednak uzasadnienia przyjęcia użyteczności stanu zdrowia 1 po upływie 16 lat.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową i probabilistyczną analizę wrażliwości.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

W ramach analizy kosztów-użyteczności przeprowadzono porównanie profilaktyki zakażeń RSV za pomocą paliwizumabu z brakiem profilaktyki. Przyjęcie takiego komparatora jest zgodne z wytycznymi klinicznymi i opiniami ekspertów.

Dołączony do przedłożonych wraz z wnioskiem analiz model był przedmiotem oceny Agencji w 2015 roku. Ograniczenia analizy wskazane w AWA dla leku Synagis 2015 w rozdz. 4.2 mają zastosowanie do aktualnie ocenianego modelu. Ograniczenia te dotyczą przede wszystkim możliwości przeszacowania efektów zdrowotnych ze względu na przyjęcie użyteczności wynoszącej 1 dla pacjentów powyżej 16 roku życia oraz braku uwzględnienia kosztów wynikających z utraty niewykorzystanego produktu leczniczego (tzw. *wastage*). Jednocześnie struktura modelu nie umożliwia przeprowadzenia w prosty sposób kalkulacji i oszacowań po modyfikacji wartości użyteczności stanu zdrowia powyżej 16 roku życia.

Ponadto, należy zauważyć, że w modelu przyjęto założenie, zgodnie z którym pacjenci poddawani są profilaktyce RSV w jednym sezonie zakażeń RSV. Jednocześnie przyjęto możliwość zakażenia wirusem RSV

tylko w jednym sezonie zakażeń, co może powodować przeszacowanie wyników zdrowotnych. Szczegółowe uwagi dotyczące dawkowania opisano w uwagach do treści programu lekowego w rozdziale 8 AWA.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W modelu przyjęto dane wejściowe takie same, jak w modelu poddanym ocenie Agencji w 2015 roku, za wyjątkiem średniej początkowej masy pacjentów (3,50 kg vs 3,47 kg w 2015 roku) oraz ryzyka zgonu podczas hospitalizacji (5,09% vs 5,35% w 2015 roku). Ryzyko zgonu podczas hospitalizacji obliczone zostało jako średnia ważona wielkością próby z poszczególnych badań uwzględnionych w ramach włączonych do analizy przeglądów systematycznych. Zarówno w analizie z 2016 i 2015 roku uwzględniono dane z przeglądu Szabo 2013. Ponadto, w obecnie ocenianej analizie uwzględniono dane z przeglądu systematycznego Welliver 2010 i publikacji Chu 2016.

Zgodnie w przyjętymi założeniami śmierć pacjenta następuje podczas pobytu na oddziale intensywnej terapii i powoduje w konsekwencji skrócenie czasu pobytu na tym oddziale o połowę. W związku z powyższym przyjęcie niższego odsetka śmiertelności podczas hospitalizacji związanej z powikłaniami RSV generuje wyższe koszty hospitalizacji. Jest to zatem założenie bardziej konserwatywne niż w 2015 roku pod względem skuteczności leczenia i jednocześnie bardziej konserwatywne pod względem kosztów terapii.

Masa ciała jest jednym z dwóch (obok użyteczności) parametrów wpływającym w największym stopniu na zmianę ICUR w ramach analizy wrażliwości. Przyjęcie wyższej wagi początkowej będzie zatem również założeniem bardziej konserwatywnym. Jednocześnie średnia waga pacjentów z populacji docelowej została przyjęta przy założeniu, że operacja kardiochirurgiczna przeprowadzana jest w 5 miesiącu i 6 dniu życia. Zgodnie z zapisami programu lekowego możliwe jest jednak, że populacja docelowa będzie obejmowała również starsze, a co za tym idzie cięższe dzieci. W ramach analizy wrażliwości testowano założenie wyższej wagi wyjściowej dzieci (6,05 kg). ICUR przy takim założeniu wynosi 258 201 zł/QALY w wariancie bez RSS i 267 193 zł/QALY w wariancie z RSS.

W analizie nie testowano parametrów dotyczących skuteczności Synagisu w zakresie ilorazu szans wystąpienia ciężkich powikłań zakażenia RSV w grupie profilaktyki względem grupy braku profilaktyki (przyjęto za Feltes 2003 OR=0,52, przy czym przedział ufności wyznaczony w badaniu wynosi (0,34; 0,80)). W ramach analizy wrażliwości testowano natomiast długość trwania i wartość odsetka hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej wśród pacjentów hospitalizowanych.

Koszt paliwizumabu uzależniony jest od ceny leku, dawkowania, masy ciała pacjentów i średniej liczby podanych dawek. W analizie przyjęto dawkowanie z badania Feltes 2003 (4,92). Zważywszy na fakt, że zgodnie z ChPL zaleca się stosowanie pięciu dawek i jednocześnie brak jest danych klinicznych na skuteczność mniejszej liczby dawek, wydaje się, że założenie takie zostało przyjęte poprawnie.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu zapewnienia wiarygodności modelu przeprowadzono walidację wewnętrzną i ocenę konwergencji. Wnioskodawca nie zidentyfikował badań obserwacyjnych, które umożliwiły przeprowadzenie walidacji zewnętrznej modelu.

Wnioskodawca opisuje przeprowadzenie walidacji wewnętrznej poprzez wprowadzenie do modelu skrajnych wartości parametrów i sprowadzenie poprawności zmian. W ramach analizy konwergencji przeanalizowano 7 wyłonionych w przeglądzie systematycznym publikacji: Bentley 2013, Nuijten 2007, Nuijten 2009a, Nuijten 2009b, Resch 2008, Resch 2012 oraz Wang 2008. We wszystkich modelach uwzględniono populację dzieci przedwcześnie urodzonych zakażonych wirusem RS z wrodzoną, istotną hemodynamicznie wadą serca (przy czym, jedynie w publikacji Nuijten 2009a populacja nie obejmowała dodatkowo innych grup ryzyka). We wszystkich analizach zastosowano model w postaci drzewa decyzyjnego, horyzont dożywności oraz użyteczności stanu zdrowia na podstawie publikacji Greenough 2004. Komparatorem we wszystkich analizach był brak profilaktyki RSV.

Różnice w poszczególnych modelach dotyczyły wprowadzonych wartości wejściowych i obejmowały przede wszystkim niższą niż w AE wnioskodawcy śmiertelność związaną z hospitalizacją RSV (3,72% w obu ramionach lub ok. 42% dla paliwizumabu vs brak profilaktyki). Przyjęcie takiej samej wartości śmiertelności w obu ramionach w niektórych analizach wynikało z uwzględnienia w nich szerszej niż w ocenianej AE populacji, dla której nie wykazano wyższej skuteczności paliwizumabu nad placebo w zakresie redukcji śmiertelności związanej z hospitalizacją. W modelach Bentley 2013 oraz Wang 2008 przyjęto również krótszy niż w modelu wnioskodawcy okres wpływu infekcji na użyteczności (5 lat), ponieważ w Greenough 2004 badano

jakość życia dzieci w wieku lat 5. W większości uwzględnionych w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych przyjęto założenie analogiczne do wnioskodawcy, że wpływ infekcji na użyteczność stanu zdrowia wynosi 16 lat. Założenie takie może powodować przeszacowanie efektów zdrowotnych w modelu wnioskodawcy. Do analizy załączono raport z przeprowadzonej walidacji.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu.

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy nie wykazała ograniczeń, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych. Niepewności związane z przyjętymi założeniami i wartościami w modelu zostały omówione w rozdziale powyżej.

5.4. Komentarz Agencji

W ramach przeglądu systematycznego analiz ekonomicznych dla rozpatrywanego problemu zdrowotnego i populacji docelowej wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie w bazie Medline (przez PubMed) oraz CEA Registry. Zgodnie z nowymi wytycznymi HTA 2016 zaleca się również przeprowadzenie przeglądu systematycznego Biblioteki Cochrane. W wyniku wyszukiwania przeprowadzonego przez analityków Agencji w dniu 19 grudnia 2016 nie odnaleziono dodatkowych analiz ekonomicznych spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego.

Oszacowany przez wnioskodawcę ICUR dla porównania paliwizumab vs brak profilaktyki wyniósł 168 tys. zł/QALY w wariancie bez RSS i 163 tys. zł/QALY w wariancie z RSS. W obu wariantach wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności. Jednocześnie wartości te są wyższe niż ICUR oszacowany w AWA dla leku Synagis z 2015 roku (odpowiednio 162 tys. zł/QALY w wariancie bez RSS i 157 tys. zł/QALY w wariancie z RSS). Różnica ta wynika z przyjęcia odmiennych wartości średniej masy początkowej dzieci (3,50 kg vs 3,47 kg w 2015 roku) oraz ryzyka zgonu podczas hospitalizacji (5,09% vs 5,35% w 2015 roku). Pozostałe wartości zaimplementowane do modelu nie różnią się względem wartości wprowadzonych do modelu ocenianego w 2015 roku. Wprowadzenie nowych danych nie zmienia wnioskowania dotyczącego braku opłacalności kosztowej wnioskowanej technologii.

Większość uwzględnionych w modelu parametrów wyznaczono na podstawie badania Feltes 2003. Z walidacji konwergencji wynika, że są one zbliżone do wartości przyjętych w innych analizach ekonomicznych dotyczących ocenianej technologii we wnioskowanym wskazaniu. Główne różnice w stosunku do innych modeli dotyczą śmiertelności pacjentów hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RSV oraz okresu wpływu zakażenia na użyteczność stanu zdrowia. W ocenianym modelu przyjęto mniej konserwatywne w stosunku do pozostałych analiz założenia dotyczące śmiertelności pacjentów, co może wpływać na uzyskanie wyższych efektów zdrowotnych. Analogicznie, mniej konserwatywnie niż w dwóch z pozostałych odnalezionych analiz ekonomicznych przyjęto, że różnica w użytecznościach stanu zdrowia osób leczonych paliwizumabem w stosunku do osób z grupy placebo utrzymuje się przez 16 lat. Należy jednak podkreślić, że założenie dotyczące okresu utrzymywania się efektów zdrowotnych wynoszącego 16 lat przyjęte było w większości uwzględnionych w przeglądzie systematycznym analiz.

Z przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy wrażliwości wynika, że największa niepewność oszacowań analizy ekonomicznej związana jest z użytecznościami stanu zdrowia i masą ciała pacjentów w momencie rozpoczęcia profilaktyki. Przyjęcie użyteczności zdrowia wynoszącej 1 po upływie 16 lat może powodować przeszacowanie efektów zdrowotnych. W modelu przyjęto również, że pacjenci poddawani są profilaktyce RSV w jednym sezonie zakażeń (od października do kwietnia). Nie uwzględniono natomiast możliwości zakażenia RSV w kolejnych sezonach zakażeń, co może prowadzić do przeszacowania efektów terapii.

W modelu zaimplementowano dane dotyczące skuteczności na podstawie badania uwzględnionego w analizie klinicznej (Feltes 2003). Ograniczenia analizy klinicznej wskazane przez analityków Agencji w rozdziale 4 mają w związku z tym zastosowanie również do analizy ekonomicznej.

6. Ocena analizy wpływu na budżet

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

6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

6.1.1. Opis modelu wnioskodawcy

Cel analizy

Celem przedłożonej AWB jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych części B preparatu Synagis (paliwizumab) w postaci roztworu do wstrzykiwania, stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzona wadą serca.

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 (2016-2019), tj. dla trzech sezonów szczepień, obejmujących okres od października do kwietnia, począwszy od października 2016.

Kluczowe założenia

Rozpatrywano dwa scenariusze:

- istniejący, w którym wnioskowana technologia nie jest refundowana w ocenianym wskazaniu z budżetu płatnika publicznego,
- nowy, w którym paliwizumab finansowany jest ze środków publicznych w ramach programu lekowego „zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-24)”.

Założono, że w przypadku podjęcia negatywnej decyzji o refundacji preparatu Synagis w ocenianym wskazaniu, jego sprzedaż będzie się utrzymywać na poziomie zerowym. W przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej stan równowagi na rynku zostanie osiągnięty w drugim sezonie zakażeń RSV. Ze względu na brak alternatywnej technologii medycznej możliwej do zastosowania w ocenianym wskazaniu założono, że Synagis zostanie zastosowany u wszystkich dzieci kwalifikujących się do PL.

Oprócz wariantu podstawowego analiz przeprowadzono analizę wrażliwości, w której 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.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

W modelu przyjęto takie same dane wejściowe, jak w modelu ocenianym w Agencji w 2015 roku. Poniżej przedstawiono najważniejsze informacje na temat modelu wnioskodawcy.

Populacja

Przyjęto założenie, że istotne hemodynamicznie wrodzone wady serca operowane są w pierwszych 12 miesiącach życia dziecka. W konsekwencji liczebność populacji docelowej oszacowano z wykorzystaniem

danych pochodzących z Krajowego Rejestru Operacji Kardiochirurgicznych (KROK). W 2013 roku przeprowadzono 858 operacji wad serca. Na podstawie opinii eksperta klinicznego nadzorującego merytorycznie rejestr w odniesieniu do danych z zakresu kardiochirurgii dziecięcej [REDAKTOWANE], uznano, że spośród wszystkich operacji kardiochirurgicznych przeprowadzonych w 2013 roku 321 zostało przeprowadzonych z powodu istotnej hemodynamicznie wady serca. Przyjęto, że liczba operacji z powodu istotnej hemodynamicznie wady serca jest równa liczbie operowanych niemowląt i stanowi populację docelową dla paliwizumabu.

W pierwszym roku analizy uwzględniono dodatkowo 6 osób (urodzonych od 25 do 30 kwietnia 2016 roku) które nie zostały zaszczepione w sezonie poprzedzającym wydanie pozytywnej decyzji refundacyjnej dla preparatu Synagis. Z tego względu populacja w pierwszym roku analizy wynosi 327 osób.

Koszty

W AWB uwzględniono kategorie kosztowe analogicznie jak w analizie ekonomicznej, a więc:

- Koszty jednostkowe paliwizumabu (koszt za mg);
- Koszty podania leku;
- 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.

Pozostałe dane wejściowe

Przyjęto, że zgodnie z rejestrem KROK dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca operowane są średnio w 5 miesiącu i 6 dniu życia. Średnia waga dziecka w momencie przeprowadzenia operacji wynosi 5,054 kg. Średnia waga dziecka z CHD w momencie podania pierwszej dawki wynosi 3,54 kg w pierwszym sezonie zakażeń oraz 3,50 kg w kolejnych sezonach zakażeń. Różnica ta wynika z włączenia do pierwszego sezonu leczenia, dzieci urodzonych od 25 do 30 kwietnia przed rozpoczęciem obowiązywania decyzji refundacyjnej.

Pierwsza dawka leku podawana jest, zgodnie z ChPL oraz treścią PL, od października do kwietnia. W przypadku, gdy operacja serca przeprowadzana jest w sezonie podawania leku, a pacjent przed operacją otrzymał mniej niż 5 dawek leku, to zgodnie z zaleceniami z ChPL dostanie jedną dawkę leku po operacji. W AWB przyjęto, że średnia liczba dawek przypadających na jednego pacjenta w ciągu całej odbytej przez niego terapii wynosi 3,64 w pierwszym sezonie zakażeń oraz 3,67 w kolejnych. Różnica wynika z zaliczenia do pierwszego sezonu dzieci urodzonych od 25 do 30 kwietnia przed rozpoczęciem sezonu. Średnia liczba dawek dla tej grupy to 1,8 i z tego powodu ogólna średnia liczba dawek w pierwszym sezonie jest niższa.

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 15. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	2016/2017 (min-max)	2017/2018 (min-max)	2018/2019 (min-max)
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	327	321	321
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana*	0	0	0
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym (min-max)	327 (289-354)	321 (289-354)	321 (289-354)

*Nie uwzględniono populacji stosującej paliwizumab w innych refundowanych obecnie wskazaniach

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii paliwizumabem w wariantcie z RSS w pierwszym roku wydatki wzrosną o ok. [REDAKTOWANE] złotych, a w drugim i trzecim roku o ok. [REDAKTOWANE] złotych, natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o 3,48 mln zł w pierwszym roku i 3,43 mln złotych w kolejnych latach.

Tabela 16. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	bez RSS			z RSS		
	2016/2017	2017/2018	2018/2019	2016/2017	2017/2018	2018/2019
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	■	■	■	■	■	■
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	■	■	■	■	■	■
Koszty pozostałe	■	■	■	■	■	■
Koszty sumaryczne	3 478 971	3 429 801	3 429 801	■	■	■

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 17. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowania oparto na danych Krajowego Rejestru Operacji Kardiochirurgicznych, co stanowi wiarygodne źródło danych.
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Horyzont czasowy analizy obejmuje 3 lata (3 sezony zakażeń wirusem RS).
Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?	TAK	-
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych udostępnionych przez NFZ nie da się oszacować wielkości sprzedaży wnioskowanego leku. Na podstawie opinii ekspertów można wnioskować, że sprzedaż preparatu Synagis będzie niższa niż oszacowana w AWB. Dokładne omówienie zagadnienia znajduje się w dalszej części AWA oraz w rozdziale 3.3 AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	Zadeklarowana we wniosku refundacyjnym wielkość dostaw paliwizumabu jest zbliżona do zapotrzebowania oszacowanego w ramach AWB.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	-
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono analizę wrażliwości przy uwzględnieniu alternatywnych parametrów dotyczących wielkości populacji i liczby dawek paliwizumabu.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Wnioskodawca przyjął w swoich obliczeniach wartość populacji, w której technologia może być stosowana w pierwszym roku refundacji na 327 pacjentach, a w drugim oraz trzecim na 321 pacjentów (289 i 354 w wariantach minimalnym i maksymalnym). Zmiany w programie lekowym wprowadzone w wyniku konsultacji z Ministerstwem Zdrowia prawdopodobnie spowodują obniżenie liczebności populacji włączanej do programu lekowego. W związku z tym oszacowania wnioskodawcy dotyczące wielkości populacji docelowej mogą być zawyżone. Z opinii eksperckich wynika, że populacja dzieci objętych wnioskowanym programem lekowym może obejmować 300-350 dzieci rocznie i opinie te opierają się na danych z rejestru KROK, analogicznie jak w analizach wnioskodawcy. W opinii prof. Białkowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie kardiologii dziecięcej, który jest autorem zmian, które wprowadzono do programu lekowego w wyniku konsultacji z Ministerstwem Zdrowia programem będzie objętych maksymalnie 150 dzieci. Szczegółowe uwagi do zapisów programu lekowego, które mogą wpływać na wielkość populacji omówiono szczegółowo w rozdziale 8 AWA.

Dane dotyczące liczby operacji kardiologicznych pochodzące z KROK, na których oparto szacowanie liczebności populacji, dotyczą populacji z wyłączeniem noworodków – może to obniżyć liczebność populacji o dzieci poddane operacji w pierwszym miesiącu życia, a jednocześnie włączone do programu, aczkolwiek podanie leku w tej populacji raczej nie będzie rutynowym postępowaniem. Dodatkowo należy zauważyć, że do podania dodatkowej dawki leku po operacji kwalifikują się tylko dzieci, u których przeprowadzono operację serca w krążeniu pozaustrojowym.

W AWB przyjęto kategorie kosztowe takie same jak w analizie ekonomicznej, jednocześnie przyjmując odmienne dane wejściowe dotyczące podawanej dawki. Za średnią liczbę dawek przyjęto wartość 3,64 w roku 2016/2017 oraz 3,67 w latach 2017/2018 oraz 2018/2019, podczas gdy w analizie ekonomicznej uwzględniono zgodnie z badaniem Feltes 2003 wartość średnią 4,92 dawek na pacjenta. W opinii wnioskodawcy dane wejściowe przyjęte w AWB są bardziej wiarygodne dla oszacowania wydatków płatnika niż dane literaturowe przyjęte w AE. Analitycy Agencji zwracają jednak uwagę, że nie przedstawiono dowodów na skuteczność paliwizumabu podawanego w mniejszej liczbie dawek niż 5 (średnio 4,92 dawki w badaniu Feltes 2003 uwzględnionym w AKL wnioskodawcy). Również w ChPL dla leku Synagis zaleca się podanie 5 dawek preparatu. Jednocześnie przyjęcie wyższej liczby dawek wiązałoby się z większymi wydatkami płatnika publicznego w przypadku objęcia leku Synagis refundacją we wnioskowanym wskazaniu. W ramach analizy wrażliwości testowano wyższą liczbę dawek (analogicznie jak w AE).

W AWB założono, że pacjent może rozpocząć dawkowanie w jednym sezonie i kontynuować w kolejnych sezonach. Jest to założenie odmienne od założeń AE, bardziej konserwatywne.

Analogicznie jak w AE przyjęto koszty substancji czynnej w przeliczeniu na mg, nie zaś na rozpoczęte opakowanie. Ze względu na specyfikę podania leku (1 ampułka 0,5ml lub 1ml; dawka zależna od masy ciała pacjenta) możliwe jest, że część leku nie zostanie wykorzystana. Może to oznaczać, że w konsekwencji realne koszty ponoszone przez płatnika publicznego okażą się wyższe niż w AWB wnioskodawcy.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca przedstawił analizę wrażliwości uwzględniając zmianę liczebności populacji docelowej oraz liczby przyjmowanych dawek paliwizumabu. Obliczono prognozowane wydatki płatnika przyjmując następujące założenia:

Tabela 18 Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości.

Wariant analizy	2016/2017		2017/2018		2018/2019	
	Populacja	L. dawek	Populacja	L. dawek	Populacja	L. dawek
Wariant podstawowy	327	3,64	321	3,67	321	3,67
Wariant A1 (wariant minimalny)	294	3,64	289	3,67	289	3,67
Wariant A2	360	3,64	354	3,67	354	3,67
Wariant B1	327	3,50	321	3,50	321	3,50
Wariant B2 (wariant maksymalny)	327	4,92	321	4,92	321	4,92

W wariantcie minimalnym po podjęciu pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji paliwizumabu nastąpi wzrost wydatków NFZ w wariantcie z RSS o ok. ██████████ zł w pierwszym roku oraz o ██████████ zł w roku drugim oraz trzecim. W wariantcie nie uwzględniającym RSS wydatki te wyniosą 3,13 mln zł oraz 3,09 mln zł odpowiednio.

W wariantcie maksymalnym po podjęciu pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji paliwizumabu nastąpi wzrost wydatków NFZ w wariantcie z RSS o ok. ██████████ zł w pierwszym roku oraz o ██████████ zł w roku drugim oraz trzecim. W wariantcie nie uwzględniającym RSS wydatki te wyniosą 5,02 mln zł oraz 4,90 mln zł odpowiednio. W tabeli przedstawiono wyniki inkrementalne dla scenariuszy podstawowego, minimalnego oraz maksymalnego.

Tabela 19. Wyniki analiz scenariuszy skrajnych –wydatki inkrementalne płatnika publicznego (miliony PLN)

Wariant analizy	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	2016/2017	2017/2018	2018/2019	2016/2017	2017/2018	2018/2019
Wariant podstawowy	3,48	3,43	3,43	████████	████████	████████
Wariant minimalny (A1)	3,13	3,09	3,09	████████	████████	████████
Wariant maksymalny (B2)	5,02	4,90	4,90	████████	████████	████████

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Zmiany wprowadzone do programu lekowego w ramach konsultacji z Ministerstwem Zdrowia prawdopodobnie spowodują zmniejszenie liczebności populacji docelowej. Zdaniem Konsultanta Krajowego w dziedzinie kardiologii dziecięcej, prof. Białkowskiego populacja będzie liczyć 150 osób na rok. W związku z tym analitycy Agencji oszacowali wydatki płatnika przy założeniu, że populacja docelowa wyniesie 150 osób. Średnią ilość dawek przyjęto jak w obliczeniach wnioskodawcy (3,64 w pierwszym sezonie oraz 3,67 w kolejnych).

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii paliwizumabem w wariantcie z RSS w pierwszym roku wydatki wzrosną o ok. ██████████ zł, a w drugim i trzecim roku o ok. ██████████ zł, natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o 1,63 mln zł w pierwszym roku i 1,6 mln złotych w kolejnych latach.

Tabela 20. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania analityków Agencji

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	2016/2017	2017/2018	2018/2019	2016/2017	2017/2018	2018/2019
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty pozostałe	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty sumaryczne	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	████████	████████	████████	████████	████████	████████
Koszty pozostałe	████████	████████	████████	████████	████████	████████

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	2016/2017	2017/2018	2018/2019	2016/2017	2017/2018	2018/2019
Koszty sumaryczne						
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku						
Koszty pozostałe						
Koszty sumaryczne	1 625 687	1 602 711	1 602 711			

W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono skrajnie maksymalnego i minimalnego wariantu. W celu oszacowania możliwie najniższej i najwyższej wartości wydatków, analitycy Agencji przeprowadzili dodatkową analizę wrażliwości wprowadzając dwa nowe warianty. Pod uwagę wzięto wariant C1 – minimalny uwzględniający najmniejszą populację (oszacowaną przez wnioskodawcę) i liczbę dawek oraz wariant C2 – maksymalny, uwzględniający największą populację i liczbę dawek.

W wariantcie minimalnym (C1) po podjęciu pozytywnej decyzji o refundacji paliwizumabu w wariantcie z RSS wydatki NFZ wzrosną o ok. [redacted] zł w roku 2016/2017 oraz o [redacted] zł w latach 2017/2018 oraz 2018/2019. Bez uwzględnienia RSS wydatki wzrosną o 2,99 mln zł oraz 2,92 mln zł odpowiednio. W wariantcie maksymalnym (C2) z uwzględnieniem RSS wydatki wzrosną o [redacted] zł w roku 2016/2017 oraz [redacted] zł w latach 2017/2018 oraz 2018/2019. W wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o odpowiednio 5,61 mln zł oraz 5,40 mln zł.

Tabela 21 Analiza scenariuszy skrajnych przeprowadzona przez analityków Agencji (miliony PL)

Wariant analizy	Perspektywa NFZ (bez RSS)			Perspektywa NFZ (z RSS)		
	2016/2017	2017/2018	2018/2019	2016/2017	2017/2018	2018/2019
Wariant podstawowy	3,48	3,43	3,43			
Wariant minimalny (C1)	2,88	2,82	2,82			
Wariant maksymalny (C2)	5,35	5,22	5,22			

6.4. Komentarz Agencji

Wyniki analizy wpływu na budżet wskazują, że finansowanie ze środków publicznych terapii preparatem Synagis w populacji docelowej spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o około [redacted] w pierwszym sezonie oraz [redacted] w sezonach kolejnych w przypadku uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka, natomiast w przypadku nieuwzględnienia proponowanego RSS pozytywna decyzja refundacyjna będzie skutkowała wzrostem wydatków płatnika o około 3,48 mln zł w pierwszym sezonie i 3,43 mln zł w kolejnych sezonach. Wnioskowana cena jest taka sama jak zaproponowana w 2015 r. RSS, mimo że formalnie różni się od przedstawionego w 2015 roku, w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej [redacted] w takim samym stopniu jak w przypadku wniosku z 2015 r. Szczegóły dotyczące wnioskowanej ceny i zaproponowanego instrumentu dzielenia ryzyka opisano w rozdziale 3.1.2.

W nawiązaniu do informacji uzyskanych od Konsultanta Krajowego w dziedzinie kardiologii dziecięcej, prof. Białkowskiego – oszacowaną w BIA populację można przyjąć jako wariant maksymalny ze względu na oparcie jej na założeniach zgodnych z pierwotnie proponowanym przez wnioskodawcę programem lekowym. Doprecyzowane kryteria kwalifikacji do programu zawarte w zatwierdzonej wersji programu prawdopodobnie spowodują zmniejszenie liczebności populacji do około 150 dzieci.

Analitycy Agencji przeprowadzili własne oszacowanie kosztów przy założeniu, że populacja wyniesie 150 dzieci rocznie. Średnią ilość dawek przyjęto analogicznie jak w analizie wnioskodawcy. Wyniki analizy wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii paliwizumabem w wariantcie z RSS w pierwszym roku wydatki wzrosną o ok. [redacted] zł, a w drugim i trzecim roku o ok. [redacted] zł, natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o 1,63 mln zł w pierwszym roku i 1,6 mln zł w kolejnych latach.

Wyniki analizy wpływu na budżet dotyczące obecnie rozpatrywanego wniosku są bardzo zbliżone do wyników analiz załączonych do wniosku rozpatrywanego w roku 2015 dla paliwizumabu w ramach tego samego

wskazania. Jedyna różnica wynika z przyjęcia populacji większej o 1 osobę w pierwszym roku analizy. Jest to prawdopodobnie skutek przyjęcia odmiennego zaokrąglenia wartości.

Największa niepewność oszacowań wnioskodawcy związana jest z liczebnością populacji. Została ona oszacowana na podstawie danych z rejestru KROK wg. kryteriów zamieszczonych w programie lekowym w wersji sprzed konsultacji z Ministerstwem Zdrowia. Zgodnie z opinią prof. Białkowskiego, który jest autorem zmian w programie lekowym, wg nowych kryteriów populacja ta będzie znacznie niższa, co spowoduje mniejszy wzrost wydatków płatnika. Parametrem, który może spowodować większy niż oszacowany w AWB wzrost wydatków płatnika jest natomiast waga dzieci. W rzeczywistości może być ona wyższa niż oszacowana w modelu, ponieważ w praktyce szczepione mogą być również dzieci, które są starsze i w konsekwencji cięższe niż uwzględnione w modelu (zgodnie z PL jedynie pierwsza dawka preparatu musi być podana przed ukończeniem 1 r.ż). Niepewność oszacowań związana jest również z przyjęciem w modelu niższej wartości średniej liczby dawek na pacjenta niż to wynika z danych literaturowych i zaleceń z ChPL dla leku Synagis. Najbardziej niepewnym parametrem jest liczebność populacji ze względu na oszacowaną przez prof. Białkowskiego ponad dwukrotnie mniej liczną populację.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Zgodnie z przedstawioną przez wnioskodawcę analizą racjonalizacyjną (AR) proponowane źródło oszczędności z perspektywy płatnika publicznego wynikać ma z redukcji ceny urzędowej leku Erbitux (cetuksymab) widniejącego na liście leków refundowanych w ramach programów lekowych wynikające z wygaśnięcia ochrony patentowej i wprowadzenia do refundacji odpowiedników generycznych.

Wnioskodawca przyjął założenie, że w przypadku objęcia paliwizumabu refundacją będzie obowiązywał zaproponowany RSS w związku z czym przedstawił analizę racjonalizacyjną jedynie w wariantcie z RSS. Obliczenia zostały przeprowadzone przez analityków Agencji ponieważ zamieszczone w AR i w dołączonym arkuszu kalkulacyjnym wartości kosztu inkrementalnego płatnika publicznego nie zgadzają się z tymi uzyskanymi w analizie wpływu na budżet. Przeprowadzono obliczenia na podstawie wartości uzyskanych w analizie wpływu na budżet i w oparciu o wartość oszczędności podane w AR.

Tabela 22 Wyniki analizy racjonalizacyjnej (miliony PLN)

Parametr	Perspektywa NFZ (z RSS)		
	2016/2017	2017/2018	2018/2019
Wydatki inkrementalne płatnika publicznego w wersji z RSS			
Oszczędności związane z wprowadzeniem pierwszego odpowiednika	-4,73	-4,73	-4,73
Różnica			

Przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS uzyskane oszczędności pokrywają w całości wydatki związane z refundacją leku Synagis. Zaproponowane rozwiązanie pozwala na dodatkowe zaoszczędzenie [redacted] zł w roku 2016/2017 oraz po [redacted] zł w roku 2017/2018 oraz 2018/2019.

Wnioskodawca nie odniósł się do wariantu maksymalnego oszacowanego w analizie wrażliwości AWB. W tej sytuacji oszczędności nie pokrywałyby w całości wydatków inkrementalnych.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Program lekowy początkowo przedstawiony przez wnioskodawcę różni się od programu zatwierdzonego po konsultacjach z Ministerstwem Zdrowia. Główne różnice to doprecyzowanie kryteriów kwalifikacji do programu. Zgodnie z wprowadzonymi zmianami do programu kwalifikują się dzieci z jawną niewydolnością serca utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego, umiarkowanym i ciężkim pierwotnym nadciśnieniem płucnym oraz wadami sinicznymi z przezskórnym utlenowaniem krwi tętnicznej <80%. Druga zmiana to włączenie do programu wymogu kwalifikacji pacjentów przez upoważnione osoby (konsultant wojewódzki w dziedzinie kardiologii dziecięcej w porozumieniu z konsultantem krajowym w dziedzinie kardiologii dziecięcej na podstawie dokumentacji z ośrodka prowadzącego leczenie). Wprowadzone zmiany, wg. prof. Białkowskiego spowodują zmniejszenie liczebności populacji względem pierwotnej wersji programu lekowego. Do takiego stanowiska przychylają się analitycy Agencji. Profesor Białkowski poddaje też pod wątpliwość zasadność stosowanie paliwizumabu w sinicznych wadach serca. Prof. Moll z kolei zaproponowała rozszerzenie kryteriów kwalifikacji i uznanie wtórnego nadciśnienia płucnego oraz wszystkich sinicznych wad serca niezależnie od natlenowania krwi jako kryteria kwalifikujące do programu.

Profilaktyka paliwizumabem u dzieci poniżej 12 m.ż z istotną hemodynamicznie niewydolnością serca zalecana jest przez 11 z odnalezionych rekomendacji (CPS 2015, PTN 2015, IEHP 2014, AAP 2014, PHE 2011, AWMF 2012, JSPCCS 2006, SSP 2004, FPCS 2004, SIGN 2006 oraz wytyczne zespołu polskich ekspertów (Dobrzańska 2005)). Jednocześnie rozpoczęcie profilaktyki paliwizumabem poniżej 2 roku życia zalecają wytyczne amerykańskie NPA 2015, kanadyjskie PHAC, hiszpańskie AQuAS, europejskich ekspertów (Tulloh 2005) oraz Prescrire 2004.

W odniesieniu do szczegółowej charakterystyki kryteriów kwalifikacji do wnioskowanego PL paliwizumab w subpopulacji, u której występuje jawna niewydolność serca, utrzymująca się mimo leczenia farmakologicznego profilaktykę paliwizumabem zalecają wytyczne polskie Dobrzańska i francuskie FPCS. Jedynie wytyczne polskie Dobrzańska, amerykańskie AAP oraz międzynarodowe Tulloh zawężają populację docelową do pierwotnego nadciśnienia płucnego. Rekomendację dla zastosowania profilaktyki paliwizumabem przy sinicznych wadach serca odnaleziono w wytycznych: polskich Dobrzańska (wskazano utlenowanie krwi <90%), międzynarodowych Tulloh (wytyczne Tulloh uznają profilaktykę w tym wskazaniu za potencjalnie skuteczną, nie określają poziomu utlenowania krwi), amerykańskie NPA i AAP (nie określają poziomu utlenowania krwi), kanadyjskie PHAC (nie określają poziomu utlenowania krwi).

Analitycy Agencji pragną zauważyć, że z przedstawionego przez wnioskodawcę badania Feltes 2003 wynika, iż paliwizumab wykazuje największą skuteczność u dzieci poniżej 6 miesiąca życia, które nie cierpią na sinicze wady serca. Wyniki te stanowią istotne zawężenie populacji docelowej dla produktu leczniczego Synagis, która odniosłaby największe korzyści z refundacji wnioskowanej technologii medycznej.

Analitycy Agencji zwracają uwagę na niedoprecyzowanie zapisów programu lekowego dotyczących przebiegu leczenia. W szczególności w treści przedmiotowego programu lekowego nie podano minimalnej liczby dawek jaką można podać dziecku w ramach programu lekowego. Jest to istotne ze względu na brak dowodów na skuteczność paliwizumabu stosowanego krócej niż przez 5 miesięcy (5 dawek). Zdaniem ekspertów minimalna ilość dawek może wynosić 2 (prof. Helwich), 3 (prof. Lauterbach, prof. Jackowska) lub zgodnie z zapisami ChPL jedyna skuteczna ilość dawek to 5 (prof. Moll).

W treści programu lekowego brakuje również doprecyzowania liczby dawek leku podawanych dziecku po przeprowadzeniu operacji serca. W opinii ekspertów klinicznych, prof. Lauterbach, prof. Białkowskiego oraz prof. Moll jeśli w wyniku operacji dojdzie do korekcji wady serca i nie będzie ona dłużej istotna hemodynamicznie należy po podaniu jednej dawki pooperacyjnej zaprzestać stosowania paliwizumabu. Prof. Helwich uzależnia decyzję w tej kwestii od indywidualnej oceny stanu dziecka oraz operacji. Natomiast prof. Jackowska opowiada się za dalszym prowadzeniem immunizacji, ponieważ u dzieci poniżej 2 roku życia ryzyko zachorowania jest nadal duże. W przypadku operacji wieloetapowych może być zalecane dalsze podawanie leku, na co uwagę zwracają prof. Helwich oraz prof. Moll.

Brakuje informacji, czy podawanie paliwizumabu można kontynuować w kolejnym sezonie zachorowań u dziecka, które nadal kwalifikuje się do programu a w pierwszym sezonie nie miało podanych wszystkich dawek leku. W opinii ekspertów klinicznych w takiej sytuacji dziecko może nadal uczestniczyć w programie lekowym. Tak twierdzą: prof. Lauterbach, prof. Helwich oraz prof. Moll. Prof. Białkowski dopuszcza pojedyncze wyjątki od takiego postępowania. Jednocześnie prof. Jackowska wskazuje na konieczność jednorazowej immunizacji, tym samym wykluczając rozbieżność profilaktyki RSV na dwa sezony.

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania preparatu Synagis (paliwizumab) we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz instytucji działających w ochronie zdrowia:

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

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 22.11.2016 r. Wykorzystano słowa kluczowe: palivizumab, paliwizumab, Synagis. W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania odnaleziono dwie rekomendacje refundacyjne nieuwzględnione w raporcie z 2015 r. W raporcie z 2015 r. uwzględniono 2 rekomendacje refundacyjne. Łącznie uwzględniono 4 rekomendacje - 3 pozytywne (kanadyjską OMH 2016, niemiecką G-BA 2008 oraz francuską HAS 2000, 2004, 2007) i jedną negatywną (australijską PBAC 2005). Poniżej przedstawiono przegląd interwencji rekomendowanych w dodatkowo odnalezionych wytycznych oraz podsumowanie najważniejszych informacji z rekomendacji opisanych w AWA dla leku Synagis z 2015 roku.

W rekomendacjach pozytywnych (Niemcy, Kanada, Francja) zwraca się głównie uwagę na brak alternatywnych technologii lekowych oraz zmniejszenie przez paliwizumab częstości hospitalizacji w porównaniu z placebo. W rekomendacjach pozytywnych podkreślono jednak, że korzyści ze stosowania preparatu Synagis zostały uznane za umiarkowane. W rekomendacji negatywnej (Australia) zwrócono uwagę na zbyt wysoki koszt terapii paliwizumabem w stosunku do obserwowanych efektów klinicznych oraz 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.

Szczegóły dotyczące nowo odnalezionych rekomendacji refundacyjnych przedstawia tabela poniżej.

Tabela 22. Przegląd nowo odnalezionych rekomendacji refundacyjnych dot. Synagisu we wnioskowanym wskazaniu

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
OMH 2016 (Kanada)	<p>Profilaktyka ciężkich infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>Dzieci <24 m.ż z istotną hemodynamicznie siniczą lub niesiniczą CHD: wymagające zabiegu korekcyjnego lub przyjmujące leki w związku z CHD</u> • Dzieci urodzone ≤35 tyg ciąży, w wieku < 6 m.ż w trakcie sezonu zakażeń • Dzieci urodzone pomiędzy 32-35 tyg ciąży w wieku < 6 m.ż w trakcie sezonu zakażeń, które nie zamieszkiwały terenów odizolowanych, u których ryzyko oceniono na 49 do 100 • Dzieci urodzone pomiędzy 32-35 tyg ciąży w wieku < 6 m.ż w trakcie sezonu 	<p>Rekomendacja pozytywna dla dopuszczenia preparatu Synagis do refundacji w we wskazaniu profilaktycznego stosowania w celu zapobiegania ciężkim infekcjom dolnych dróg oddechowych spowodowanych zakażeniem RSV.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Brak uzasadnienia.</p> <p>Na stronie <i>Ontario Ministry of Health and Long-Term Care</i> zamieszczono jedynie informacje o pozytywnej rekomendacji dla finansowania w ramach programu lekowego finansowanego z budżetu oraz podstawowe zasady programu. Program lekowy dostępny jest w sezonie zakażeń, tj. od listopada do kwietnia.</p>

	<p>zakażeń, zamieszkujące tereny odizolowane</p> <ul style="list-style-type: none"> • Dzieci z zespołem Downa <24 m.ż • Dzieci <24 m.ż z CLD wymagające podaży tlenu i/lub leczenia w ciągu 6 miesięcy poprzedzających sezon RSV 	
G-BA 2008 (Niemcy)	<p>Profilaktyka ciężkich, wymagających hospitalizacji infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS u dzieci ≤24 m.ż w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń</p> <ul style="list-style-type: none"> • <u>z istotnymi hemodynamicznie CHD</u> • z dysplazją oskrzelowo-płucną do 6 miesięcy przed rozpoczęciem sezonu zakażeń, które wymagały podaży tlenu, sterydów, leków rozszerzających oskrzela lub diuretyków 	<p>Rekomendacja pozytywna dla finansowania preparatu Synagis z funduszków ubezpieczenia zdrowotnego we wskazaniu profilaktycznego stosowania w celu zapobiegania ciężkim infekcjom dolnych dróg oddechowych spowodowanych zakażeniem RSV.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <p>Zwrócono uwagę na umiarkowane dowody skuteczności stosowania paliwizumabu. Podkreślono jednak również brak alternatywy w profilaktyce zakażeń RSV oraz fakt, iż z dostępnych badań wynika, że zastosowanie paliwizumabu zmniejsza ryzyko ciężkich zakażeń dolnych dróg oddechowych wywołanych RSV.</p>

Skróty: : CHD – wrodzone wady serca (ang. *congenital heart disease*), CLD – przewlekła choroba płuc (ang. *chronic lungs disease*), m.ż. – miesiąc życia, RSV- syncytialny wirus oddechowy

10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 23. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	50 mg			100 mg		
	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Poziom refundacji	Warunki i ograniczenia refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	<u>100%</u>	<u>brak ograniczeń</u>	<u>NIE</u>	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Belgia	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Bułgaria	<u>100%</u>	<u>brak ograniczeń</u>	<u>NIE</u>	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Chorwacja	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Cypr	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Czechy	<u>100%</u>	<u>brak ograniczeń</u>	<u>NIE</u>	<u>100%</u>	<u>brak ograniczeń</u>	<u>NIE</u>
Dania	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Estonia	<u>100%</u>	<u>brak ograniczeń</u>	<u>NIE</u>	<u>100%</u>	<u>brak ograniczeń</u>	<u>NIE</u>
Finlandia	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Francja	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Grecja	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Hiszpania	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Holandia	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	<u>100%</u>	<u>brak ograniczeń</u>	<u>NIE</u>
Irlandia	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	<u>100%</u>	<u>brak ograniczeń</u>	<u>NIE</u>
Islandia	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Liechtenstein	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Litwa	<u>100%</u>	<u>brak ograniczeń</u>	<u>NIE</u>	<u>100%</u>	<u>brak ograniczeń</u>	<u>NIE</u>
Luksemburg	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Łotwa	<u>100%</u>	<u>brak ograniczeń</u>	<u>NIE</u>	<u>100%</u>	<u>brak ograniczeń</u>	<u>NIE</u>
Malta	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Niemcy	<u>100%</u>	<u>brak ograniczeń</u>	<u>NIE</u>	<u>100%</u>	<u>brak ograniczeń</u>	<u>NIE</u>
Norwegia	<u>100%</u>	<u>brak ograniczeń</u>	<u>NIE</u>	<u>100%</u>	<u>brak ograniczeń</u>	<u>NIE</u>
Portugalia	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Rumunia	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Słowacja	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Słowenia	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Szwajcaria	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Szwecja	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	<u>100%</u>	<u>brak ograniczeń</u>	<u>brak refundacji</u>
Węgry	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji	brak refundacji
Wielka Brytania	<u>100%</u>	<u>brak ograniczeń</u>	<u>NIE</u>	<u>100%</u>	<u>brak ograniczeń</u>	<u>NIE</u>
Włochy	<u>100%</u>	<u>brak ograniczeń</u>	<u>NIE</u>	<u>100%</u>	<u>brak ograniczeń</u>	<u>NIE</u>

*Pogrubieniem zaznaczono kraje o zbliżonym poziomie do Polski PKB per capita.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę Synagis (paliwizumab) w ampułce 0,5 ml (50 mg) jest finansowany w 10 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Lek w ampułce 1 ml (100 mg) jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Paliwizumab w dawce 0,5ml i 1ml jest refundowany w 3 krajach o zbliżonej wartości PKB do Polski, tj. Estonii, Litwie i Łotwie. We wszystkich krajach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100% i jest finansowany bez ograniczeń. W rozpatrywanych krajach nie są

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

11. Opinie ekspertów i organizacji reprezentujących pacjentów

11.1. Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 24. Opinie ekspertów dotyczące finansowania wnioskowanej technologii

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
<p>Prof. dr hab. Ryszard Lauterbach Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neonatologii</p>	<p>„Dzieci z wrodzoną, istotną hemodynamicznie CHD stanowią grupę ryzyka, w której zakażenie RSV może prowadzić do wystąpienia ciężkiej niewydolności oddechowej.</p> <p>W badaniach epidemiologicznych, przeprowadzonych w USA i Europie, kontakt z wirusem w ciągu pierwszego roku życia dotyczy 80-90% wszystkich niemowląt, niezależnie od stwierdzanych u nich czynników ryzyka takich jak skrajne wcześniactwo, dysplazja oskrzelowo-płucna czy występowanie wrodzonej wady serca.</p> <p>W grupie niemowląt z hemodynamicznie istotną CHD konieczność hospitalizacji z powodu infekcji wywołanej RSV w 1 r.ż jest trzykrotnie wyższa w porównaniu do analogicznych przypadków, u których nie występuje zakażenie wirusem RS.</p> <p>Na podstawie piśmiennictwa wiadomo, że pobyt w szpitalu niemowląt z wrodzoną wadą serca, u których dochodzi do zakażenia wirusem RS jest znacznie wydłużony i często wymaga zastosowania wentylacji mechanicznej, czyli przyjęcia do oddziału intensywnej terapii. Niemowlęta z wrodzoną wadą serca wymagają interwencji chirurgicznej lub inwazyjnych badań diagnostycznych w co najmniej jednej trzeciej przypadków i dołączenie się wtedy infekcji spowodowane zakażeniem wewnątrzszpitalnym RSV, może znacznie pogorszyć ich stan kliniczny.</p> <p>Należy podkreślić, że najbardziej narażone na skutki zakażenia RSV są niemowlęta. Zasadność stosowania profilaktyki zakażenia wirusem RS w grupie niemowląt z hemodynamicznie istotną wadą serca uznano w większości krajów Europy. Należy podkreślić, że tylko Bułgaria, Rumunia i Polska nie prowadzą profilaktycznej podaży paliwizumabu.”</p>	<p>Brak uzasadnienia</p>	<p>„Mając kilkuletnie doświadczenie wynikające z profilaktycznego stosowania paliwizumabu u noworodków urodzonych przed 28 tyg. ciąży, a także u wcześniaków z rozpoznaną dysplazją oskrzelowo-płucną, uważam ten sposób profilaktyki za bardzo skuteczny, nie wiążący się z żadnymi poważniejszymi objawami ubocznymi, a zatem bezpieczny.</p> <p>Wyraźny efekt profilaktyczny przejawia się przede wszystkim widocznym zmniejszeniem się częstości zachorowań, w tym również wewnątrzodziałowych.</p> <p>Jest to rezultat wynikający przede wszystkim z ograniczenia źródła zakażenia jakie stanowią noworodki urodzone przedwcześnie, które chorując na infekcje płucną wywołaną RSV, stanowią istotne źródło zakażenia, gdyż wydzielenie wirusa, występuje u nich przez okres 5-krotnie dłuższy w porównaniu do dzieci starszych czy osób dorosłych.</p> <p>Zwiększony przepływ krwi przez płuca, wynikający z nieprawidłowości anatomicznych układu krążenia, powoduje powstanie nadciśnienia w krążeniu płucnym, którego efektem końcowym jest niedotlenienie organizmu niemowlęcia.</p> <p>Zwiększony przepływ krwi przez łożysko naczyń płucnych może ograniczać wydolność śródbłonkowej syntazy tlenu azotu i hamować lokalną produkcję tego czynnika rozszerzającego naczynia krwionośne. Ponadto, efektem nadmiernego przepływu krwi przez płuca może być powstanie reakcji zapalnej, przyczyniającej się do powstania zmian destrukcyjnych w płucach. Przykładem takiego uszkadzającego mechanizmu jest częstsze występowanie dysplazji oskrzelowo-płucnej u wcześniaków z hemodynamicznie istotnym przepływem krwi przez przewód tętniczy. Jeżeli na takie zmiany zapalne nakłada się infekcja spowodowana zakażeniem wirusem RS, to przede wszystkim dochodzi do narastania reakcji zapalnej, pogrubienia bariery włośniczkowo-pęcherzykowej i znacznego ograniczenia wymiany gazowej. Jeżeli wyjściowo niemowlę prezentuje względnie zadowalającą saturację (w granicach 90%) to jej spadek, który na pewno nastąpi po zakażeniu RSV może osiągnąć niebezpiecznie niskie wartości, informujące o niedotlenieniu organizmu.</p> <p>Każda sytuacja w której wartości wyjściowe saturacji, czyli odnotowywane przed zakażeniem, są niższe o 90%, spowoduje że zmiany wynikające z zakażenia wirusem RS spowodują odpowiednio cięższy stopień niedotlenienia tkanek i narządów dziecka.</p> <p>Dlatego uważam, że <u>noworodki i niemowlęta z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, potwierdzoną przez obecność zarówno sinicy lub niewydolności krążenia, a także powikłaną nadciśnieniem płucnym, niezależnie od stopnia saturacji prezentowanego w chwili podejmowania decyzji o profilaktyce, powinny zostać zakwalifikowane</u></p>

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
			do postępowania profilaktycznego, obejmującego podaż paliwizumabu w czasie szczególnego narażenia na zakażenie wirusem RS, który w warunkach Polski dotyczy okresu od października do kwietnia.
Prof. dr hab. Jacek Białkowski Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii dziecięcej	Podobne programy lekowe są stosowane w większości krajów UE i Ameryki Północnej”	Brak uzasadnienia	„Wg moich doświadczeń klinicznych problem zakażeń układu oddechowego RSV jest nieduży. Dylemat ten mają wyjaśnić prowadzone już badania epidemiologiczne w Szpitalu Wojewódzkim w Rzeszowie oraz Akademii Medycznej w Lublinie.”
Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	<p>Niemowlęta z wrodzoną, hemodynamicznie istotną wadą serca, są grupą zwiększonego ryzyka ciężkich zachorowań na zakażenia dolnych dróg oddechowych (zapaleń płuc, zapaleń oskrzeli i oskrzelików) wywołanych przez RSV.</p> <p>Ryzyko to jest większe od przeciętnego ryzyka zachorowania w populacji niemowlęcej 2,7 razy.</p> <p>Infekcja RS znacznie pogarsza warunki wentylacji u dzieci niewydolnych krążeniowo z powodu wady serca i w znacznym odsetku przypadków wymagają one intubacji, wentylacji sztucznej w warunkach oddziały intensywniej terapii i przedłużonej hospitalizacji. Zachorowanie może uniemożliwić planową operację naprawczą wady serca. W większości krajów UE dzieci z wrodzoną, hemodynamicznie istotną wadą serca są objęte programem zapobiegania zachorowaniom wywołanym przez RSV.”</p>	Brak uzasadnienia	<p>„Dzieci z istotną hemodynamicznie wadą serca, które nie ukończyły 1. r.ż., są najbardziej narażone na zachorowanie o ciężkim przebiegu i jego powikłania.</p> <p>Do grupy tej należy zaliczyć dzieci wymagające stałego leczenia farmakologicznego z powodu niewydolności krążenia (zwiększonego przepływu płucnego), dzieci z sinicznymi wadami serca, z nadciśnieniem płucnym i obniżoną saturacją krwi tętnicznej.</p> <p>Nie należy kwalifikować do profilaktyki paliwizumabem dzieci z niepowikłanym ubytkiem przegrody międzyprzedsionkowej lub międzykomorowej, niepowikłanym przetwornym przewodem tętnicznym i innymi łagodnymi strukturalnymi wadami serca.</p> <p>Doświadczenia wynikające z realizacji programu lekowego zapobiegania ciężkim zachorowaniom na infekcje układu oddechowego u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną świadczą o skuteczności i bezpieczeństwie profilaktyki w oparciu o paliwizumab.”</p>
Prof. dr hab. Jadwiga Moll Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii dziecięcej	<p>„Zakażenia RSV występują bardzo często (50% hospitalizowanych z powodu zapalenia płuc i 80% zapalenia oskrzelików) – szczególnie groźne są u dzieci z wrodzoną wadą serca – hemodynamicznie istotną – wydłużają hospitalizację, zwiększają liczbę powikłań, opóźniają leczenie kardiochirurgiczne, zwiększają koszty leczenia. Powinna być finansowana ze środków publicznych.”</p>	Brak uzasadnienia	<p>„Wieloletnie doświadczenie w kwalifikowaniu do leczenia kardiochirurgicznego i leczeniu dzieci z wadami serca wskazuje na konieczność objęcia profilaktyką zakażenia RSV – szczególnie grupę pacjentów – dzieci do 2 r.ż. z hemodynamiczną istotną wadą.”</p>
Prof. nadzw. dr hab. n. med. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii	<p>Dzieci z wrodzoną istotną hemodynamicznie wadą serca (hsCHD) stanowią szczególnie grupę ryzyka wystąpienia ciężkiej niewydolności oddechowej wywołanej przez wirus RS. Powikłania związane z zakażeniem RSV szczególnie często dotyczą dzieci obciążonych dodatkowymi czynnikami ryzyka, takimi jak obecność hsCHD. W przypadku dzieci z hsCHD zakażenie RSV może prowadzić do powikłań sercowo-naczyniowych, takich jak:</p> <ul style="list-style-type: none"> • blok zatokowo-przedsionkowy, • tachyarytmia, • blok przedsionkowo-komorowy, • zapalenie osierdzia, • zapalenie mięśnia sercowego, • całkowity blok serca, • niewydolność prawej komory serca 	Brak uzasadnienia	<p>Uzasadnieniem stanowiska eksperta w w/w sprawie są dostępne wyniki dotychczasowych badań:</p> <ul style="list-style-type: none"> • W retrospektywnym badaniu, przeprowadzonym w populacji amerykańskiej w latach 1989–1993, częstość hospitalizacji z powodu infekcji RSV w pierwszym roku życia, u dzieci z hsCHD, wynosiła 92 / 1000 dzieci i była trzykrotnie wyższa niż u dzieci z niskim ryzykiem wystąpienia zakażenia wirusem (30 / 1000 dzieci). W drugim roku życia częstość hospitalizacji była zdecydowanie niższa i wynosiła 18 / 1000 oraz 3,7 / 1000 odpowiednio. • Istotną cechą wpływającą na zwiększenie ryzyka zakażenia RSV jest nie tylko sama obecność wady, ale również jej rodzaj. Ryzyko powikłań zakażenia wirusem RS jest istotnie wyższe u dzieci z hemodynamicznie istotnymi wadami. W prospektywnym badaniu kohortowym Meberg 2006 (1987–2004 w Norwegii) obserwowano, że ryzyko hospitalizacji było znacząco wyższe u dzieci z hemodynamicznie istotnymi hsCHD niż u dzieci z łagodniejszymi wadami (9,2% vs 3,3%;

Ekspert	Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych	Argumenty przeciw finansowaniu ze środków publicznych	Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych
			<p>p = 0,01).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Najwyższe ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia RSV stwierdza się u niemowląt do 1.r.ż. oraz u dzieci z hemodynamicznie istotną hsCHD. • Pobyt w szpitalu dzieci z hsCHD z zakażeniem RSV, w porównaniu z dziećmi z grupy niskiego ryzyka, jest wydłużony, większy odsetek pacjentów wymaga leczenia w Oddziale Intensywnej Terapii, jak również stosowania wentylacji mechanicznej. • Szacuje się, że ok. 35% dzieci z hsCHD wymaga interwencji chirurgicznej lub cewnikowania serca w pierwszym roku życia. Zakażenie RSV może być przyczyną komplikacji pooperacyjnych lub odsuwania operacji w czasie u tych dzieci. <p>Grupa dzieci z hsCHD jest również szczególnie podatna na zakażenia szpitalne, gdyż wiele dzieci wymaga długiej lub wielokrotnej hospitalizacji.</p>

11.2. Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

W opinii Fundacji Serce Dziecka wnioskowana technologia powinna zostać objęta refundacją w podanym wskazaniu. Opinię tę uzasadniono stwierdzeniem, że wirus RS jest groźnym czynnikiem wywołującym ostrą niewydolność oddechową u dzieci z wrodzonymi wadami serca. Infekcja bardzo często związana jest z koniecznością hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii, co może opóźnić ratującą życie operację kardiologiczną oraz przyczynić się do pogorszenia stanu zdrowia dziecka. Zwrócono uwagę, że w okresie rekonwalescencji pooperacyjnej, w okresie obniżonej odporności organizmu, zakażenie może być bardzo niebezpieczne dla zdrowia i życia dziecka z wrodzoną wadą serca.

Ponadto jako krótko- i długoterminowe korzyści wymieniono skuteczność paliwizumabu w redukcji liczby hospitalizacji, poprawę funkcjonowania dziecka, utrzymanie jego planu leczenia (w tym leczenia kardiologicznego), wzmocnienie odporności, zabezpieczenie przed infekcjami wywoływanymi przez wirusa RS i ochronę przed dodatkowymi hospitalizacjami na innych oddziałach. Prezes Fundacji jest zdania, że sfinansowanie immunizacji zmniejszyłoby również stres rodziców związany z ryzykiem infekcji oraz traumę jaką jest opieka nad przewlekle chorym dzieckiem. Przedstawiono zdanie, że immunizacja jest jedynym sposobem zabezpieczenia tej szczególnej grupy dzieci przed infekcjami układu oddechowego ze względu na brak alternatywnego postępowania klinicznego.

Nie przedstawiono uwag do PL natomiast podkreślono, że profilaktyka anty RSV jest niezbędna dla każdego urodzonego z tym schorzeniem dziecka. Z informacji przedstawionych przez Fundację wynika, że w większości krajów Europy profilaktyka przeciwko RSV jest prowadzona u wszystkich dzieci z wrodzoną hemodynamicznie istotną wadą serca. Mimo małej liczebności grupy docelowej, profilaktyka w znaczący sposób mogłaby zredukować koszty związane z koniecznością leczenia powikłań.

12. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 25.10.2016 r., znak PLR.4600.1403.2.2016.MS (data wpływu do AOTMiT 25.10.2016 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na podstawie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016r., poz. 1536, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego: 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)”.

Wnioskowana technologia oceniana była w powyższym wskazaniu w Agencji w 2015 roku. Prezes Agencji, przychylając się do stanowiska Rady Przejrzystości wydał warunkowo pozytywną rekomendację - warunkiem było obniżenie ceny. Analitycy Agencji zwrócili uwagę na brak zmiany ceny we wniosku oraz RSS nie zmieniający ostatecznej ceny terapii względem poprzedniej propozycji. Nie stwierdzono również żadnych nowych dowodów na potwierdzenie skuteczności klinicznej.

Synagis jest obecnie refundowany w innym wskazaniu, w ramach programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną)”.

Problem zdrowotny

Oddechowy wirus syncytialny (RSV) (rodzina *Paramyxoviridae*, rodzaj *Pneumovirus*) należy do wirusów zawierających jednoniciowe (ss)RNA o ujemnej polaryzacji. Wrodzone wady serca (CHD) istotnie hemodynamicznie definiuje się jako nieprawidłowości strukturalne w obrębie wielkich naczyń serca lub klatki piersiowej, o realnym lub potencjalnym znaczeniu funkcjonalnym, mające znaczny wpływ na perfuzję krwi lub na krążenie. Dzieci z CHD należą do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia ciężkiej choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej infekcją wirusem RS.

Alternatywne technologie medyczne

Wnioskodawca jako alternatywną technologię medyczną wskazał brak profilaktyki/placebo. Analitycy w oparciu o argumentację zawartą w analizach, opinie ekspertów oraz wytyczne postępowania klinicznego uznają ten wybór za zasadny.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

Analiza kliniczna wykazała, że paliwizumab w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV, które wymagają hospitalizacji (zarówno ogółem, a także w podgrupie pacjentów chorujących na sinicze oraz niesinicze CHD oraz w populacji ≤ 6 miesiąca życia). Istotnie statystycznie było także zmniejszenie ryzyka przedłużonej (≥ 14 dni) hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV oraz zmniejszenie ryzyka hospitalizacji niezależnie od przyczyny. Ze względu na brak nowych dowodów, wyniki analizy skuteczności klinicznej nie różnią się od tych z AWA z 2015 r.

Oceniana interwencja, w porównaniu z placebo, przyczyniła się do istotnego zmniejszenia łącznej liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV (ogółem i w przeliczeniu na 100 pacjentów) oraz łącznej liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu. Paliwizumab największą skuteczność uzyskał w populacji dzieci poniżej 6 miesiąca życia, u których nie występowały sinicze wady serca.

Analitycy zidentyfikowali ograniczenia 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. Ze względu na subiektywność oceny stanu klinicznego dziecka, możliwe jest, że dzieci nie poddane hospitalizacji również były zarażone RSV, co może wiązać się z zawyżeniem skuteczności paliwizumabu w zakresie prewencji tych zakażeń. Dodatkowo, należy zauważyć, że szczepienie nie wpływa na zmniejszenie śmiertelności w populacji, a jedynie na częstość hospitalizacji pacjentów. Uwzględnione w pracy punkty końcowe związane z długością hospitalizacji zależą także od subiektywnej oceny lekarza. Ponadto dla części drugorzędowych punktów końcowych nie podano wartości wynikowych. Podano jedynie wartość p, co uniemożliwiło porównanie zmiany wartości parametru.

We wszystkich przeglądach systematycznych załączonych przez wnioskodawcę paliwizumab zmniejszał ryzyko hospitalizacji spowodowanej zakażeniem wirusem RS. Wyniki przeglądów Homaira 2014 oraz Wegzyn 2014 są podobne do wyników wcześniejszych opracowań. Zgodne są również z wynikami badania Feltes 2003, jednakże należy zwrócić uwagę, że populacja dzieci w przeglądach systematycznych była dużo szersza. Nie określono również, czy wrodzone wady serca, które kwalifikowały do włączenia do badania były istotne hemodynamicznie.

Analiza bezpieczeństwa

Istotnie statystycznie rzadziej raportowano:

- ciężkie zdarzenia niepożądane w grupie badanej niż w grupie placebo
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w podgrupie pacjentów z niesiniczymi CHD

Spośród szczegółowych zdarzeń niepożądanych, profilaktyka paliwizumabem wiązała się z istotnie statystycznie:

- większym ryzykiem wystąpienia infekcji ogółem,
- mniejszym ryzykiem wystąpienia infekcji wirusem RS

w porównaniu z placebo.

W poszerzonej analizie bezpieczeństwa w ramieniu paliwizumabu raportowano istotnie statystycznie mniej ciężkich zdarzeń niepożądanych (PSAE) niż w historycznej próbie kontrolnej dzieci nieobjętych profilaktyką. Spośród ocenianych PSAE istotne statystycznie różnice na korzyść paliwizumabu odnotowano tylko dla ciężkich infekcji. W przypadku infekcyjnych zdarzeń niepożądanych, występujących z częstotliwością co najmniej 1%, w grupie dzieci stosujących profilaktykę istotnie statystycznie rzadziej raportowano:

- zapalenie oskrzeli.
- odoskrzelowe zapalenie płuc,
- zakażenia pointerwencyjne
- zapalenie oskrzelików związanych z wirusem RS.

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Oszacowany przez wnioskodawcę ICUR dla porównania paliwizumab vs brak profilaktyki wyniósł 168 tys. zł/QALY w wariancie bez RSS i 163 tys. zł/QALY w wariancie z RSS. W obu wariantach wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności. Jednocześnie wartości te są wyższe niż ICUR oszacowany w AWA dla leku Synagis z 2015 roku (odpowiednio 162 tys. zł/QALY w wariancie bez RSS i 157 tys. zł/QALY w wariancie bez RSS). Różnica ta wynika z przyjęcia odmiennych wartości średniej masy początkowej dziecka oraz ryzyka zgonu podczas hospitalizacji. Pozostałe wartości zaimplementowane do modelu nie różnią się względem wartości wprowadzonych do modelu ocenianego w 2015 roku. Wprowadzenie nowych danych nie zmienia wniosku dotyczącego braku opłacalności kosztowej wnioskowanej technologii.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu (130 002 zł), wynosi 1 611,54 zł za Synagis 50 mg i 3 223,09 zł za 100 mg. Cena ta dotyczy zarówno wariantu z RSS i bez RSS. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z przedstawieniem wyników badania RCT dowodzącego wyższej skuteczności wnioskowanej technologii nad komparatorem w opinii analityków Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Główne ograniczenia analizy dotyczą możliwości przeszacowania efektów zdrowotnych ze względu na przyjęcie użyteczności wynoszącej 1 dla pacjentów powyżej 16 roku życia, oraz braku uwzględnienia kosztów wynikających z utraty niewykorzystanego produktu leczniczego. Również uwzględnienie efektów zdrowotnych przez 16 lat może powodować przeszacowanie efektów zdrowotnych, przy czym podejście takie było stosowane w innych analizach ekonomicznych uwzględnionych w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

Wyniki analizy wpływu na budżet z perspektywy NFZ wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii paliwizumabem w wariantcie z RSS w pierwszym roku wydatki wzrosną o ok. [redacted] zł (min: [redacted] zł, maks: [redacted] zł), a w drugim i trzecim roku o ok. [redacted] zł (min: [redacted] zł, maks: [redacted] zł). W wariantcie bez RSS w pierwszym roku wydatki wzrosną o ok 3,48 mln zł (min: 3,13 mln zł, maks: 5,02 mln zł) w pierwszym roku i o około 3,43 mln zł (min: 3,09 mln zł, maks: 4,90 mln zł) w kolejnych latach.

Według wnioskodawcy w oparciu o dane KROK za 2013 rok i opinię [redacted] populacja docelowa wynosi 321 osób na rok (w pierwszym sezonie 327). Profesor Białkowski, Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii dziecięcej szacuje populację docelową dla produktu leczniczego Synagis na około 150 dzieci. Wynika to z zawężenia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego uzgodnionych na etapie konsultacji z Ministerstwem Zdrowia. Pozostali eksperci poproszeni przez Agencję o opinię szacują, że populacja dzieci mogących zostać włączonych do programu lekowego będzie wynosiła około 300 osób.

Wyniki oszacowań wpływu na budżet z perspektywy NFZ dokonanych przez analityków Agencji przy założeniu populacji docelowej wynoszącej 150 osób wykazują, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji terapii paliwizumabem w wariantcie z RSS w pierwszym roku wydatki wzrosną o ok. [redacted] zł, a w drugim i trzecim roku o ok. [redacted] zł. W wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o [redacted] zł w pierwszym roku i [redacted] złotych w kolejnych latach.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Do wstępnej wnioskowanej wersji programu lekowego po konsultacjach z Ministerstwem Zdrowia wprowadzono zmiany w kryteriach kwalifikacji. Zgodnie z wprowadzonymi zmianami do programu kwalifikują się dzieci z jawną niewydolnością serca utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego, umiarkowanym i ciężkim pierwotnym nadciśnieniem płucnym oraz wadami sinicznymi z przezskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%. Włączenie do programu wymaga kwalifikacji pacjentów przez upoważnione osoby (konsultant wojewódzki w dziedzinie kardiologii dziecięcej w porozumieniu z konsultantem krajowym w dziedzinie kardiologii dziecięcej na podstawie dokumentacji z ośrodka prowadzącego leczenie). Zmiany te prawdopodobnie spowodują zmniejszenie liczby pacjentów włączanych do programu.

Analitycy Agencji zwracają uwagę na brak zapisów w PL dotyczących: minimalnej efektywnej liczby dawek, zasadności kontynuacji podaży paliwizumabu w kolejnym sezonie u tego samego dziecka, czy liczby dawek, które należy podać po operacji serca.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

Uwzględniono 4 rekomendacje - 3 pozytywne (kanadyjską OMH 2016, niemiecką G-BA 2008 oraz francuską HAS 2000, 2004, 2007) i jedną negatywną (australijską PBAC 2005). W rekomendacjach pozytywnych (Niemcy, Kanada, Francja) zwraca się głównie uwagę na brak alternatywnych technologii lekowych oraz zmniejszenie przez paliwizumab częstości hospitalizacji w porównaniu z placebo. W rekomendacjach pozytywnych podkreślono jednak, że korzyści ze stosowania preparatu Synagis zostały uznane za umiarkowane. W rekomendacji negatywnej (Australia) zwrócono uwagę na zbyt wysoki koszt terapii paliwizumabem w stosunku do obserwowanych efektów klinicznych oraz 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.

13. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- 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 *acta paediatrica* (vol. 100, pp. 59-59). Commerce place, 350 main st, malden 02148, ma usa: wiley-blackwell.
- Feltes 2003** Feltes TF, Caba ka AK, Meissner HC, i in. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *The Journal of Pediatrics*. 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. *Pediatric Research*. 2011; 70(2):186–191.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- 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>
- 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** Chantepe 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>
- 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>
- NPA 2015** Goldstein M., Merritt, T.A., Phillips R., Martin G. Hall S., Yogev R., Spitzer A.: National Perinatal Association 2015 Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention Guideline. *Neonatology Today* Vol. 9 Issue 11, November 2014
- 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>
- PHAC 2013** Canadian Immunization Guide. Part 5. 2013. Public Health Agency of Canada <http://healthycanadians.gc.ca/publications/healthy-living-vie-saine/5-canadian-immunization-guide-canadien-immunisation/index-eng.php#p5a4f>
- PHE 2011** Respiratory syncytial virus: the green book, chapter 27a, Public Health England; https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/458469/Green_Book_Chapter_27_a_v2_OW.PDF
- Prescrire 2004** Palivizumab moderate reduction in hospitalization care. *Rev Prescrire* October 2004, 24 (254): 657-1/657-5
- PTN 2015** Standardy Opieki Medycznej nad noworodkiem w Polsce, Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego pod red. Prof. Dr hab. Marii Borszewskiej Kornackiej, Warszawa 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>.
- Dobrzańska 2005** Dobrzańska A, Helwich E, Kawalec W, i in. Zasady zapobiegania rozwojowi zakażeń wywołanych wirusem RS w grupach wysokiego ryzyka. *Pediatrica Polska*. 2005; 80(9):829–830.
- Tulloh 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>
- 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.
- OMH 2016** http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/funded_drug/fund_respiratory.aspx

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>

Pozostałe publikacje

- Załącznik nr 5 do AWA** Analiza weryfikacyjna dla produktu leczniczego Synagis we wskazaniu zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24) z 2005 roku http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/048/AWA/048_AWA_OT-4351-11_Synagis_profilaktyka_RSV_15.05.2015_BIP.pdf
- ChPL Synagis** Charakterystyka produktu leczniczego Synagis http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000257/WC500056908.pdf
- Cingoz 2009** mAbs 1:5, 439-442; September/October 2009
- Denys 2009/2010** Denys A., Zakażenia wirusowe, [w:] Wie ka Interna. Pulmonologia. Część I, pod red. Antczak A., Medical Tribune Polska, Warszawa 2009/2010.
- EMA** EPAR summary for the public Synagis (palivizumab); EMA/696316/2013
- 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.
- Forgel 2008** Frogel M., Nerwen C., Cohen A., VanVeldhuisen P., Harrington M., Boron M.; Palivizumab Outcomes Registry Group. Journal of Perinatology (2008) 28, 511–517
- 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.
- PSUR** Palivizumab Periodic Safety Update Report 19 June 2011 – 18 June 2016
- 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.
- Rekomendacja nr 4/2009 Prezesa Agencji z dnia 23 listopada 2009 r** http://wwwold.aotm.gov.pl/assets/files/rada/rekomendacje_stanowiska/synagis/rekomendacja_prezesa_AOTM_4_2009_Synagis.pdf
- Rekomendacja nr 70 Prezesa Agencji z dnia 17 września 2012 r.** http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/068/REK/RP_70_2012_Synagis.pdf
- Rekomendacja nr 71/2012 Prezesa Agencji z dnia 17 września 2012 r.** http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/068/REK/RP_71_2012_Synagis.pdf
- Uchwała Rady Przejrzystości nr 80/2012 i z dnia 17 września 2012 r** http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/068/SRP/U_23_279_120917_stanowisko_80_Synagis_50mg.pdf
- Uchwała Rady Przejrzystości nr 81/2012 z dnia 17 września 2012 r** http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2012/068/SRP/U_23_279_120917_stanowisko_81_Synagis_100mg.pdf
- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2015 r.** http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/048/SRP/U_16_173_150525_stanowisko_68_Synagis_50_mg_w_ref.pdf
- Stanowisko Rady Przejrzystości nr 69/2015** http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/048/SRP/U_16_174_150525_stanowisko_69_Synagis_100_mg_w_ref.pdf
- Rekomendacja nr 43/2015 Prezesa Agencji z dnia 25 maja 2015 r** http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/048/REK/RP_43_2015_Synagis.pdf
- Szabo 2013** Szabo S., Gooch K., Bibby M, Vo P., Mitchell I.,Bradt P., Levy A.: The risk of mortality among young children hospitalized for severe respiratory syncytial virus infection; PaediatricRespiratoryReviews13(S2) (2012) S1–S8.

14. Załączniki

- Zał. 1. [REDACTED] Paliwizumab (Synagis) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, analiza kliniczna, wersja 2.1, HTA Consulting, Kraków, czerwiec 2016;
- Zał. 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 2.2, HTA Consulting, Kraków, grudzień 2016
- Zał. 3. [REDACTED], Paliwizumab (Synagis®) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca, Analiza wpływu na budżet, wersja 2.3, HTA Consulting, Kraków, grudzień 2016
- Zał. 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 2.2, HTA Consulting, Kraków, lipiec 2016.
- Zał. 5. AWA dla leku Synagis. AOTMiT 2015
- Zał. 6. Uzgodniony projekt programu lekowego

Aneks 1. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

W związku z obowiązującymi od sierpnia 2016 roku wytycznymi oceny technologii medycznych (HTA) AOTMiT poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem wytycznych.

Informacje wstępne:

- W analizie nie zamieszczono informacji o konflikcie interesów autorów analizy oraz autorów rekomendacji klinicznych;

Analiza problemu decyzyjnego:

- W analizie nie uwzględniono wszystkich wytycznych postępowania medycznego. Wyjaśnienie: w analizie uwzględniono 9 rekomendacji klinicznych, przy czym analitycy Agencji odnaleźli uwzględnili dodatkowo 7 rekomendacji (Prescrire 2004, SSP 2004, JSPCCS 2006, AQuAS 2007, CPS 2009, AWMF 2012, IEHP 2014);
- Raportowanie złożonych punktów końcowych nie zostało wykonane zgodnie z wytycznymi;
- Określenie kompetencji niezbędnych do zastosowania technologii zostało wykonane w sposób niepełny - kwalifikację do udziału w PL zatwierdza konsultant wojewódzki w dziedzinie neonatologii w porozumieniu z konsultantem krajowym na podstawie dokumentacji z ośrodka. Nie podano jednak informacji jakie powinny być kwalifikacje personelu medycznego aby wnioskować do konsultanta o zakwalifikowanie pacjenta do PL i aby zastosować wnioskowaną technologię;
- W analizie nie uwzględniono wszystkich rekomendacji refundacyjnych. Wyjaśnienie: w analizie uwzględniono 2 rekomendacje refundacyjne, przy czym analitycy Agencji odnaleźli i uwzględnili dodatkowo 2 rekomendacje (OMH 2016 i G-BA 2008).
- Nie opisano niezbędnych informacji, które należy przekazać pacjentowi/opiekunowi. Wyjaśnienie: nie podano informacji na temat ostrzeżeń i środków ostrożności zawartych w ChPL leku Synagis.

Analiza kliniczna:

- Ocena jakości informacji pozyskanych z badań nie została przeprowadzona zgodnie z odpowiednimi skalami. Wyjaśnienie: zgodnie z aktualnie obowiązującymi wytycznymi badania prospektywne z grupą kontrolną i randomizacja należy ocenić za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration, przeglądy systematyczne oceniane są za pomocą skali AMSTAR;

Analiza ekonomiczna:

- W ramach przeglądu systematycznego literatury pod kątem zidentyfikowania wcześniejszych analiz poświęconych ocenianej technologii medycznej nie przeprowadzono wyszukiwania w Bibliotece Cochrane;
- W modelu nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów;

Analiza wpływu na budżet:

- Nie przeprowadzono analizy wrażliwości dla wszystkich kluczowych parametrów. Wyjaśnienie: Wydatki budżetu nie odpowiadają rzeczywistości dokonywanym opłatom ponieważ część leku nie zostanie wykorzystana i należy zakupić większą ilość opakowań (bez kosztów utylizacji);
- Nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku, w tym dla ceny progowej;