

**Formularz zgłaszania uwag do  
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
i analiz wnioskodawcy<sup>1</sup>**

<b>Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:</b>	
<b>Numer:</b>	OT.4351.36.2016
<b>Tytuł:</b>	Wniosek o objęcie refundacją leku <b>Synagis (paliwizumab)</b> w ramach programu lekowego: „ <b>Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20 - Q24)</b> ”

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. I. Krasickiego 26, 02-611 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską lub pocztową na adres siedziby Agencji.

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT<sup>2</sup>.

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)<sup>3</sup>** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

**Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:**

**Przemysław Kułach**

Dotyczy wniosku/ów będącego/ych przedmiotem obrad Rady Przejrzystości: **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)”**

Czego dotyczy DKI<sup>4</sup>:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości  
dotyczącego: .....

<sup>1</sup> zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

<sup>2</sup> zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>3</sup> o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008, Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.)

<sup>4</sup> zaznaczyć tylko 1 pole

- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej

.....

- ~~Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu~~

.....

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu<sup>5</sup>:

- nie zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.),

- zachodzą** okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027 z późn. zm.), tj.:

- pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;

- pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

- pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;

- posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

- prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.

*Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiąże Panią/Pana (małżonka/małżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.*

Pracownik Wnioskodawcy – AbbVie Polska Sp z o.o.....

Jestem świadoma/y odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

**Data składania i podpis osoby składającej DK1** .....

<sup>5</sup> niepotrzebne skreślić

## 2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Str. 28–9, str. 36	<p><b>Dotyczy:</b> Zarzuty odnoszące się do niespełnienia wymagań zawartych w wytycznych HTA obowiązujących od sierpnia 2016, w tym</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• <i>Uwzględnienie w strategii jedynie badań dotyczących efektywności eksperymentalnej, a nie efektywności praktycznej (str. 28)</i></li> <li>• <i>Brak oceny ryzyka błędu systematycznego wg Cochrane Collaboration dla włączonego badania (str. 28-9)</i></li> <li>• <i>Brak wskazania kodów ICD-10 oraz ICD-9 odnoszących się odpowiednio do działań niepożądanych oraz procedur służących do ich monitorowania (str. 36),</i></li> </ul> <p>Przedłożone analizy HTA spełniały wymogi formalne obowiązujące na dzień złożenia wniosku, tj. 13 lipca 2016 r., zawarte w minimalnych wymogach Ministra Zdrowia i odnoszące się do zakresu materiału dowodowego, sposobu oceny wiarygodności włączonych badań oraz zakresu analizy bezpieczeństwa.</p> <p>Tym samym wymaganie dotyczące zgodności niniejszej analizy z Wytycznymi HTA, które zostały opublikowane i weszły w życie w sierpniu 2016 r., należy uznać za bezzasadne.</p>
Str. 29	<p><b>Dotyczy:</b> <i>„Analitycy Agencji odnaleźli jedną publikację (Paes 2013) odnoszącą się do skuteczności praktycznej paliwizumabu. (...) wnioskodawca nie powołał się w analizie na powyższy rejestr ani nie przedstawił innych dowodów na skuteczność praktyczną wnioskowanego leku.”</i></p> <p>Przedłożone analizy HTA spełniały wymogi formalne obowiązujące na dzień złożenia wniosku, tj. 13 lipca 2016 r., zawarte w minimalnych wymogach Ministra Zdrowia i odnoszące się do zakresu materiału dowodowego. W ramach analizy klinicznej wnioskowanie oparto o badania pierwotne o najwyższym poziomie wiarygodności metodologicznej, a także zaprezentowano wnioski z odnalezionych przeglądów systematycznych z meta-analiza lub bez niej, co stanowiło podejście zgodne z Wytycznymi HTA z 2009 roku.</p> <p>Praca Paes 2013 przedstawia dane z rejestru CARESS, obejmującego dzieci, które otrzymały co najmniej jedną dawkę paliwizumabu w czasie sezonu zakażeń RSV w latach 2005–2012. W pracy uwzględniono 13 310 pacjentów z różnymi czynnikami ryzyka, w tym 1 414 dzieci z hemodynamicznie istotnymi wrodzonymi wadami serca (HSCHD). Wśród chorych z HSCHD częstość hospitalizacji z powodu choroby dróg oddechowych wynosiła 10,3%, a częstość infekcji z potwierdzonym zakażeniem RS 2,05%. Tym samym częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV u osób leczonych paliwizumabem w rzeczywistej praktyce klinicznej badania Paes 2013 była niższa, niż w odnalezionym badaniu eksperymentalnym.</p>
Str. 29	<p><b>Dotyczy:</b> <i>„W odniesieniu do punktu 2.5 nowych Wytycznych HTA, w przypadku raportowania złożonych punktów końcowych niezbędne jest podanie nie tylko wyników złożonego punktu końcowego, ale też oddzielnie dla każdego komponentu, nawet gdy nie osiągnęły istotności statystycznej.”</i></p> <p>Analiza efektywności klinicznej przeprowadzona była zgodnie z wymogi formalnymi aktualnymi na dzień złożenia wniosku tj. 13 lipca 2016 r.</p> <p>W analizie klinicznej przeanalizowano i przedstawiono wszystkie opublikowane wyniki odnoszące się do ocenianego, pierwszorzędowego punktu końcowego, który obejmował zarówno hospitalizacje z powodu pierwotnego zakażenia RSV oraz hospitalizacje z powodu szpitalnego zakażenia RSV.</p> <p>W publikacji badania Feltes 2003 raportowano, iż paliwizumab w znamiennej statystycznie sposób redukuje ryzyko wystąpienia pierwszorzędowego punktu</p>

	<p>końcowego (5,3% vs. 9,7%) oraz w sposób numeryczny zmniejszył ryzyko zdarzeń związanych ze szpitalnymi zakażeniami RSV (0,5% vs 1,4%). W badaniu Feltes 2003 nie przedstawiono wyników odnoszących się do hospitalizacji z powodu pierwotnego zakażenia RSV, przy czym zakładając, iż stanowią one różnicę wszystkich zdarzeń oraz hospitalizacji związanych zakażeniami szpitalnymi, uzyskany wynik wskazuje na znamienne statystycznie redukcje ryzyka hospitalizacji z powodu pierwotnych zakażeń RSV w grupie paliwizumabu (31/639 vs. 54/648; RR = 0,58 [0,38; 0,89]).</p> <p>Brak istotności statystycznej dla porównania ryzyka hospitalizacji z powodu zakażeń szpitalnych najpewniej związane jest z ich niewielką częstością, a tym samym z faktem, iż badanie nie zostało zaprojektowane i nie posiadało odpowiedniej mocy statystycznej do ich oceny.</p>
Strona 32	<p><b>Dotyczy:</b> <i>Porównanie profilu bezpieczeństwa postaci płynnej i liofilizowanej paliwizumabu</i></p> <p>Postać płynna paliwizumabu była wykorzystana w badaniu klinicznym u dzieci z hemodynamicznie istotną wadą serca autorstwa Feltes i wsp. 2011 (Pediatr Res 70: 186–191, 2011), gdzie porównywano dwa leki: motawizumab i paliwizumab. Ciężkie działania niepożądane związane z lekiem paliwizumab wystąpiły w grupie 6 (1,0%) pacjentów, zaś ciężkie działania niepożądane ogółem w grupie 304 (49,7%) pacjentów. W publikacji Feltes 2003 (J Pediatr 2003;143:532-40), gdzie stosowano paliwizumab w formie proszku do przygotowania roztworu do wstrzykiwań ciężkie działania niepożądane związane z lekiem paliwizumab wystąpiły u 0 (0,0%) pacjentów, zaś ciężkie działania niepożądane ogółem w grupie 354 (55,4%) pacjentów. Takie pośrednie porównanie świadczy o podobnym profilu tolerancji postaci leku w płynie w porównaniu do postaci w proszku do przygotowania roztworu do wstrzykiwań.</p>
Str. 34–35	<p><b>Dotyczy:</b> <i>„W PSUR opisano także postmarketingowy kanadyjski rejestr CARESS obejmujący lata 2005–2012. (...) W subpopulacji dzieci z CHD istotnie statystycznie większy odsetek pacjentów był hospitalizowanych z powodu infekcji dróg oddechowych, niż odsetek pacjentów niehospitalizowanych (p&lt;0,0005).”</i></p> <p>Zaprezentowane w badaniu Paes 2013 wyniki zostały błędnie zinterpretowane przez analityków Agencji. W cytowanej pracy w populacji dzieci z CHD hospitalizowanych było 10% pacjentów (n/N: 146/1414), zaś niehospitalizowanych 90% (n/N: 1268/1414).</p> <p>Prawidłowa interpretacja raportowanych wartości to: <i>w podgrupie osób hospitalizowanych odsetek pacjentów z HSCHD był istotnie statystycznie wyższy niż w grupie dzieci niehospitalizowanych (16,7% vs 10,2%; p&lt;0,0005).</i></p> <p>Innymi słowy wynik ten wskazuje, iż obecność HSCHD stanowi czynnik ryzyka hospitalizacji, co przemawia za słusznością stosowania paliwizumabu w tej grupie pacjentów.</p>
Str. 35	<p><b>Dotyczy:</b> <i>„W grupie stosującej paliwizumab istotnie statystycznie spadało ryzyko wystąpienia infekcji RSV, natomiast znamienne wyższe było ryzyko infekcji ogółem.”</i></p> <p>Nieprawdą jest, że paliwizumab zwiększa ryzyko infekcji ogółem.</p> <p>Zgodnie z wynikami analizy bezpieczeństwa badania Feltes 2003 profilaktyczne stosowanie paliwizumabu wiązało się z istotnie statystycznie mniejszym ryzykiem wystąpienia infekcji RSV (9,1% vs 13,3%; RR = 0,68 [0,50; 0,94]), natomiast paradoksalnie większym ryzykiem wystąpienia zdarzeń, które opisano jako „infekcje”, bez podania ich etiologii (5,6% vs 2,9%; RR = 1,92 [1,11; 3,31]).</p> <p>Wspomniane „infekcje” stanowią jedynie niewielki odsetek wszystkich infekcji raportowanych w badaniu Feltes 2013. W grupie kontrolnej ryzyko samych tylko</p>

	<p>zakażeń RSV wynosiło ponad 13%, zapalenia płuc wystąpiły u prawie 10%, a infekcje wirusowe u 7,4% pacjentów, podczas gdy zdarzenia opisane jako „infekcje” zaledwie u 2,9% chorych.</p> <p>Wydaje się zatem prawdopodobne, że raportowane zdarzenia opisywane jako „infekcje” mogą dotyczyć zdarzeń niezaklasyfikowanych w innych obszarach, przy czym nie zostało to w sposób jednoznaczny wyjaśnione w dostępnym materiale dowodowym.</p> <p>Tym samym określanie omawianych „infekcji” mianem „infekcji ogółem” jest błędem i może prowadzić do nieuprawnionego wnioskowania o gorszym profilu bezpieczeństwa ocenianej terapii.</p>
Str. 35–36	<p><b>Dotyczy:</b> <i>„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. (...) wnioskowana technologia spełnia tylko niektóre z tych kryteriów.</i></p> <p>Wnioskowana technologia spełnia większość z tych kryteriów, tj. zmniejsza ryzyko hospitalizacji oraz zmniejsza ryzyko agresywnej terapii pacjentów (tj. zmniejsza ryzyko ciężkich powikłań RSV wymagających wentylacji mechanicznej, liczbę dni zakażenia RSV, w których wymagana była wentylacja mechaniczna).</p> <p>Badanie Feltes 2003 wykazało przewagę paliwizumabu nad grupą kontrolną w odniesieniu do zdarzeń o wysokiej istotności klinicznej, tj. hospitalizacji z powodu zakażeń RSV.</p> <p>Badanie Feltes 2003 nie zostało zaprojektowane i nie posiadało odpowiedniej mocy statystycznej do porównania ryzyka zgonu pomiędzy grupami, jednak jego wyniki wskazują na trend w kierunku niższej śmiertelności w grupie dzieci otrzymujących paliwizumab w porównaniu z brakiem profilaktyki (3,3% vs 4,2%; RR = 0,79 [0,45; 1,38]).</p> <p>Należy podkreślić, iż przy śmiertelności w populacji badanej na poziomie 4,2%, wykazanie 20% redukcji ryzyka zgonu na poziomie istotności statystycznej <math>\alpha=0,05</math>, przy mocy statystycznej <math>\beta=0,80</math> wymagałoby zrekrutowania do badania około 7 tys. pacjentów (przy założeniu braku utraty z badania).</p> <p>Szczegółowe informacje znajdują się na stronie 30 Analizy, gdzie opisano wyniki analizy skuteczności.</p>
Tab 1 str 10 poz 4, Rozdz. 5.2.3.str 40, Rozdz. 6.3.1. str. 47	<p>W ramach analizy wrażliwości nie uwzględniono kosztu utraty leku i utylizacji niewykorzystanych dawek leku. Zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ Nr 66/2016/DGL świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość substancji czynnej, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Niewykorzystane części postaci substancji czynnych nie podlegają rozliczeniu. W związku z powyższym w analizach koszt dawki leku zużytej w jednym podaniu określono przy uwzględnieniu faktycznej wielkości zużytej dawki. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami analizy BIA i AE powinny uwzględniać wydatki z perspektywy NFZ i pacjentów. Koszt utylizacji niewykorzystanego produktu nie jest ani kosztem pacjenta, ani kosztem NFZ, dlatego też nie został uwzględniony w przedstawionych analizach. W związku z tym realne koszty ponoszone przez płatnika publicznego nie będą wyższe niż w analizie BIA wnioskodawcy. Dla wnioskodawcy nie jest zrozumiałe stanowisko analityków Agencji dotyczące zwiększenia kosztów dla płatnika z uwagi na niewykorzystanie dawek leku. Wspomniane różnice w raportowaniu świadczeniodawców nie mogą być argumentem w rozważaniu, gdyż należy przyjąć transparentność w relacjach między płatnikiem a świadczeniodawcami. Koszty utylizacji niewykorzystanego leku, zgodnie z informacjami zawartymi w ww. zarządzeniu, obciążają świadczeniodawcę, a nie płatnika publicznego.</p>
Tab 1 str 10, str 11	Wyjaśnienie podano w kolejnych uwagach.

<p>Rozdz. 5.3.1 str. 41</p>	<p>W analizie użyteczność stanu zdrowia dla pacjentów powyżej 16. roku życia przyjęto na poziomie użyteczności pełnego zdrowia (wynoszącej 1) ze względu na fakt, że po upływie tego czasu nie powinien ujawniać się wpływ wystąpienia powikłań związanych z zakażeniem RSV w niemowlęctwie na jakość życia pacjentów. Założenie jakości życia równej pełnemu zdrowiu ma charakter upraszczający obliczenia i nie powinien w znaczący sposób wpływać na wyniki przeprowadzonej analizy.</p> <p>Kwestia uwzględnienia wastage omówiona została w poprzedniej uwadze.</p> <p>W analizie uwzględniono możliwość wystąpienia zakażenia RSV oraz stosowania profilaktyki tylko w jednym sezonie zakażeń zgodnie z podejściem zastosowanym w badaniu oceniającym efektywność badanej interwencji.</p>
<p>Rozdz. 5.3.2 str 42, rozdz. 5.4 str 43</p>	<p>Początkowa masa ciała oszacowana została przy uwzględnieniu danych dotyczących średniego czasu przeprowadzenia operacji kardiochirurgicznej. Wartość średnia obliczana jest przy uwzględnieniu wartości skrajnej, a zatem ujmuje również dzieci starsze, których masa ciała jest większa.</p>
<p>Rozdz. 5.4 str. 43 akapit 1</p>	<p>Analiza ekonomiczna została zakończona dnia 4 lipca 2016 roku, zaś wytyczne oceny technologii medycznych, wersja 3.0 w pełnym brzmieniu zostały opublikowane dnia 13 września 2016 roku, a więc po dacie zamknięcia analizy. Dodatkowo, w nowej wersji wytycznych zawarte jest zalecenie dotyczące rodzajów przeszukiwanych baz informacji medycznych. W związku z tym, brak przeszukania bazy Cochrane nie można uznać za niezgodność z wytycznymi oceny technologii medycznych, gdyż nie jest to warunek konieczny. Niemniej jednak przeprowadzone przez analityków AOTMiT nie wskazało na jakiegokolwiek źródła danych nie ujęte w przeprowadzonym przeglądzie systematycznym.</p>
<p>Rozdz. 6.3.1. str. 47</p>	<p>Dawkowanie:</p> <p>W badaniu Feltes 2003 nie podano średniej liczby dawek otrzymanej przez niemowlęta, a jedynie informację, że 5 dawek otrzymało 92% pacjentów. W analizach konserwatywnie założono, że dziecko, które nie otrzymało pełnych 5 dawek, otrzymało 4 dawki, uzyskując średnią liczbę dawek równą 4,92. Dodatkowo należy pamiętać, że do badania kwalifikowano dzieci w okresie od 1 listopada do 31 grudnia, tak aby w trakcie sezonu zakażeń dziecko mogło otrzymać 5 dawek, natomiast w proponowanym programie dzieci będą mogły być kwalifikowane także w późniejszych miesiącach sezonu zakażeń, co uniemożliwi otrzymanie pełnych 5 dawek. Stąd w rzeczywistości średnia liczba dawek będzie prawdopodobnie niższa niż 4,92.</p> <p>W Charakterystyce Produktu Leczniczego Synagis poinformowano, że większość doświadczeń dotyczących stosowania paliwizumabu uzyskano podając 5 dawek preparatu, a podanie więcej niż 5 dawek nie przyniesie dodatkowych korzyści. Zatem ChPL produktu że nie zawiera jednoznacznej informacji, że dziecko powinno dostać 5 dawek produktu, a jedynie że jego skuteczność została oceniona przy założeniu podania 5 dawek. <u>Paliwizumab jest przeciwciałem monoklonalnym, nie jest szczepionką, powoduje odporność bierną, a tym samym nie daje pamięci immunologicznej.</u></p> <p>Pojedyncza immunizacja (czyli podanie paliwizumabu), powoduje utrzymanie się właściwego poziomu przeciwciał przez około 1 miesiąc i w tym czasie ma na celu ochronę niemowlęcia przed zakażeniem.</p> <p>Podanie kolejnej dawki „wydłuża” ochronę na kolejny miesiąc sezonu występowania zakażeń RSV. W związku z tym zasadnym jest podawanie mniejszej liczby dawek paliwizumabu w momencie, gdy rozpoczęcie immunizacji następuje w środku lub pod koniec sezonu zakażeń RSV.</p> <p>Kwestia wastage została omówiona we wcześniejszej uwadze.</p>
<p>Rozdz. 6.4 str. 48</p>	<p>Analiza zakłada, że dziecko rozpoczyna profilaktykę w pierwszym miesiącu, który jest miesiącem zakażeń tj. I-IV oraz X–XII. Program dotyczy szczególnie obciążonej grupy niemowląt, dlatego też mało prawdopodobne jest, aby zwlekano z kwalifikacją dziecka do programu i nie otrzymało ono pierwszej dawki preparatu pomimo tego, że miałyby szansę, aby w danym miesiącu rozpocząć profilaktykę. Ze względu na szczególne obciążenie dzieci zaleca się, aby korekcja wady serca była wykonana jak najszybciej. Po operacji należy kontynuować immunizację do czasu</p>

	ustabilizowania się stanu pacjenta Na podstawie polskiego rejestru KROK przeciętny wiek wykonania operacji to 5 miesięcy i 6 dni. Jest to wartość średnia i pomimo tego, że część operacji będzie przeprowadzona wcześniej, a część później, to średnio będą one przeprowadzone właśnie w tym wieku. Szacunki przeciętnych wydatków NFZ na jedno dziecko powinny opierać się na wartościach średnich, ponieważ opieranie się na wartościach skrajnych może doprowadzić do błędnego wnioskowania.
Strona 55	<b>Dotyczy: Warunki objęcia refundacją w innych krajach.</b>  Tabela pokazująca warunki refundacji w innych krajach obejmuje tylko prezentacje leku Synagis (EAN-y) będące przedmiotem wniosku refundacyjnego, co może prowadzić do mylnych wniosków, że lek jest refundowany w mniejszej liczbie krajów niż w rzeczywistości. Poniżej lista krajów w których lek Synagis (jakakolwiek postać farmaceutyczna lub opakowanie) jest refundowany we wskazaniu istotna hemodynamicznie wrodzona wada serca: Austria, Belgia, Chorwacja, Czechy, Dania, Estonia, Finlandia, Francja, Grecja, Hiszpania, Holandia, Irlandia, Litwa, Łotwa, Niemcy, Norwegia, Portugalia, Słowacja, Słowenia, Szwajcaria, Szwecja, Węgry, Wielka Brytania, Włochy.
Strona 60 – ostatni akapit oraz Strona 61 – pierwszy akapit	Analitycy agencji zwrócili uwagę, że do ograniczeń badania Feltes 2003 należy brak określenia, czy wrodzone wady serca, które kwalifikowały do włączenia do badania były istotne hemodynamicznie. Zgodnie z informacją z badania (Feltes 2003 (J Pediatr 2003;143:532-40) na stronie 1 w akapicie Cele Badania ( <i>Objectives: To evaluate the safety, tolerance, and efficacy of palivizumab in children with hemodynamically significant congenital heart disease (CHD)</i> ) jest potwierdzone, że były to wady istotne hemodynamicznie.
Aneks 1, pkt AE, ppkt. 2, pkt AWB ppkt 1	W części dot. AE nie zawarto informacji jakich konkretnie parametrów dotyczy uwaga. Na podstawie danych zawartych w rozdziale 5.2.3 można przypuszczać, iż niezgodność dotyczy kosztu utraty leku i utylizacji niewykorzystanych dawek leku. Kwestie te zostały wyjaśnione we wcześniejszej uwadze.
Aneks 1 pkt AWB ppkt 2	W analizie przeprowadzono obliczenia przy uwzględnieniu i przy braku uwzględnienia RSS, co stanowi różne propozycje cenowe interwencji ocenianej. Wytyczne AOTM nie wskazują wymogu przeprowadzenia obliczeń AWB przy uwzględnieniu ceny progowej interwencji. Dodatkowo, wymóg przeprowadzenia obliczeń przy różnych propozycjach cenowych pojawił się wraz z nową wersją wytycznych AOTM, która została opublikowana w pełnej wersji po zakończeniu przeprowadzonej analizy.

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### 3. Uwagi do analiz wnioskodawcy<sup>6</sup>

#### a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

<sup>6</sup> analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14) lit. c oraz art. 26 pkt 2) lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696 z późn. zm.)

--	--

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### **b. Uwagi do analizy ekonomicznej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### **c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

### **d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej**

<b>Numer*</b> (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	<b>Uwagi</b>

\* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.