

## Rekomendacja nr 2/2017

z dnia 10 stycznia 2017 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis,  
palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1ml.,  
Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml,  
0,5ml, 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).**

**Prezes Agencji** nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1ml., Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 0,5ml, 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)

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej ze względu na brak efektywności kosztowej.

Ocena ekonomiczna wskazała, że zastosowanie paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV jest technologią nieefektywną kosztowo. W modelu przyjęto założenie, o jednokrotnym zakażeniu w trakcie sezonu co może prowadzić do przeszacowania efektów zdrowotnych. Dodatkowo w ramach analizy nie uwzględniono kosztów wynikających z utraty niewykorzystanego produktu leczniczego (tzw. wastage), co może wpływać na przeszacowanie efektów zdrowotnych.

Należy także podkreślić, że w Rekomendacji nr 43/2015 dotyczącej oceny pawilizumabu (Synagis) w takim samym wskazaniu Prezes Agencji wskazał na konieczność zapewnienia efektywności kosztowej wnioskowanej technologii medycznej, co w obecnym wniosku nie zostało uwzględnione, pomimo oparcia wnioskowania dot. skuteczności i bezpieczeństwa na tych samych dowodach naukowych.

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet może nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika ze względu na niepewność związana z rzeczywistą liczbą pacjentów,

którzy zostaną włączeni do wnioskowanego programu lekowego. Wynika ona zarówno z rozbieżności pomiędzy opiniami ekspertów oraz oszacowaniami wnioskodawcy.

Analiza kliniczna wskazuje na wyższą skuteczność paliwizumabu nad brakiem profilaktyki w zapobieganiu zakażeniom wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca. Wyniki badania Feltes 2003 wskazują, że paliwizumab wpływa 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.

**Aktualnie w populacji pediatrycznej z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca obecnie brak jest profilaktyki zakażeń wirusem RS, co wskazuje na niezaspokojone potrzeby w populacji. Odnalezione rekomendacje kliniczne jednoznacznie wskazują paliwizumab jako jedyną dostępną formę profilaktyki zakażeń wirusem RS. Jednocześnie wyniki analizy klinicznej wskazują na wyższą skuteczność paliwizumabu nad brakiem profilaktyki we wnioskowanym wskazaniu. Dlatego też Prezes Agencji w sytuacji zapewnienia przez wnioskodawcę efektywności kosztowej, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis w ramach programu „Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca” (ICD-10 Q20-Q24)**

#### **Przedmiot wniosku**

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

- Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100mg/ml, 1ml., EAN: 8054083006109, cena zbytu netto [REDAKTOWANE]
- Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 0,5ml., EAN: 8054083006093, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny 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)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie. Wniosek zawiera instrument dzielenia ryzyka.

#### **Problem zdrowotny**

Syncytialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus*, RSV) jest jedną z przyczyn zakażeń dolnych dróg oddechowych u niemowląt i dzieci. Zakażenie wirusem następuje głównie drogą kropelkową oraz drogą kontaktową. Do zakażeń u dzieci dochodzi najczęściej pomiędzy 2, a 6 miesiącem życia. Do czynników ryzyka zalicza się: wcześniactwo, sztuczne karmienie, liczne rodzeństwo, dysplazję oskrzelowo-płucną, wady wrodzone serca, choroby immunodeficytowe i zakażenie wirusem HIV. U dzieci pierwotne zakażenie wirusem RS może przebiegać w formie lekkiego nieżytu górnych dróg oddechowych lub w postaci ciężkiego schorzenia dróg oddechowych m.in. zapalenia płuc, zapalenia oskrzelików.

Wrodzone wady serca (CHD ang. congenital heart disease) są to nieprawidłowości w strukturze serca lub jego czynności. Do wad hemodynamicznych zalicza się: siniczne wady serca, nadciśnienie płucne i niewydolność serca. Cechą sinicznych wad serca jest mieszanie się krwi żyłnej z tętniczą, co prowadzi do hipoksemii, której skutkiem jest zasinienie powłok skórnych i błon śluzowych.

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.

Zakażenia wirusem RSV mają charakter sezonowy i w klimacie umiarkowanym pojawiają się w okresie od października do kwietnia. Z polskich danych epidemiologicznych z lat 1999/2000 wynika, że 21% hospitalizowanych niemowląt z powodu ostrych zakażeń dolnych dróg oddechowych było zainfekowanych wirusem RSV. Jak podaje Narodowy Fundusz Zdrowia w roku 2013 na podstawie klasyfikacji wg jednorodnych grup pacjentów (JGP) odnotowano 951 hospitalizacji dzieci z powodu ostrego zapalenia oskrzelików wywołanego wirusem RS, co stanowiło 1,1% wszystkich hospitalizacji z powodu chorób układu oddechowego (ICD-10-J21,0).

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 istotnie hemodynamicznie.

W większości przypadków rokowanie jest dobre. Ze względu na brak wytwarzania się odpowiedzi odpornościowej względem wirusa, możliwe są ponowne zakażenia wirusem w przyszłości, jednak ich przebieg jest łagodniejszy. Śmiertelność dzieci z zakażeniami RSV waha się od 2-3% do 37% głównie u niemowląt z uszkodzeniami układu oddechowego, krążenia lub odporności.

#### **Alternatywna technologia medyczna**

Wszystkie z odnalezionych wytycznych jako jedyną dostępną formę profilaktyki zakażeń wirusem RS u dzieci z CHD zalecają stosowanie iniekcji paliwizumabem.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 28.12.2016 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.

Terapia dzieci zarażonych wirusem aktualnie ma charakter leczenia objawowego., głównie w warunkach szpitalnych. Leczenie to obejmuje najczęściej podawanie leków przeciwgorączkowych, przeciwzapalnych oraz leków rozszerzających oskrzela. Niekiedy wymagane jest również prowadzenie oddechu wspomaganego. Duże znaczenie ma również nawilżanie powietrza, inhalacja solą fizjologiczną oraz oklepywanie klatki piersiowej dziecka.

#### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Synagis to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw wirusowi RS

Synagis jest wskazany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych (ICD-10 Q20-Q24), wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus, RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV:

- 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.

Wnioskowany program lekowy zakłada podawanie 5 dawek preparatu w comiesięcznych odstępach w sezonie występowania zakażeń RS (październik-kwiecień) dzieciom poniżej 1 r.ż z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca, co stanowi zawężenie wskazania rejestracyjnego.

#### **Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa**

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

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

Ocenę skuteczności paliwizumabu przeprowadzono w porównaniu z placebo. Do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne Feltes 2003. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła 1287 osób, zaś okres leczenia wynosił 150 dni. Badanie zostało ocenione na 4/5 punktów w skali Jadad (brak wskazania przyczyny wykluczenia pacjentów z badania).

#### Skuteczność:

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

W badaniu Feltes 2003 raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- zmniejszenie ryzyka ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji:
  - 45% w populacji ogółem [ RR-ryzyko względne, ang. *relative risk*=0,55 (95%CI: 0,37; 0,82); NNT (liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego ang. *number needed to treat*) =23 (95%CI:14, 66)],
  - 58 % w populacji pacjentów cierpiących na niesinicze CHD [RR=0,42 (95%CI: 0,24; 0,76) p=0,003; NNT=15(9; 42)]
  - 51% w populacji pacjentów ≤6 m.ż. [RR=0,49 (95%CI: 0,30; 0,80), NNT=17 (10; 48)];
- redukcję o 68% ryzyka przedłużonej hospitalizacji (≥14 dni) z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV [RR=0,32 (95%CI: 0,12; 0,86); NNT=60 (33, 323)]
- zmniejszenie o 12% ryzyka hospitalizacji bez względu na przyczynę [RR=0,88 (95%CI: 0,80; 0,97)]
- zmniejszenie łącznej liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań RSV (SD=367 vs 863 dni, p = 0,003)
- zmniejszenie łącznej liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu (SD=178 vs 658, p=0,014)

Brak istotnie statystycznych różnic odnotowano w zakresie:

- średniego czasu trwania hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV w dniach
- ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających przyjęcia na OIOM
- łącznej liczby dni spędzonych na OIOM z powodu zakażenia RSV
- ryzyka ciężkich powikłań RSV wymagających wentylacji mechanicznej
- liczby dni zakażenia RSV, w których wymagana była mechaniczna wentylacja

- ryzyka hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych
- częstości przeprowadzenia operacji serca lub interwencyjnego cewnikowania serca

### *Bezpieczeństwo*

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].

Brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą stosującą paliwizumab, a grupą przyjmującą placebo odnotowano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem, 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 oraz zgonów

W Charakterystyce Produktu Leczniczego jako działania niepożądane, które występują często podczas stosowania preparatu wskazano gorączkę, wysypkę i odczyn w miejscu podania.

W opiniowanym wniosku wykonano również pogłębioną analizę bezpieczeństwa. Przeszukano strony internetowe w celu wyszukania alertów bezpieczeństwa. Odnalezione na stronie Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration) informacje zawierały ostrzeżenie o możliwości występowania reakcji anafilaktycznej po podaniu leku. Na stronach Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych, Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency), nie zanotowano alertów bezpieczeństwa.

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa odniesiono się do dwóch opracowań (NCT01075178 i Feltes 2011). W retrospektywnym badaniu NCT01075178 ryzyko wystąpienia pierwszorzędowych działań niepożądanych (tj. śmierć, ciężka arytmia, ciężka infekcja) było istotnie statystycznie mniejsze w grupie paliwizumabu niż w grupie kontrolnej. W badaniu Feltes 2011, u 92,5% pacjentów zaobserwowano działania niepożądane, z czego 8,8% były związane z leczeniem. Występowanie ciężkich zdarzeń niepożądanych zanotowano u 49,7% pacjentów, z czego tylko 1% zostało ocenione jako związane z leczeniem.

### *Skuteczność praktyczna*

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca nie przedstawił badań dot. skuteczności praktycznej ocenianej technologii medycznej.

### *Ograniczenia analizy klinicznej:*

Na wiarygodność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- badanie mogło zawierać przypadki z wynikami fałszywie ujemnymi, przez co za przyczynę hospitalizacji uznano czynnik inny niż RSV. Tym samym można wnioskować, że rzeczywista skuteczność kliniczna paliwizumabu może być niższa. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego paliwizumab może wpływać na testy immunologiczne wykrywające obecność RSV,

co w rezultacie może doprowadzić do pojawienia się fałszywie ujemnych wyników testów diagnostycznych i wpłynąć na zaniżenie liczby hospitalizacji wywołanych infekcją RSV;

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

Na niepewność wyników analizy klinicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- wyniki analizy klinicznej oraz wnioskowanie oparto na wynikach 1 dostępnego badania RCT, w którym populację docelową stanowiły dzieci poniżej 2. roku życia. W badaniu nie podano dokładnych informacji na temat odsetka dzieci poniżej 1. roku życia, a analizę w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek przeprowadzono jedynie odnośnie do pierwszorzędowego punktu końcowego, przy czym analizowano podgrupy  $\leq 6$  mies. i  $> 6$  mies;
- w analizie klinicznej nie wskazano odsetka osób u których paliwizumab całkowicie zapobiegł wystąpieniu zakażenia RSV u dzieci z hemodynamicznie wrodzoną wadą serca, co utrudnia określenie skuteczności klinicznej wnioskowanego preparatu w zapobieganiu zakażeniom RSV;
- udział subiektywnej oceny lekarza dotyczącej czasu trwania hospitalizacji, która mogła być związana z okresem obserwacji po zakażeniu.

#### **Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka**



#### **Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych**

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

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

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

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

*Oszacowany próg opłacalności wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł).*

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

Opracowanie ekonomiczne paliwizumab vs. braku profilaktyki zostało przeprowadzone z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności. W analizie przyjęto 100- letni (dożywotni) horyzont czasowy. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta, która była jednoznaczna z perspektywą płatnika).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie paliwizumabu w miejsce braku profilaktyki jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) wyniósł 162 855 zł/QALY z perspektywy NFZ przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka oraz 168 496 PLN /QALY bez uwzględnienia RSS. Analiza kosztów-użyteczności dla paliwizumabu została przeprowadzona w porównaniu z brakiem profilaktyki, który w badaniach RCT został określony jako placebo. Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności o którym mowa w ustawie o refundacji

Cena zbytu netto (zarówno w modelu z RSS oraz bez RSS) dla opakowań paliwizumabu, przy którym koszt uzyskania dodatkowego QALY jest równy założonemu progowi opłacalności wynosi 1 611,54 zł za Synagis 50 mg i 3 223,09 zł za 100 mg. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że 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).

Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości 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.

#### *Ograniczenia analizy ekonomicznej*

Na niepewność wyników analizy ekonomicznej ma wpływ kilka aspektów, które wymieniono poniżej:

- W modelu przyjęto wartość użyteczności wynoszącą 1 dla pacjentów powyżej 16 roku życia oraz nie uwzględniono kosztów wynikających z utraty niewykorzystanego produktu leczniczego (tzw. wastage), co może wpływać na przeszacowanie efektów zdrowotnych. Jednocześnie struktura modelu nie umożliwia przeprowadzenia w prosty sposób kalkulacji i oszacowań po modyfikacji wartości użyteczności stanu zdrowia powyżej 16 roku życia.
- w modelu przyjęto założenie, zgodnie z którym pacjenci poddawani są profilaktyce RSV tylko w jednym sezonie zakażeń RSV. Przyjęto również możliwość zakażenia wirusem RSV tylko w jednym sezonie zakażeń (przy czym w warunkach rzeczywistych zakażenie wirusem RSV może również występować w sezonach kolejnych). Założenie o możliwości zakażenia wirusem RSV tylko w jednym sezonie może powodować przeszacowanie wyników zdrowotnych.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku*

wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z przedstawieniem badań RCT wskazujących na skuteczność preparatu Synagis we wnioskowanym wskazaniu nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

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

Liczbę pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnej decyzji oszacowano 327 osób w I roku i po 321 osób w II i III roku finansowania.

W przypadku pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Synagis, w wariantach z RSS, łączne wydatki płatnika publicznego wzrosną o ok. ██████████ w I roku oraz po ██████████ w II i III roku finansowania. RSS. W wariantach bez RSS pozytywna decyzja refundacyjna za skutkuje wzrostem wydatków o 3,48 mln PLN w I roku i po 3,43 mln PLN w II i III roku finansowania.

W wariantach minimalnym (założenie liczebności populacji docelowej niższej niż w wariantach podstawowym) po podjęciu pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji paliwizumabu nastąpi wzrost wydatków NFZ w wariantach z RSS o ok. ██████████ w I roku oraz o ██████████ w roku i III W wariantach nie uwzględniającym RSS wydatki te wyniosą 3,13 mln zł oraz 3,09 mln zł odpowiednio.

W wariantach maksymalnym (założenie liczebności populacji docelowej wyższej niż w wariantach podstawowym) po podjęciu pozytywnej decyzji dotyczącej refundacji paliwizumabu nastąpi wzrost wydatków NFZ w wariantach z RSS o ok. ██████████ w I roku oraz o ██████████ w II i III. W wariantach nie uwzględniającym RSS wydatki te wyniosą 5,02 mln zł oraz 4,90 mln zł odpowiednio.

#### *Ograniczenia analizy wpływu na budżet*

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Zmiany we wnioskowanym programie lekowym wprowadzone w wyniku konsultacji z Ministerstwem Zdrowia mogą spowodować obniżenie liczebności populacji włączanej do programu lekowego.



- Założono, na podstawie danych z KROK, że średni wiek dziecka operowanego to 5 m-cy i 6 dni. Zmienna ta może wpłynąć na wielkość populacji docelowej bądź ilość podawanych dawek. Należy także wskazać, że dane z KROK dotyczą populacji z wyłączeniem noworodków, co może obniżać liczebność populacji o dzieci poddane operacji w pierwszym miesiącu życia, a jednocześnie włączone do programu
- W analizie wpływu na budżet przyjęto odmienne założenia niż w analizie ekonomicznej:
  - 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. Należy zwrócić uwagę, że nie przedstawiono dowodów na skuteczność paliwizumabu podawanego w mniejszej liczbie dawek niż 5. Jednocześnie przyjęcie wyższej liczby dawek wiązałoby się z większymi wydatkami płatnika publicznego w przypadku objęcia leku Synagis refundacją we wnioskowanym wskazaniu.
  - założono, że pacjent może rozpocząć dawkowanie w jednym sezonie i kontynuować w kolejnych sezonach, co jest założeniem odmiennym niż w analizie ekonomicznej.
- W analizie wnioskodawcy nie uwzględniono skrajnie maksymalnego i minimalnego wariantu liczebności populacji docelowej.

#### *Obliczenia własne Agencji*

W ramach obliczeń własnych przyjęto liczebność populacji docelowej na poziomie 150 osób rocznie. Średnią ilość dawek przyjęto jak w obliczeniach wnioskodawcy

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. ██████████, a w drugim i trzecim roku o ok. ██████████, natomiast w wariantcie bez RSS wydatki wzrosną o 1,63 mln zł w pierwszym roku i 1,6 mln złotych w kolejnych latach.

W ramach obliczeń własnych przeprowadzono dodatkową analizę wrażliwości uwzględniającą możliwie najniższą i najwyższą wartość wydatków. Pod uwagę wzięto wariant minimalny uwzględniający najmniejszą populację obliczoną przez wnioskodawcę (289 osób) i liczbę dawek (3,64/3,67) oraz wariant maksymalny, uwzględniający największą populację (354 osoby) i liczbę dawek (4,92). najmniejszą i największą populację oszacowaną przez wnioskodawcę i liczbę dawek.

W wariantcie minimalnym po podjęciu pozytywnej decyzji o refundacji paliwizumabu w wariantcie z RSS wydatki NFZ wzrosną o ok. ██████████ zł w roku 2016/2017 oraz o ██████████ 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 z uwzględnieniem RSS wydatki wzrosną o ██████████ zł w roku 2016/2017 oraz ██████████ 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.

#### **Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka**

Należy zauważyć, że mimo propozycji RSS technologia nie jest efektywna kosztowo. Dlatego też konieczna jest taka modyfikacja mechanizmu, która pozwoliłaby na osiągnięcie ICUR co najmniej na poziomie progu opłacalności.

#### **Uwagi do zapisów programu lekowego**

Program lekowy zawiera niedoprecyzowane zapisy dotyczące przebiegu leczenia. 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).

W treści programu lekowego brakuje również doprecyzowania liczby dawek leku podawanych dziecku po przeprowadzeniu operacji serca. W opinii ekspertów klinicznych, 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.

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.

### **Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej**

*Przedmiotem analizy racjonalizacyjnej jest identyfikacja mechanizmu, którego wprowadzenie spowoduje uwolnienie środków publicznych w wysokości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów wynikającemu z podjęcia pozytywnej decyzji o refundacji wnioskowanej technologii medycznej w ocenianych wskazaniach.*

*Analiza racjonalizacyjna jest przedkładana jeżeli analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych wykazuje wzrost kosztów refundacji.*

Wnioskodawca przyjął założenie, że w przypadku objęcia paliwizumabu refundacją będzie obowiązywał zaproponowany RSS, w związku z czym przedstawił analizę racjonalizacyjną jedynie w wariancie z RSS. Należy zaznaczyć, że obliczenia zamieszczone w analizie racjonalizacyjnej wnioskodawcy nie zgadzają się z tymi uzyskanymi w analizie wpływu na budżet.

Obliczenia wykonane w ramach obliczeń własnych Agencji wskazują, że przy uwzględnieniu zaproponowanego RSS uzyskane oszczędności pokrywają w całości wydatki związane z refundacją leku Synagis. Zaproponowane rozwiązanie pozwala na dodatkowe zaoszczędzenie [ ] w roku 2016/2017 oraz po [ ] w roku 2017/2018 oraz 2018/2019.

### **Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii**

Odnaleziono 15 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania paliwizumabu w określonym wskazaniu (Polskie Towarzystwo Neonatologiczne 2015, Inland Empire Health Plan 2014 American Academy of Pediatrics 2014, Public Health Agency of Canada 2014, Public Health England 2011, Association of Scientific Medical Societies 2012, Canadian Paediatric Society 2009, Cincinnati Children's Hospital Medical Center 2010, Agency for Health Quality and Assessment of Catalonia 2007, Japanese Society of Pediatric Cardiology and Cardiac Surgery 2006, Scottish Intercollegiate Guidelines Network 2006, Zespół polskich ekspertów 2005, Zespół europejskich ekspertów z dziedziny kardiologii dziecięcej 2005, Swiss Society of Paediatrics 2004, French Paediatric Cardiac Society 2004, Canadian Paediatric Society 2015, National Perinatal Association 2015, Prescrire 2004.

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.

Należy jednak wskazać, że 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.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne:

- 3 pozytywne (kanadyjską Ontario Ministry of Health and Long-term Care 2016, niemiecką Gemeinsame Bundesausschuss 2008 oraz francuską Haute Autorité de Santé 2000, 2004, 2007)
- 1 negatywną (australijską PBAC 2005).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na brak alternatywnych technologii lekowych oraz zmniejszenie przez paliwizumab częstości hospitalizacji w porównaniu z placebo. Podkreślano 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.

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) Austria, Bułgaria, Czechy, Estonia, Litwa, Łotwa, Niemcy, Norwegia, Wielka Brytania, Włochy. Lek w ampułce 1 ml (100 mg) jest finansowany w 11 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych): Czechy, Estonia, Holandia, Irlandia, Litwa, Łotwa, Niemcy, Norwegia, Szwecja, Wielka Brytania, Włochy. Paliwizumab w dawce 0,5ml i 1ml jest refundowany w 3 krajach o zbliżonej wartości PKB *per capita* 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

### Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 25.10.2016r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.1403.2.2016.MS), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1ml., EAN: 8054083006109; Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 0,5ml., EAN: 8054083006093; na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia

12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr /2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Synagis (palivizumabum), kod EAN: 8054083006093, we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca; 4/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Synagis (palivizumabum), kod EAN: 8054083006109, we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca

### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Synagis (palivizumabum), kod EAN: 8054083006093, we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 4/2017 z dnia 9 stycznia 2017 roku w sprawie oceny leku Synagis (palivizumabum), kod EAN: 8054083006109, we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca
3. Raport nr OT.4351.36.2016 „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” Warszawa, 30 grudnia 2016r.