



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją
leku Synagis (paliwizumab)
we wskazaniu:
Profilaktyka zakażeń wirusem RS
(ICD-10 P 07.2, P 07.3, P 27.1)
Analiza weryfikacyjna**

Nr: OT.4351.3.2017

Data ukończenia: 2 listopada 2017 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 Polska Sp.z o.o. o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016 poz.1764) 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 2016, poz.1764 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 2016. poz. 922 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: osoba fizyczna.

Dane zakreślone **kolorem czarnym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy (nd).

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem o zakresie tajemnicy przedsiębiorcy.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2016, poz.1764) 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: nd.

Wykaz wybranych skrótów

AAP	Amerykańska Akademia Pediatrii (American Academy of Pediatrics)
ADRs	Działania niepożądane (adverse drug reactions)
AE	Analiza ekonomiczna
AEs	Zdarzenia niepożądane (adverse events)
Agencja / AOTMIT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
AIAT	Aminotransferaza alaninowa
AKL	Analiza kliniczna
AR	Analiza racjonalizacyjna
AWA	Analiza weryfikacyjna Agencji
AWB	Analiza wpływu na budżet
AWMSG	All Wales Medicines Strategy Group
bd	Brak danych
BPD	Dysplazja oskrzelowo-płucna (Broncho-Pulmonary Dysplasia)
BPP	Brak profilaktyki paliwizumabem
CADTH	Kanadyjska agencja HTA (Canadian Agency for Drugs and Technologies in Health)
CC	Consensus Conference
CD	Cena detaliczna
CEA	Analiza kosztów efektywności (cost effectiveness analysis)
CER	Współczynnik kosztów efektywności (cost effectiveness ratio)
CHB	Cena hurtowa brutto
CHD	Wrodzona choroba serca (Congenital Heart Disease)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CI	przedział ufności (confidence interval)
CLD	Przewlekła choroba płuc (Chronic Lung Disease)
CMA	Analiza minimalizacji kosztów (cost minimization analysis)
CPS	Kanadyjskie stowarzyszenie pediatrów (canadian paediatric society)
CUA	Analiza kosztów użyteczności (cost utility analysis)
CUR	Współczynnik kosztów użyteczności (cost utility ratio)
CZN	Cena zbytu netto
DDD	Określona dawka dobowa / dzienna dawka leku (defined daily dose)
EMA	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
FDA	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
GA	Wiek ciążowy (Gestational age)
G-BA	Gemeinsame Bundesausschuss
GUS	Główny Urząd Statystyczny
HAS	Haute Autorité de Santé
HR	iloraz hazardów (hazard ratio)
HS CHD	Hemodynamicznie istotna wrodzona wada serca (Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease)
HTA	Ocena technologii medycznych (health technology assessment)

HUI	Indeks użyteczności stanów zdrowia (Health Utility Index)
ICER	Inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (incremental cost effectiveness ratio)
ICUR	Inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (incremental cost utility ratio)
INS	Italian Journal of Pediatrics
IQWiG	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
Komparator	Interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
Lek	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
LRI	Skala oceny nasilenia infekcji/choroby dolnych dróg oddechowych (Lower Respiratory Tract Illness/Infection)
LY	lata życia (life years)
m.ż	Miesiąc życia
mc.	Masa ciała
MD	Różnica średnich (mean difference)
MHRA	Brytyjska Agencja Regulacyjna ds. Leków i Produktów Medycznych (Medicines and Healthcare Products Regulatory Agency)
MZ	Ministerstwo Zdrowia
N	Liczebność próby
n	Liczebność pacjentów ze zdarzeniem
NCPE	National Centre for Pharmacoeconomics
ND	Nie dotyczy
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NICE	National Institute for Health and Care Excellence
NNH	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (number needed to harm)
NNT	Liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (number needed to treat)
NPA	National Perinatal Association
NS	Wynik/różnica nieistotna statystycznie (Not Significant)
OAIIT	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
OB	Okres obserwacji
OR	Iloraz szans (odds ratio)
PBAC	Australijska agencja HTA (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)
pCODR	Pan-Canadian Oncology Drug Review
PHAC	Kanadyjska Agencja Zdrowia Publicznego (Public Health Agency of Canada)
PHARMAC	Pharmaceutical Management Agency
PHE	Angielska Agencja ds. Zdrowia Publicznego (Public Health England)
PKB	produkt krajowy brutto
PL	Program Lekowy
PLC	placebo
PLC	Placebo
PLV	Paliwizumab
PPV	Dotatnie ciśnienie wentylacji (positive pressure ventilation)

PO	Poziom odpłatności
PSUR	Okresowy rejestr działań niepożądanych (periodic safety update report)
PTN	Polskie Towarzystwo Neonatologiczne
QALY	Lata życia skorygowane o jakość (quality adjusted life years)
RB	Korzyść względna (relative benefit)
RCT	Badanie kliniczne z randomizacją (randomized clinical trial)
RD	Różnica ryzyk (Risk Difference)
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)
RR	Ryzyko względne (relative risk, risk ratio)
RSS	Instrument dzielenia ryzyka (risk sharing scheme)
RSV	Syncytialny wirus oddechowy (respiratory syncytial virus)
RSV-IG	Immunoglobulina ludzka przeciwko RSV (respiratory syncytial virus immune globulin)
RWE	Dowody naukowe dla efektywności rzeczywistej (real-world evidence)
SAEs	Ciężkie zdarzenia niepożądane (serious adverse events)
SD	Odchylenie standardowe (standard deviation)
SE	Błąd standardowy (standard error)
SIGN	Szkocka agencja rządowa zajmująca się opracowywaniem wytycznych praktyki klinicznej (Scottish Intercollegiate Guidelines Network)
SMC Scotland	Szkockie Konsorcjum Medyczne (Scottish Medicines Consortium)
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 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938.)
WDŚ	Wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
WLF	Wysokość limitu finansowania
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 świadczeń opieki zdrowotnej.

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	10
3.1. Technologia wnioskowana	10
3.1.1. Informacje podstawowe	10
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	10
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	14
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	14
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	14
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	15
3.2. Problem zdrowotny	17
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	20
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	22
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	22
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	25
3.5. Refundowane technologie medyczne	31
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę	31
4. Ocena analizy klinicznej	32
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	32
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	32
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	34
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	34
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy	37
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy	39
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	40
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy	40
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	40
4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa	46
4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł	49
4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	49

4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne	50
4.3.	Komentarz Agencji	52
5.	Ocena analizy ekonomicznej.....	54
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	54
5.1.1.	Opis i struktura modelu wnioskodawcy.....	54
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu	56
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy	59
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej	59
5.2.2.	Wyniki analizy progowej	59
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	59
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	61
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy	62
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu	63
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej	65
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji	65
5.4.	Komentarz Agencji	67
6.	Ocena analizy wpływu na budżet.....	69
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	69
6.1.1.	Opis modelu wnioskodawcy	69
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu	70
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	73
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	74
6.3.1.	Ocena modelu wnioskodawcy	75
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	76
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji	78
6.4.	Komentarz Agencji	78
7.	Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	79
8.	Uwagi do zapisów programu lekowego	80
9.	Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....	81
10.	Warunki objęcia refundacją w innych państwach	83
11.	Kluczowe informacje i wnioski	85
12.	Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych	89
13.	Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA	91
14.	Źródła.....	92
15.	Załączniki.....	96

1. Informacje o wniosku

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 31.01.2017
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLA.4600.628.2016.6.MB

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

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
-

Wnioskowana technologia:

- Produkt leczniczy:
 - Synagis (Paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiolka 1 ml (100 mg/ml), kod EAN: 8054083006109
 - Synagis (Paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiolka 0,5 ml (100 mg/ml), kod EAN: 8054083006093
 - Wnioskowane wskazanie:
„Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1)”.
-

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
 - 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 31.01.2017 r., znak PLA.4600.628.2016.6.MB (data wpływu do AOTMiT 31.01.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Synagis (Paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiolka 1 ml (100 mg/ml), kod EAN: 8054083006109;
- Synagis (Paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiolka 0,5 ml (100 mg/ml), kod EAN: 8054083006093.

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 21.02.2017 r., znak: OT.4351.3.2017.MZ.4.

Pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1931.2.2016.MS z dnia 22.03.2017 r. przekazano do Agencji postanowienie o zawieszeniu postępowania w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Synagis.

W dniu 29.09.2017 r. zostały przekazane Agencji uzupełnienia analiz wnioskodawcy oraz poprawiona wersja proponowanego programu lekowego uzupełniona o kod ICD-10 P 07.3 (w wersji programu złożonej wraz z wnioskiem refundacyjnym, populacji o którą program miałby być rozszerzony przypisano nieprawidłowy kod).

Pismem Ministerstwa Zdrowia znak PLR.4600.1932.3.2016MS z dnia 06.10.2017 r. przekazano do Agencji postanowienie o podjęciu postępowania w sprawie o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Synagis.

2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza Kliniczna - Paliwizumab (Synagis) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci urodzonych ≤ 32 . tyg. ciąży lub u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną, Wersja 1.0, ██████████, Kraków, wrzesień 2016;
- Analiza Ekonomiczna - Paliwizumab (Synagis) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci urodzonych ≤ 32 . tygodniem ciąży lub u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną, Wersja 1.0, ██████████, Kraków, luty 2017;
- Analiza wpływu na budżet - Paliwizumab (Synagis) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci urodzonych ≤ 32 . tygodniem ciąży lub u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną, Wersja 1.0, ██████████, Kraków, październik 2016;
- Analiza racjonalizacyjna - Paliwizumab (Synagis) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci urodzonych ≤ 32 . tygodniem ciąży lub u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną, Wersja 1.0, ██████████, Kraków, wrzesień 2016;
- Uzupełnienia do raportu HTA dla Synagis zgodnie z uwagami AOTMiT przekazane pismem z dnia 29 września 2017 r.

3. Problem decyzyjny

3.1. Technologia wnioskowana

3.1.1. Informacje podstawowe

3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii

Tabela 1. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN	Synagis, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiolka 1 ml (100 mg/ml), kod EAN: 8054083006109 Synagis, roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiolka 0,5 ml (100 mg/ml), kod EAN: 8054083006093
Kod ATC	Specyficzne immunoglobuliny: J06BB16
Substancja czynna	Paliwizumab
Wnioskowane wskazanie	Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1)
Dawkowanie	Zalecana dawka paliwizumabu wynosi 15 mg/kg mc., podawane raz w miesiącu w sezonie spodziewanego zagrożenia RSV
Droga podania	Wstrzyknięcie domięśniowe
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Paliwizumab wykazuje silne działanie neutralizujące wirus i hamujące fuzję, w przypadku obydwu podtypów RSV (A i B). Paliwizumab wiąże się z wysoce konserwatywnym regionem domeny pozakomórkowej dojrzałego białka F wirusa, zwanego miejscem antygenowym II lub miejscem antygenowym A.

Źródło: ChPL Synagis

3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu	Data wydania pierwszego pozwolenia: 13 sierpnia 1999 r., EMA Data przedłużenia pozwolenia: 13 sierpnia 2009 r., EMA
Zarejestrowane wskazania do stosowania	Synagis jest wskazany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus, RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV: <ul style="list-style-type: none"> – u dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV, – u dzieci poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w okresie poprzednich 6 miesięcy, – u dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca
Status leku sierocego	Nd
Warunki dopuszczenia do obrotu	Nd

Źródło: ChPL Synagis

3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Synagis nie był przedmiotem oceny Agencji w obecnie wnioskowanym wskazaniu. Był natomiast oceniany w podobnych wskazaniach, co szczegółowo omówiono w tekście i tabeli poniżej.

Produkt leczniczy Synagis był w 2017 roku oceniany w Agencji we wskazaniu: „Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca”

(ICD-10 Q20-Q24). Prezes Agencji biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości, uznał za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej ze względu na brak efektywności kosztowej. Jednocześnie w uzasadnieniu podkreślono, że paliwizumab stanowi jedyną dostępną formę profilaktyki zakażeń wirusem RS.

W tym samym wskazaniu tj. „Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca” (ICD-10 Q20-Q24), Synagis oceniano w 2015 roku. Wtedy Prezes Agencji, 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 uwagę na brak 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.

W latach wcześniejszych refundacja produktu leczniczego Synagis rozpatrywana była pięciokrotnie. W 2007 i 2008 roku rozpatrywano wnioski o refundację produktu leczniczego Synagis we wskazaniu „profilaktyka 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.

Ponadto 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.

Poprzednie rekomendacje, stanowiska i uchwały Agencji nie odnoszą się bezpośrednio do populacji, o którą aktualnie obowiązujący program lekowy miałby być rozszerzony, tj. dzieci urodzonych w wieku ciążowym od 28 tyg. 1 dzień do 32 tyg.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP
<p>Rekomendacja nr 2/2017 Prezesa Agencji z dnia 10 stycznia 2017 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis, paliwizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1ml., Synagis, paliwizumabum, 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).</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej ze względu na brak efektywności kosztowej.</p> <p>Ocena ekonomiczna wskazała, że zastosowanie paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV jest technologią nieefektywną kosztowo (...) Odnaleziono 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</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
	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).
<p>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2017 oraz 4/2017 z dnia 9 stycznia 2015 r.</p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis (paliwizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 0,5 ml, kod EAN: 8054083006093, w ramach programu lekowego, 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>, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go pacjentom bezpłatnie, pod warunkiem zapewnienia efektywności kosztowej.</p> <p>Rada Przejrzystości uważa, że projekt programu powinien zostać uzupełniony o informacje: o minimalnej efektywnej liczbie dawek, zasadności kontynuacji podaży paliwizumabu w kolejnym sezonie u tego samego dziecka, czy liczby dawek, które należy podać po operacji serca. Jednocześnie Rada uznaje proponowany instrument dzielenia ryzyka za niewystarczający i proponuje własne rozwiązanie.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Ze względu na brak skutecznych metod leczenia zakażeń RSV jedynym sposobem uzyskania kontroli nad infekcją RSV (w tym zapobieganie powikłaniom) jest profilaktyka. Tutaj jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń RSV jest paliwizumab. Lek jest stosowany od kilkunastu lat. Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność, jak również na względne bezpieczeństwo stosowania paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS. Sezonowe (od października do kwietnia) podawanie leku 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 (...).</p> <p>Rada Przejrzystości zwraca 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. Jest prawdopodobne, że w następnych kilku latach wskazania do podawania leku zostaną jeszcze bardziej ograniczone. Paliwizumab jest refundowany w 10 krajach Unii Europejskiej – w tym w 3 krajach o podobnym do Polski PKB per capita. Rada uważa zaproponowany RSS za niewystarczający i proponuje obniżenie koszty leku i capping.</p>
<p>Rekomendacja nr 43/2015 Prezesa Agencji z dnia 25 maja 2015 r.</p>	<p>Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis, paliwizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol.+1 amp., EAN: 5909990815616, Synagis , paliwizumabum, 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.</p> <p>Prezes Agencji rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis, paliwizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50mg, 1 fiol.+1 amp., EAN: 5909990815616, Synagis , paliwizumabum, 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,</p>

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stanowisko/Opinia RK/RP
	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>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 „<u>Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną)</u>”.</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 płatnika publicznego. Na uwagę zasługuje także fakt, iż dostępne pozytywne rekomendacje praktyki klinicznej, warunkowo dopuszczają stosowanie ocenianej technologii u dzieci z wysokim ryzykiem infekcji RSV. Także rekomendacje finansowe zwracają uwagę na trudno mierzalny efekt terapeutyczny versus koszty całkowite stosowania ocenianego leku.</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> <p>Paliwizumab jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną dla dzieci szczególnie zagrożonych infekcją wirusem RS. Lek ma udowodnioną skuteczność w redukcji liczby hospitalizacji, ale nie wpływa na ogólną śmiertelność pacjentów. Ze względu na wskazania do stosowania tego leku oraz bardzo wysoki koszt terapii, finansowanie ze środków publicznych tej technologii medycznej powinno odbywać się w ramach programu zdrowotnego, który zagwarantuje prawidłową kwalifikację pacjentów i umożliwi zbieranie danych o efektywności klinicznej tego leku. Stanowisko Rady Konsultacyjnej wskazuje zasadność zakwalifikowania produktu leczniczego paliwizumab (Synagis) w profilaktyce zakażeń wirusem RS, jako świadczenia gwarantowanego ze wskazaniem na populację efektywne kosztowo. Wyniki przeprowadzonej analizy, przy uwzględnieniu charakteru punktu końcowego i wysokich kosztów rozpatrywanej technologii, wykazują efektywność kosztową dla populacji, której racjonalność finansowania znajduje uzasadnienie dla grup niemowląt z przewlekłą chorobą płuc które nie ukończyły 3 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 30 tygodnia oraz niemowląt z przewlekłą chorobą płuc, które nie ukończyły 6 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 28 tygodnia.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 14/8/24/2009 z dnia 23 listopada 2009 r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „profilaktyka zakażeń wirusem RS przy wykorzystaniu produktu leczniczego paliwizumab (Synagis)” realizowanego w ramach programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego. Ze względu na bardzo wysoki koszt terapii wskazane by było, żeby terapeutyczny program zdrowotny zawęził populację leczonych pacjentów do grup, których leczenie jest efektywne kosztowo.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Paliwizumab jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną dla dzieci szczególnie zagrożonych infekcją wirusem RS. Lek ma udowodnioną skuteczność w redukcji liczby hospitalizacji, ale nie wpływa na ogólną śmiertelność pacjentów. Ze względu na ograniczone wskazania do stosowania tego leku oraz bardzo wysoki koszt terapii, finansowanie ze środków publicznych tej technologii medycznej powinno odbywać się w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, który zagwarantuje prawidłową kwalifikację pacjentów i umożliwi zbieranie danych o efektywności klinicznej tego leku.</p>
<p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 55/15/2008 z dnia 16 października 2008 r.</p>	<p>Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych paliwizumabu (Synagis) w profilaktyce zakażeń wirusem RS.</p> <p>Uzasadnienie:</p> <p>Od czasu wydania poprzedniej rekomendacji Rady Konsultacyjnej nie pojawiły się nowe dowody naukowe.</p>

	<p>lub</p> <p>ii. dysplazja oskrzelowo-płucna (ICD-10 P27.1)</p> <p>b) w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS nie ukończyli szóstego miesiąca życia i spełniają kryterium:</p> <p>i. wiek ciążowy 29 - 32 tygodni (ICD-10 P07.3).</p> <p>2) Jeżeli świadczeniobiorca, który spełnia opisane powyżej kryteria kwalifikacji do programu, zostanie wypisany ze szpitala w trakcie trwania sezonu zakażeń wirusem RS, wówczas otrzymuje od 3 do 5 dawek paliwizumabu, jednak nie mniej niż 3 dawki. Liczba podanych dawek jest uzależniona od okresu pozostałego od dnia wypisu ze szpitala do zakończenia sezonu zakażeń.</p>
Określenie czasu leczenia w programie	Lek podawany jest podczas sezonu zakażeń wirusem RS (od 1 października do 30 kwietnia) co miesiąc - 5 razy, a w sytuacji opisanej w ust.1 pkt 2 – od 3 do 5 razy.
Kryteria wyłączenia z programu	<p>1) Objawy nadwrażliwości na paliwizumab lub jakiegokolwiek ze składników występujących w preparacie;</p> <p>2) Objawy nadwrażliwości na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne;</p> <p>3) Brak zgody pacjenta.</p>
Dawkowanie paliwizumabu	Lek podawany jest w dawce 15mg/kg masy ciała raz w miesiącu.
Badania przy kwalifikacji	W przypadku kwalifikacji do leczenia paliwizumabem w oparciu o kryterium z ust. 1 pkt 1 lit. b (dysplazja oskrzelowo-płucna): kliniczne potwierdzenie dysplazji oskrzelowo-płucnej.
Monitorowanie leczenia	<p>Dzieci zakwalifikowane do leczenia paliwizumabem wymagają comiesięcznych wizyt w ośrodku realizującym program do końca sezonu zakażeń RSV celem oceny stanu ogólnego pacjenta (wywiad i badanie fizykalne) przed otrzymaniem kolejnej dawki leku.</p> <p>Dane dotyczące monitorowania pacjenta należy przesłać do konsultanta krajowego w dziedzinie neonatologii po zakończeniu sezonu zakażeń.</p>
Monitorowanie programu	<p>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</p> <p>2) Uzupełnienie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</p> <p>3) Przekazywanie informacji sprawozdawczo-rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami opublikowanymi przez Narodowy Fundusz Zdrowia.</p>

3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane wskazanie

Synagis (paliwizumab) dostępny jest w ramach programu lekowego o nazwie: „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P 07.2, P 27.1)”, do którego stosuje się następujące kryteria kwalifikacji:

- 1) Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy, którzy w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli pierwszego roku życia i spełniają następujące kryteria:
 - a) wiek ciążowy \leq 28 tygodni, 0 dni (ICD-10 P07.2)
 - lub
 - b) dysplazja oskrzelowo-płucna (ICD-10 P27.1).

We wnioskowanym programie lekowym kryteria kwalifikacji są następujące (podkreślono zapisy zmienione):

- 1) Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy którzy:
 - a) w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli pierwszego roku życia i spełniają następujące kryteria:
 - i. wiek ciążowy \leq 28 tygodni (ICD-10 P07.2)
 - lub
 - ii. dysplazja oskrzelowo-płucna (ICD-10 P27.1)
 - b) w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS nie ukończyli szóstego miesiąca życia i spełniają kryterium:
 - ii. wiek ciążowy 29 - 32 tygodni (ICD-10 P07.3).

Kryteria wnioskowanego PL rozszerzają kryteria kwalifikacji w zakresie wieku ciążowego pacjentów, o dzieci urodzone w wieku ciążowym zawierającym się w przedziale od 28 tygodni 1 dzień do 32 tygodni. Zmiana zapisu w pkt a dotycząca wieku ciążowego, tj. usunięcie fragmentu „0 dni” sugeruje, że autorzy projektu programu lekowego w tym punkcie zamierzali rozszerzyć populację o dzieci z wiekiem ciążowym 28 tyg. 1 dzień do 28 tyg. 6 dni (co jest jednak niezgodne z przywołanym kodem ICD-10: P07.2 – patrz Rozdz. 8 Uwagi do zapisów programu lekowego). W punkcie b rozszerzono natomiast populację o dzieci urodzone pomiędzy 29 a 32 tygodniem ciąży.

Wnioskowane wskazanie jest zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi leku Synagis w zakresie wieku ciążowego dzieci oraz występowania dysplazji oskrzelowo-płucnej. Należy natomiast zwrócić uwagę, że w populacji już objętej programem lekowym, wiek dzieci (poniżej 12 miesięcy) jest wyższy niż wskazują zapisy ChPL Synagis („poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV”)

Eksperti kliniczni poproszeni przez Agencję o przedstawienie opinii nie zgłosili uwag do zapisów przedłożonego programu lekowego.

Grupa limitowa

Produkt leczniczy Synagis jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P 07.2, P 27.1) u dzieci urodzonych przedwcześnie (28 tyg. 0 dni lub wcześniej) lub z dysplazją oskrzelowo-płucną. Lek refundowany jest w postaci roztworu do wstrzykiwań (szczegóły dot. aktualnej refundacji leku przedstawiono w rozdziale 3.5 Refundowane technologie medyczne).

W analizach wnioskodawcy przyjęto założenie, że w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o objęciu leku Synagis refundacją będzie on finansowany w ramach istniejącej już grupy limitowej 1073 – Palivizumab. Analitycy Agencji nie zgłaszają zastrzeżeń w zakresie wyboru grupy limitowej. Wnioskowany produkt leczniczy kwalifikuje się do tej samej grupy limitowej, w której jest obecnie refundowany, jako lek posiadający tę samą nazwę międzynarodową, zgodnie z art. 15 ust. 2 ustawy o refundacji. Ponieważ obecnie w tej grupie limitowej znajdują się te same opakowania leku, co wnioskowane, można stwierdzić, że bez względu, które opakowanie będzie wyznaczało limit finansowania w grupie, będzie on równy CHB danego opakowania (z uwagi na zachowanie proporcji ceny w zależności od opakowania).

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].

Instrument dzielenia ryzyka



3.2. Problem zdrowotny

Definicja

Oddechowy wirus syncytialny:

Oddechowy wirus syncytialny (RSV, ang. *respiratory syncytial virus*) (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.

Źródło: AWA Synagis 2016 (raport nr OT.4351.36.2016)

Dysplazja oskrzelowo-płucna:

Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD, ang. *bronchopulmonary dysplasia*), kod ICD-10: P27.1, jest chorobą przewlekłą, która rozwija się u wcześniaków z RDS (ang. *respiratory distress syndrome*) leczonych tlenoterapią i wentylacją mechaniczną z dodatnimi ciśnieniami (PPV, ang. *positive pressure ventilation*). Dysplazja oskrzelowo-płucna powstaje wskutek toksycznego działania tlenu i barotraumy wywołanej przez PPV. Choroba ta została po raz pierwszy opisana w 1967 roku i jej definicja uwzględniała jedynie zmiany radiologiczne. W 1979 roku uwzględniono także kryteria wentylacyjne oraz konieczność tlenoterapii w 28. dniu po urodzeniu w celu utrzymania PaO₂ >50 mmHg. W 1988 roku zaproponowano także uwzględnienie w definicji konieczności tlenoterapii w 36. tygodniu wieku płodowego, lecz ta definicja dotyczy głównie noworodków bardzo niedojrzałych, o masie ciała mniejszej niż 1 kg.

Źródło: Antczak, Wielka Interna

Etiologia i patogeneza

Oddechowy wirus syncytialny:

Wirus RS wywołuje zakażenia ściśle w obrębie układu oddechowego. Główny efekt patologiczny powodowany jest zajęciem nabłonka wyścielającego 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.

Źródło: AWA Synagis 2016 (raport nr OT.4351.36.2016)

Dysplazja oskrzelowo-płucna:

Patogeneza jest złożona i nie do końca poznana. Do rozwoju choroby dochodzi w wyniku działania różnych toksycznych czynników, które uszkodzają drobne oskrzela i zaburzają rozwój przegród międzypęcherzykowych i pęcherzyków płucnych (alweolaryzację), co prowadzi do zmniejszenia liczby pęcherzyków płucnych i przegród międzypęcherzykowych, a tym samym do zmniejszenia ogólnej powierzchni wymiany gazowej. Uszkodzeniu ulegają także drobne naczynia płuc, z czym wiąże się zwiększenie oporu naczyniowego.

Zwiększone ryzyko rozwoju BPD występuje także w przypadku zakażenia noworodków bakterią *Ureaplasma urealyticum*, co aktywuje kaskadę czynników zapalnych i wywołuje uszkodzenie płuc. Ryzyko jest związane z występowaniem wszelkich infekcji błon płodowych, pępowiny oraz infekcji poporodowych. Ryzyko rozwoju dysplazji jest istotnie zwiększone przez występowanie u wcześniaka sepsy. Wśród innych przyczyn nasilających uszkodzenie płuc noworodka można wymienić toksyczne działanie tlenu, stosowanie wysokich ciśnień wdechowych wywołujących uraz ciśnieniowo-objętościowy, czyli barotraumę, tlenoterapię z zastosowaniem wysokich stężeń tlenu (>60%), nadmierną podaż płynów, niedobory energetyczne oraz niedobór witamin A i E.

Źródło: Antczak, Wielka Interna

Rozpoznanie

Oddechowy wirus syncytialny:

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.

Źródło: AWA Synagis 2016 (raport nr OT.4351.36.2016)

Dysplazja oskrzelowo-płucna:

W celu postawienia rozpoznania BPD powinny być spełnione następujące kryteria:

- stosowanie PPV¹ w pierwszych 2 tygodniach życia, przez minimum 3 dni;
- kliniczne cechy zaburzeń oddychania;
- konieczność tlenoterapii dłuższej niż 28 dni po urodzeniu w celu utrzymania PaO₂ >50 mmHg;
- charakterystyczne zmiany radiologiczne.

Źródło: Antczak, Wielka Interna

Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Oddechowy wirus syncytialny:

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 wydalinami chorego, czego skutkiem mogą być zakażenia szpitalne. Epidemie pozaszpitalne zdarzają się zimą i wczesną wiosną. Chorują głównie dzieci do 4. r.ż. Okres zarażenia trwa ok. 8 dni, a u dłużej chorujących może wynosić nawet do 4 tygodni. 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.

Ryzyko hospitalizacji z powodu zakażenia RSV zależne jest od wieku ciążowego. W przypadku wcześniaków urodzonych przed 28. tygodniem ciąży ryzyko hospitalizacji wynosi 7,7%, natomiast u pacjentów w wieku ciążowym 29-32 tygodni wynosi 5,9%.

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 śmiertelność szacowana jest na 2-37%.

Źródło: AWA Synagis 2016 (raport nr OT.4351.36.2016), CPS 2015

Dysplazja oskrzelowo-płucna:

Początkowe objawy dysplazji oskrzelowo-płucnej to przyspieszenie oddechu, tachykardia, oznaki zwiększonego wysiłku oddechowego (zaciąganie międzyżebry, skrzydełek nosa), nadmierne wydzielanie śluzu oskrzelowego, desaturacja i utrata masy ciała w pierwszych 10. dniach życia. Dzieci z ciężką BPD wykazują cechy znacznej niedojrzałości i mają bardzo niską wagę urodzeniową, a w ciągu pierwszych 2 tygodni życia narasta zapotrzebowanie na tlen oraz na wentylację wspomaganą.

Przeprowadzone badania gazometryczne wykazują kwasicę, hiperkapnię i hipoksję. Badania mechaniki płucnej ujawniają zmniejszenie podatności płuc, zwiększenie oporów oddechowych, nadreaktywność oskrzeli i zmiany obturacyjne nasilające się w miarę zaawansowania BPD. Uszkodzenie naczyń płucnych, ich wzmożona reaktywność oraz zwiększony opór płucny mogą prowadzić do rozwoju nadciśnienia płucnego i serca płucnego. Utrzymujący się przerost prawej komory lub utrwalone nadciśnienie płucne są złymi czynnikami rokowniczymi, dlatego w monitorowaniu stanu dziecka niezwykle przydatna jest systematyczna ocena echokardiograficzna. U dzieci z BPD może współistnieć także systemowe nadciśnienie tętnicze.

Badanie radiologiczne jest przydatne w ocenie ciężkości BPD i w różnicowaniu z zapaleniem płuc, niedodmą oraz przeciekiem powietrza. Zdjęcie RTG wykazuje zmniejszenie objętości płuc, obszary niedodmy i hiperinflacji, cechy obrzęku płuc albo śródmiąższową rozedmę płuc.

Wyróżnia się 4 stadia zmian histopatologicznych: ostre uszkodzenie płuc, wysiękowe zapalenie oskrzelików, proliferacyjne zapalenie oskrzelików oraz zarostowe zapalenie oskrzelików.

Noworodki, które przebyły BPD są zagrożone powikłaniami oraz zgonem zwłaszcza w pierwszych 2 latach życia. W późniejszym okresie występują częste, nawracające infekcje dróg oddechowych oraz astma oskrzelowa, co może prowadzić do niewydolności oddechowej. Często współistnieją zaburzenia rozwoju psychoruchowego i wzrostu, rozwoju psychicznego, uszkodzenie wzroku, będące najpewniej następstwem retinopatii, a nawet głuchota. W tej grupie dzieci zwiększone jest ryzyko nagłego zgonu łóżeczkowego.

Źródło: Antczak, Wielka Interna

¹ dodatnie ciśnienie wentylacji (positive pressure ventilation)

Epidemiologia i obciążenie chorobą

Oddechowy wirus syncyotialny:

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.

Źródło: AWA Synagis 2016 (raport nr OT.4351.36.2016)

Dysplazja oskrzelowo-płucna:

Choroba występuje głównie u noworodków urodzonych między 22. a 32. tygodniem ciąży, u których masa urodzeniowa bardzo często nie przekracza 1 kg. Ryzyko wystąpienia choroby koreluje z wiekiem płodowym i z czasem prowadzenia sztucznej wentylacji i wynosi ok. 15% u noworodków wentylowanych mechanicznie dłużej niż 3 tygodnie i aż 50% u wcześniaków z masą urodzeniową poniżej 1 kg. W Stanach Zjednoczonych dysplazja oskrzelowo-płucna rzadko występuje u dzieci z wagą urodzeniową poniżej 1250 g oraz u dzieci urodzonych przed 30. tygodniem ciąży, z uwagi na stosowanie glikokortykosteroidów w okresie prenatalnym, wczesną terapię surfaktantem oraz skuteczną wentylację mechaniczną po urodzeniu.

Źródło: Antczak, Wielka Interna

Leczenie

Oddechowy wirus syncyotialny:

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 w leczeniu 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. 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.

Źródło: AWA Synagis 2016 (raport nr OT.4351.36.2016)

Dysplazja oskrzelowo-płucna:

Postępowanie w przypadku wystąpienia dysplazji oskrzelowo-płucnej obejmuje suplementację surfaktantu oraz tlenoterapię bierną i tlenoterapię z utrzymaniem dodatkowych stałych ciśnień w drogach oddechowych lub wentylację mechaniczną. W celu zmniejszenia urazu ciśnieniowo-objętościowego oprócz klasycznej wentylacji mechanicznej stosuje się także różne jej modyfikacje. Optymalne pH krwi powinno wynosić 7,20 – 7,40, PaCO₂ powinno zawierać się w wartościach 45 – 65 mmHg natomiast PaO₂ w wartościach 50 – 70 mmHg.

W terapii próbuje się także suplementacji dysmutazy nadtlenkowej i katalazy. Wyrównuje się niedobory energetyczne, ponieważ noworodki z BPD mają zwiększone zapotrzebowanie na białko i tłuszcze. Stosuje się również suplementację witaminą A oraz diuretyki (furosemid) w przypadku przewodnienia. Istotną rolę pełni zwalczanie oraz prewencja infekcji, np. szczepienia przeciw grypie czy RSV, oraz fizykoterapia oddechowa.

Profilaktyczne działania polegają na zapobieganiu przedwczesnym porodom, stosowaniu glikokortykosteroidoterapii prenatalnej, wczesnym podawaniu surfaktantu, stosowaniu nieinwazyjnych metod wentylacji oraz zapobieganiu zakażeniom.

Źródło: Antczak, Wielka Interna

3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Według danych NFZ (pismo z dn. 8 września 2017 r., znak: DGL.036.63.2017 2017.49186.MB) w latach: 2014, 2015, 2016 i I poł. 2017 odnotowano odpowiednio 3 399, 3 457, 3 903, 2 635 pacjentów w wieku poniżej 13 mies. ze skrajnym wcześniactwem tj. czasem trwania ciąży krótszym niż 28 pełnych tygodni (z rozpoznaniem ICD-10 P07.2) oraz 42 217, 44 979, 47 704, 29 392 pacjentów w wieku poniżej 13 mies. z innymi przypadkami wcześniactwa, tj. czasem ciąży od 28 do 37 tygodni (z rozpoznaniem ICD-10 P07.3). Dysplazję oskrzelowo-płucną rozpoczynającą się w okresie okołoporodowym odnotowano w tych latach u kolejno 2 402, 2 460, 2 305, 1 427. Należy przy tym podkreślić, że kod ICD-10 P07.3 opisuje populację szerszą niż wnioskowana, w związku z czym na bazie danych NFZ nie jest możliwe wyodrębnienie dzieci urodzonych do 32. tygodnia ciąży.

Pacjentów z rozpoznaniem P07.2 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 w latach 2014-2016 kolejno 2 790, 2 600, 2 762.

Pacjentów z rozpoznaniem P27.1 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 w latach 2014-2016 kolejno 952, 976, 946 (na podst. danych NFZ przekazanych pismem z dn. 14 marca 2017 r., znak: DGL.036.19.2017 2017.14089.PD).

W celu weryfikacji przedstawionych przez wnioskodawcę oszacowań populacji docelowej Agencja zwróciła się również do ekspertów klinicznych z prośbą o przedstawienie oszacowań własnych w zakresie wielkości populacji we wnioskowanym wskazaniu. Z przedstawionych opinii ekspertów klinicznych wynika, że populacja docelowa nie powinna przekroczyć 6 000 pacjentów rocznie (zakres oszacowań ekspertów wynosił od 2 000 do 6 000/rok). Natomiast, zgodnie z przesłanymi opiniami, obecnie wnioskowana technologia stosowana jest u ok. 1 000 dzieci nowonarodzonych.

W kontekście otrzymanych danych z NFZ oraz opinii ekspertów klinicznych można stwierdzić, że łączna populacja docelowa skalkulowana przez wnioskodawcę w analizie wpływu na budżet w liczbie ok 4,8 tys. pacjentów rocznie wydaje się być oszacowaniem wiarygodnym. Należy jednak podkreślić, iż oszacowana przez wnioskodawcę liczba pacjentów z BPD w populacji docelowej jest nieco zaniżona, w porównaniu do danych otrzymanych z NFZ (ok. 1,4 tys. vs 2,5 tys. rocznie – szczegóły w BIA).

Tabela 6 Liczebność populacji wnioskowanej wg danych NFZ i ekspertów klinicznych

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej					
NFZ	Liczba pacjentów ≤13 mies. życia wg rozpoznania ICD-10:	2014	2015	2016	I poł. 2017
	P07.2 – Skrajne wcześniactwo (Czas trwania ciąży krótszy niż 28 pełnych tygodni (mniej niż 196 pełnych dni))	3 399	3 457	3 903	2 635
	P27.1 – Dysplazja oskrzelowo-płucna rozpoczynająca się w okresie okołoporodowym	2 402	2 460	2 305	1 427
	P07.3 – Inne przypadki wcześniactwa	42 217	44 979	47 704	29 392
	Liczba hospitalizacji z powodu stanu zdrowia określonego kodem rozpoznania wg ICD-10: J12.1 lub J20.5 lub J21.0 wśród pacjentów w wieku ≤ 1 r.ż. (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym wg ICD-10: P07.2	2 790	2 600	2 762	bd
	Liczby hospitalizacji z powodu stanu zdrowia określonego kodem rozpoznania wg ICD-10: J12.1 lub J20.5 lub J21.0 wśród pacjentów w wieku ≤ 1 r.ż. (unikalne, niepowtarzające się numery PESEL) z rozpoznaniem głównym wg ICD-10: P27.1	952	976	946	bd
	Suma (hospitalizacje):	3 742	3 576	3 726	bd
	Liczba pacjentów leczonych w ramach programu lekowego:	2014	2015	2016	I poł. 2017
	Pacjenci ≤13 mies. życia z rozp. głównym lub współistniejącym P07.2 – skrajne wcześniactwo	392	614	826	432
	Pacjenci ≤13 mies. życia z rozp. głównym lub współistniejącym	1 873	1 906	1 701	943
	Liczba hospitalizacji z powodu stanu zdrowia określonego kodem rozpoznania wg ICD-10: J12.1 lub J20.5 lub J21.0 wśród pacjentów w wieku ≤ 13 mies. życia. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: P07.2	9	10	22	18
	Liczby hospitalizacji z powodu stanu zdrowia określonego	20	26	50	34

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej			
	kodem rozpoznania wg ICD-10: J12.1 lub J20.5 lub J21.0 wśród pacjentów w wieku ≤ 13 mies. życia. z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10: P27.1		
Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii			
Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana	(...) 2000-2500 (...).		
Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Ok. 1200 niemowląt rocznie.		
Roczna liczebność populacji, w której oceniana technologia będzie stosowana, po objęciu refundacją	2000-2500 niemowląt.		
[REDAKTOWANA]			
Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana	<p>(..) Nowe wskazanie obejmuje dzieci urodzone między 29 a 32 tygodniem ciąży. Dzieci te stanowią około 1% wszystkich nowo narodzonych dzieci, czyli około 3 500 do 4000 dzieci w zależności od rocznej liczby urodzeń. Tę liczbę, potencjalnie nowych beneficjentów programu trzeba jednak pomniejszyć o:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci z rozpoznaniem dysplazji oskrzelowo-płucnej, które były już kwalifikowane do programu wg poprzednich kryteriów - dzieci, które w chwili rozpoczęcia sezonu przekroczą 6 miesięcy życia. <p><u>Tym samym liczba dodatkowo kwalifikowanych dzieci nie powinna przekroczyć 1500 do 2000.</u> Tę liczbę należy dodać do liczby dzieci dotychczas kwalifikowanych w skali rocznej (dane dostępne w NFZ).</p>		
Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	<p>Dane na temat liczebności i kosztów powinny być dostępne wobec finansowania ze środków publicznych w ramach istniejącego programu.</p> <p>Prawdopodobnie w pojedynczych przypadkach technologia /profilaktyka jest finansowana indywidualnie ze środków własnych.</p>		
Roczna liczebność populacji, w której oceniana technologia będzie stosowana, po objęciu refundacją	Dane szacunkowe – około 1.5 % dzieci nowonarodzonych (około 6000).		
[REDAKTOWANA]			
Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana	„W województwie podlaskim profilaktyka zakażenia wirusem RS rocznie obejmuje 25-31 dzieci z niewielką tendencją zwyżkową.”		
Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	„W województwie podlaskim w sezonie 2016/2017 – 31 noworodków urodzonych przedwcześnie.”		
Roczna liczebność populacji, w której oceniana technologia będzie stosowana, po objęciu refundacją	„Liczebność populacji objętej profilaktyką zakażenia wirusem RS w Polsce wynosi 2600-3000 noworodków urodzonych przedwcześnie (...).”		
Prof. dr hab. Ryszard Lauterbach Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neonatologii			
Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana	<p>(..) na podstawie danych własnych, wykazuję że poszerzenie wskazań do stosowania paliwizumabu o grupę dzieci urodzonych pomiędzy 29 a 32 tygodniem ciąży może zwiększyć liczbę pacjentów zakwalifikowanych ponad dwu i półkrotnie.</p> <p>Dotyczy to wyłącznie pacjentów urodzonych przedwcześnie tj. 32 tyg. ciąży oraz tych u których rozpoznano dysplazję oskrzelowo-płucną.</p>		
Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	(..) aktualnie jest to grupa około 1 000 dzieci.		
Roczna liczebność populacji, w której oceniana technologia będzie stosowana, po objęciu refundacją	(..) liczebność grupy objętej profilaktyczną podażą paliwizumabu nie powinna w sposób istotny przekroczyć 2500 dzieci – biorąc jednak pod uwagę tendencje wzrostową w liczbie urodzeń należy przewidzieć, że z pewnością zamknie się ona liczbą 3000 dzieci rocznie.		

Dane dotyczące liczebności populacji wnioskowanej										
[REDACTED]										
Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana	Odsetek noworodków o dojrzałości 23-33 t.c. (1200) w województwie mazowieckim stanowił w 2016 roku 1,95% co w stosunku do całej polskiej populacji żywo urodzonych dzieci kształtuje tę liczbę na poziomie 7507 noworodków. Dla dojrzałości więc noworodków < 32 t.c. należy przyjąć liczbę około 6000.									
Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	Sezon	2008/09	2009/10	2010/11	2011/12	2012/13	2013/14	2014/15	2015/16	Łącznie 8 sezonów
	Liczba noworodków objętych profilaktyką	557	464	582	556	626	1035	1108	1214	6142
	(...) około 20% dzieci które powinny być objęte profilaktyką otrzymują preparat Synagis.									
Roczna liczebność populacji, w której oceniana technologia będzie stosowana, po objęciu refundacją	Dla dojrzałości (...) noworodków < 32 t.c należy przyjąć liczbę około 6000.									

t.c. – tydzień ciąży

3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne

3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne

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.

Wyszukiwanie przeprowadzono 16 października 2017 roku. Wykorzystano słowa kluczowe: respiratory syncytial virus, RSV, bronchiolitis, wirus syncytium nabłonka oddechowego, wirus RS, palivizumab, paliwizumab, Synagis.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 5 wytycznych klinicznych dotyczących profilaktyki zakażeń wirusem RS. Przegląd interwencji rekomendowanych w odnalezionych wytycznych przedstawiono w poniższej tabeli.

Przegląd odnalezionych wytycznych przeprowadzono pod kątem populacji, która byłaby objęta leczeniem w ramach rozszerzonego programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD 10 P07.2, P07.3, P27.1)”. Oprócz zaleceń dotyczących wnioskowanej populacji, o którą program miałby zostać rozszerzony, tj. dzieci, które w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń nie ukończyły szóstego miesiąca życia i spełniają kryterium

wiek ciążowy 29-32 tygodni, przedstawiono także zalecenia dotyczące populacji objętych aktualnie obowiązującym programem lekowym, tj. dzieci z wiekiem ciążowym ≤ 28 tygodni lub dysplazją oskrzelowo-płucną, jako że pozostaną one w nowej wersji programu.

Odnaleziono wytyczne kliniczne 8 instytucji z 5 krajów, z czego stosowanie paliwizumabu w populacji, o którą wnioskowany program miałby być rozszerzony jest zalecane bez żadnych dodatkowych ograniczeń w trzech wytycznych: polskich PTN 2017, amerykańskich NPA 2018 (opublikowanych w 2017 roku) i kanadyjskich PHAC 2015.

Kanadyjskie wytyczne CPS 2015 niejako dzielą zalecenia dla populacji, o którą miałby być rozszerzony program lekowy, na dwie subpopulacji. Według wytycznych stosowanie paliwizumabu u dzieci urodzonych w wieku ciążowym poniżej 30 tyg. 0 dni jest uzasadnione, ale nie jest niezbędne. Natomiast u dzieci urodzonych po 30 tyg. ciąży nie znajduje już uzasadnienia ze względu na stosunkowo niski odsetek hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w tej grupie pacjentów.

Włoskie wytyczne INS 2015 rekomendację profilaktyki paliwizumabem dla dzieci urodzonych w wieku od 29 tyg. do 35 tyg., a więc populacji szerszej od populacji wnioskowanej, ograniczają do pacjentów z czynnikami ryzyka predysponującymi do wystąpienia ciężkich zakażeń lub konieczności hospitalizacji. Podobnie amerykańskie wytyczne AAP 2014 (zrewidowane i powtórnie zatwierdzone w 2017 roku), według których dzieci urodzone w wieku ciążowym od 29 tyg. 0 dni mogą kwalifikować się do otrzymywania profilaktyki RSV jedynie w oparciu o występowanie wrodzonych wad serca, dysplazji-oskrzelowo-płucnej lub innych schorzeń. Amerykańskie wytyczne AAP 2014 jednoznacznie nie rekomendują stosowania paliwizumabu w przypadku zdrowych dzieci z wiekiem ciążowym od 29 tyg. 0 dni. Podobnie włoskie wytyczne CC 2016, które dodatkowo nie rekomendują podejmowania decyzji o stosowaniu paliwizumabu w profilaktyce RSV w tej grupie dzieci w oparciu o występowanie czynników ryzyka. Francuska rekomendacja Prescrire 2004 również nie zaleca stosowania paliwizumabu u zdrowych przedwcześnie urodzonych dzieci.

Tabela 7. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>PTN 2017 (Polska)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji o konflikcie interesów</p>	<p><i>Dotychczas nie opracowano skutecznej szczepionki przeciwko RSV (ang. respiratory syncytial virus). Jediną możliwością zapobiegania zakażeniom tym wirusem jest immunoprofilaktyka prowadzona w oparciu o paliwizumab, którego skuteczność oceniono w wielu badaniach. (...)</i></p> <p><i>Profilaktyka jest prowadzona w sezonie zwiększonego ryzyka zachorowań – w Polsce od października do kwietnia. Preparat jest podawany domięśniowo 15 mg/kg m.c. raz w miesiącu; dla zabezpieczenia przed zachorowaniem zalecanych jest 5 dawek leku w miesięcznych odstępach. Skuteczność takiej strategii wykazano w randomizowanych, wieloośrodkowych badaniach klinicznych: Impact Trial i Cardiac Synagis Study. (...)</i></p> <p><i>Immunizację przeprowadza się jednorazowo i należy rozpocząć ją przed ukończeniem przez dziecko 1 r.ż. Profilaktyka polega na podaniu minimum 3 i maksymalnie 5 dawek paliwizumabu w sezonie zakażeń, tj. od 1 października do 30 kwietnia. Jeśli immunizacja rozpocznie się w styczniu, niemowlę otrzyma 4 dawki, w lutym – 3 dawki, ale przy rozpoczęciu immunizacji w marcu lub kwietniu nie ma możliwości podania 3 dawek w trwającym sezonie zakażeń (od października), natomiast w marcu podać dawkę leku sfinansowaną poza programem lekowym, np. z procedury JGP lub funduszy prywatnych. W przypadku noworodków leczonych w 26 ośrodkach perinatalnych akredytowanych do stosowania paliwizumabu w Programie lekowym Zapobiegania RSV można rozpocząć stosowanie immunizacji już w czasie hospitalizacji, natomiast noworodki leczone w innych ośrodkach są takiej możliwości pozbawione.</i></p> <p><i>Na podstawie analizy długoletnich danych epidemiologicznych pochodzących z programów narodowych realizowanych w większości krajów Unii Europejskiej można stwierdzić, że paliwizumab jest lekiem efektywnym w znacznie szerszej grupie niemowląt ryzyka niż ta, która dotychczas została objęta profilaktyką w Polsce.</i></p> <p><i>Dlatego też istnieje konieczność stopniowego rozszerzania populacji kwalifikowanej do sezonowej profilaktyki zachorowań na RSV, przede wszystkim o dzieci urodzone między 29. a 32. t.c., jak również dzieci z hemodynamicznymi istotnymi wadami serca.</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>NPA 2018* (USA) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji o konflikcie interesów</p>	<p>Wytyczne rekomendują stosowanie paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusa RS, co miesiąc w trakcie sezonu zakażeń RSV, u następujących grup pacjentów, dla których istnieją silne dowody naukowych:</p> <ul style="list-style-type: none"> - dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną wymagającą leczenia, mające poniżej 24 miesiąca życia w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS, - dzieci z wiekiem ciążowym <28 tygodni 0 dni, mające poniżej 12 miesięcy życia w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS, - dzieci z wiekiem ciążowym od 28 tygodni 0 dni do 32 tygodni 0 dni, mające poniżej 6 miesięcy życia w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS, - dzieci z wiekiem ciążowym od 32 tygodni 1 dzień do 35 tygodni 6 dni, mające poniżej 6 miesięcy życia w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS, ze zidentyfikowanym istotnym czynnikiem ryzyka, <p>Raz rozpoczęta profilaktyka RSV wiąże się koniecznością comiesięcznego otrzymywania paliwizumabu co miesiąc do końca sezonu zakażeń. Paliwizumab w dawce 15 mg/kg m.c. powinien być podawany co miesiąc w trakcie trwania sezonu zakażeń w celu zwiększenia prawdopodobieństwa osiągnięcia i utrzymania odpowiedniego poziomu profilaktyki.</p>
<p>AAP 2014** (USA) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji o konflikcie interesów</p>	<p>Paliwizumab w profilaktyce RSV może być stosowany u dzieci z wiekiem ciążowym <29 tygodni 0 dni, mających poniżej 12 miesięcy życia w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS. Dzieci urodzone w trakcie sezonu zakażeń RSV będą wymagały podania mniejszej liczby dawek niż 5.</p> <p>Dostępne dane dotyczące dzieci z wiekiem ciążowym \geq 29 tygodni 0 dni nie wskazują jasno granicznego wieku ciążowego, dla którego korzyści płynące ze stosowania profilaktyki paliwizumabem są wyraźne. Z tego powodu dla zdrowych dzieci z wiekiem ciążowym \geq 29 tygodni 0 dni stosowanie profilaktyki paliwizumabem nie jest zalecane. Dzieci urodzone w tym wieku ciążowym mogą kwalifikować się do otrzymywania profilaktyki RSV w oparciu o występowanie wrodzonych wad serca, dysplazji oskrzelowo-płucnej lub innych schorzeń.</p>
<p>CPS 2015 (Kanada) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji o konflikcie interesów</p>	<p>Według wytycznych głównym sposobem zapobiegania zakażeniom wirusem RS pozostaje dbałość o higienę rąk i unikanie przez dzieci z grup wysokiego ryzyka kontaktu z osobami z infekcjami dróg oddechowych. Biorąc pod uwagę, że skuteczność paliwizumabu wynosi <50% u pacjentów z grup największego ryzyka (dysplazja oskrzelowo-płucna lub hemodynamicznie istotne wady serca), a większość hospitalizacji ma miejsce u zdrowych niemowląt urodzonych w terminie, należy skierować większą uwagę na edukację w zakresie wspomnianych wyżej sposobów profilaktyki.</p> <p>Stosowanie paliwizumabu w grupach z różnym ryzykiem zakażenia RSV</p> <p>Dzieci z hemodynamicznie istotnymi wadami serca lub dysplazją oskrzelowo-płucną (definiowaną jako konieczność stosowania tlenoterapii w 36 tygodniu ciąży), które wymagają ciągłego stosowania diuretyków, leków rozszerzających oskrzela, steroidów lub tlenoterapii, powinny otrzymać paliwizumab o ile w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS mają poniżej 12 miesięcy życia. Jako że ryzyko zakażenia RSV spada w drugim roku życia, paliwizumab nie jest wskazany w trakcie drugiego sezonu RSV u dzieci z hemodynamicznie istotnymi wadami serca oraz u większości dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną (z wyjątkiem tych, które pozostają na tlenoterapii lub które ukończyły ją w ciągu ostatnich trzech miesięcy).</p> <p>U wcześniaków bez dysplazji oskrzelowo-płucnej urodzonych w wieku ciążowym poniżej 30 tyg. 0 dni, mających \leq 6 miesięcy życia w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS, stosowanie paliwizumabu jest uzasadnione (ale nie jest niezbędne).</p> <p>U dzieci urodzonych po 30 tyg. ciąży odsetek hospitalizacji z powodu zakażeń wirusem RS wynosi \leq 7%, co daje NNT=18 (90 dawek paliwizumabu w celu uniknięcia jednego zakażenia RSV) przy założeniu 80% skuteczności i stosowania 5 dawek. W związku z tym paliwizumab nie powinien być przepisywany dzieciom z tej grupy.</p>
<p>PHAC 2015 (Kanada) <u>Konflikt interesów:</u> brak informacji o konflikcie interesów</p>	<p>Stosowanie paliwizumabu w profilaktyce RSV jest rekomendowane u wszystkich dzieci urodzonych do 32 tygodnia ciąży, mających poniżej 6 miesięcy życia w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS.</p> <p>Stosowanie paliwizumabu jest rekomendowane u dzieci w wieku poniżej 24 miesięcy życia z dysplazją oskrzelowo-płucną.</p>
<p>CC 2016 (Włochy) <u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Paliwizumab w profilaktyce RSV rekomendowany jest u dzieci z wiekiem ciążowym <29 tygodni (28 tyg. 6 dni), mających do 12 miesięcy życia w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS. Rekomendacja powstała w oparciu o badania kliniczne wykazujące skuteczność profilaktyki paliwizumabem pod względem zmniejszenia odsetka hospitalizacji oraz nawracających epizodów świszczącego oddechu na skutek zakażenia wirusem RS.</p> <p>Profilaktyka paliwizumabem nie jest rekomendowana u dzieci z wiekiem ciążowym \geq 29 tygodni bez schorzeń współistniejących.</p> <p>Część danych literaturowych nie potwierdza większego ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w tej grupie przedwcześnie urodzonych dzieci w porównaniu do dzieci urodzonych w terminie. Co więcej dla tej grupy dzieci nie wykazano wzrostu ryzyka hospitalizacji w oddziałach intensywnej opieki medycznej.</p> <p>Niezależne czynniki ryzyka sprzyjające hospitalizacjom z powodu zakażenia RSV (płeć męska, palenie papierosów w ciąży przez matkę, rodzeństwo w wieku szkolnym, brak karmienia piersią) nie we wszystkich badaniach zostały potwierdzone, w związku z czym nie mogą wyodrębnić subpopulacji dzieci z wyższym ryzykiem hospitalizacji.</p> <p>Dlatego też decyzja o zastosowaniu profilaktyki paliwizumabem u dzieci z wiekiem ciążowym \geq 29 tygodni nie powinna być podejmowana w oparciu o występowanie czynników ryzyka.</p> <p>Profilaktyka paliwizumabem jest rekomendowana u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną (definiowaną zgodnie z kryteriami Jobe i Bancalari), mających mniej niż 12 miesięcy w momencie rozpoczęcia się sezonu zakażeń RSV.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p>INS 2015 (Włochy)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> autorzy zadeklarowali brak konfliktu interesów</p>	<p>Paliwizumab w profilaktyce RSV rekomendowany jest u dzieci z wiekiem ciążowym <29 tygodni 0 dni, mających do 12 miesięcy życia w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS (poziom dowodów naukowych II, siła rekomendacji A).</p> <p>W przypadku dzieci z wiekiem ciążowym od 29 do 35 tygodni, mających ≤6 miesięcy życia w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS, profilaktyka paliwizumabem może być brana pod uwagę w przypadku obecności czynników ryzyka predysponujących do wystąpienia ciężkich zakażeń lub konieczności hospitalizacji (poziom dowodów naukowych IV, siła rekomendacji B).</p> <p>Profilaktyka pawilizumabem rekomendowana jest u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną mających do 12 miesięcy życia w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS, a także w drugim roku życia u dzieci wymagających leczenia (poziom dowodów naukowych II, siła rekomendacji A).</p> <p>W wytycznych wskazano na konieczność przestrzegania zasad higieny w ramach profilaktyki zakażeniom wirusem RS (poziom dowodów naukowych II, siła rekomendacji A). Według wytycznych profilaktyka pawilizumabem jest skuteczna i bezpieczna (poziom dowodów naukowych II, siła rekomendacji A), zalecana dawka to 15 mg/kg m/c. raz w miesiącu przez 5 miesięcy (poziom dowodów naukowych II, siła rekomendacji A).</p> <p>Poziomy dowodów naukowych:</p> <p>I - dowody naukowe pochodzące z badań RCT i/lub przeglądów systematycznych badań RCT;</p> <p>II - dowody naukowe pochodzące z pojedynczego i odpowiednio zaplanowanego badania RCT;</p> <p>III - dowody naukowe pochodzące z badań kohortowych z równoległą grupą kontrolną lub historyczną grupą kontrolną lub z ich metaanaliz;</p> <p>IV – dowody naukowe pochodzące z retrospektywnych badań kliniczno-kontrolnych lub metaanaliz;</p> <p>V – dowody naukowe pochodzące z opisów serii przypadków bez grupy kontrolnej;</p> <p>VI – opinie ekspertów lub panelu ekspertów wskazane w wytycznych lub osiągnięte w drodze konsensusu.</p> <p>Siła rekomendacji:</p> <p>A - przestrzeganie danej rekomendacji jest silnie zalecane (co wskazuje, że rekomendacja powstała w oparciu o dowody naukowe dobrej jakości, choć niekoniecznie z poziomu naukowego I lub II);</p> <p>B - istnieją pewne wątpliwości co do bezwzględnej konieczności przestrzegania danej rekomendacji, niemniej jednak powinna być brana pod uwagę</p>
<p>Prescrire 2004 (Francja)</p> <p><u>Konflikt interesów:</u> brak informacji o konflikcie interesów</p>	<p>Według rekomendacji brak jest obecnie jasnego podziału dzieci na populację tych, u których paliwizumab w profilaktyce RSV powinien być stosowany rutynowo oraz tych, u których odniesienie korzyści z jego stosowania jest mniej prawdopodobne. Jest to szczególnie niefortunne biorąc pod uwagę wysoki koszt tej profilaktyki. Według rekomendacji stosowanie paliwizumabu „może być pomocne” u dzieci urodzonych z dysplazją oskrzelowo-płucną poniżej 32 tygodnia ciąży, mających poniżej 6 miesięcy życia w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS.</p> <p>W rekomendacji podkreślono, że paliwizumab może być skuteczny w przypadku niektórych dzieci, jednakże jego zastosowanie powinno być rozpatrywane indywidualnie. Samo fakt przedwczesnego urodzenia, jeśli nie towarzyszą mu komplikacje płucne, nie uzasadnia zastosowania terapii paliwizumabem.</p>

* wytyczne na 2018 roku opublikowane w 2017 roku

** wytyczne opublikowane w 2014 roku, zrewidowane i powtórnie zatwierdzone w 2017 roku

3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac nad niniejszym opracowaniem otrzymano pięć odpowiedzi, dotyczących stosowania produktu leczniczego Synagis we wnioskowanym wskazaniu.

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.

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

Tabela 8. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	Prof. dr hab. Ryszard Lauterbach Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce	Opisana technologia jest jedyną, stosowaną od wielu lat, rekomendowaną metodą profilaktyki zakażeń wirusem RS zarówno w Polsce jak i na świecie.	Wobec braku szczepionki przeciwko RSV, profilaktyka bierna jest jedynym dostępnym sposobem zapobiegania ciężkim zachorowaniom. Brak jest możliwości leczenia przyczynowego, a leczenie objawowo jest nieskuteczne.	Brak możliwości innej skutecznej profilaktyki biernej, brak możliwości profilaktyki czynnej, brak możliwości leczenia przyczynowego, niewielka skuteczność leczenia objawowego.	Nie dotyczy. Zastosowanie znajduje tylko profilaktyka bierna-podawanie przeciwciał monoklonalnych i szczepionka.	(...) Nie są mi znane inne technologie stosowane w zapobieganiu zakażeniem RS
Technologia medyczna, która w rzeczywistości najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną		Brak jest takiej technologii	-	Aktualnie nie ma takiej technologii ani takiego preparatu.	Nie są mi znane inne technologie stosowane w zapobieganiu zakażeniem RS.
Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu		Brak jest innych, skutecznych technologii zapobiegania i leczenia RSV.	Nie ma technologii, która zastępuje tę, która jest przedmiotem oceny. Praktykowane być może czasami stosowanie preparatów gamma globulin nie ma udokumentowanej skuteczności w prewencji zakażeń wirusem RS.	Nie ma takiej technologii.	Nie jest mi znana inna technologia niż podawanie przeciwciał monoklonalnych w profilaktyce zakażenia wirusem RS.
Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu		j.w.	Paliwizumab	Nie ma takiej technologii.	Najskuteczniejszą technologią jest podawanie przeciwciał monoklonalnych anty RS.
Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu		Wskazano na opracowanie „Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce” Zalecenia PTN, 2007.	Paliwizumab	Jedyna rekomendowaną i stosowaną w całym świecie technologią jest podawanie przeciwciał monoklonalnych.	(...) profilaktyka zakażenia wirusem RS w populacji noworodków urodzonych przedwcześnie z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych jest technologią rekomendowaną przez PTN (...).

Prof. dr hab. Ryszard Lauterbach, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neonatologii

1. Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych:

„Profilaktyczna podaż palivizumabu, w celu ochrony dzieci urodzonych przedwcześnie, a także tych z rozpoznaniem dysplazji oskrzelowo-płucnej jest dobrze udokumentowaną metodą zapobiegania wystąpienia zakażeń wywołanych wirusem RS. Wynika to z licznych publikacji, w tym także z polskich doświadczeń, których wyniki zostały opublikowane (Borecka R, Lauterbach R, Helwich E. „Factors related to compliance with palivizumabu prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV) Infection – data from Poland. *Developmental Period Medicine* 2016, 3:181-190). Profilaktyczna podaż palivizumabu jest dobrze tolerowana w grupie niemowląt wysokiego ryzyka. Należy podkreślić, że zwiększony odsetek hospitalizacji stwierdza się u dzieci, które nie przestrzegają właściwego dawkowania co świadczy wyraźnie o skuteczności stosowanego preparatu. Jak wykazano w badaniach Boyce’a TG i wsp. („Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus Infection among children in Medicaid” *J Pediatr* 2000, 137:865-870) najbardziej narażoną na ryzyko hospitalizacji z powodu infekcji wywołanej wirusem RS są niemowlęta z rozpoznaną dysplazją oskrzelowo-płucną. Jak wynika z danych zawartych w tym artykule, prawie co drugi (1:2.5) pacjent z rozpoznaniem tej jednostki chorobowej, wymagał hospitalizacji w przypadku zakażenia wirusem RS. Ważnym fragmentem tej publikacji jest także zwrócenie uwagi na fakt, że konieczność hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS u dzieci bez dysplazji oskrzelowo-płucnej była prawie identyczna w grupie noworodków urodzonych w 28 tygodniu ciąży oraz dzieci urodzonych pomiędzy 29 a 33 tygodniem ciąży (70 vs 66), przy czym dla porównania były to częstości ponad dwukrotnie wyższe od tej, którą autorzy zaobserwowali u noworodków donoszonych. A zatem dane te sugerują wyraźnie korzystny efekt ewentualnego rozszerzenia profilaktyki o niemowlęta urodzone pomiędzy 29 a 32 tygodniem ciąży. Podobne wyniki uzyskali Notario G i wsp. (*Respiratory syncytial virus-related hospitalization in premature infants without bronchopulmonary dysplasia: subgroup efficacy analysis of the IMPact-RSV trial by gestational age group*”. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics* 2014; 5:43-48). Wykazali oni bowiem, że podaż profilaktyczna palivizumabu redukuje w sposób znaczący ryzyko hospitalizacji spowodowanej zakażeniem wirusem RS w grupie wcześniaków bez dysplazji oskrzelowo-płucnej urodzonych pomiędzy 32 a 34 tygodniem ciąży (wartość RRR = 82%). A zatem należy podkreślić że chociaż największe ryzyko hospitalizacji istnieje w grupach mniej dojrzałych, to efektywność podaży profilaktycznej u dzieci nieco bardziej dojrzałych (32-34 tygodnie ciąży) jest bardzo dobra. Przy czym należy dodać, że podobnie wysoką skuteczność redukcji ryzyka względnie autorzy stwierdzili w grupie dzieci urodzonych pomiędzy 29 a 32 tygodniem ciąży (RRR=79.7).”

2. Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych:

„Na podstawie danych z piśmiennictwa, a także kilkuletnich doświadczeń własnych w stosowaniu profilaktycznej podaży palivizumabu, mającej zapobiec ciężkiemu przebiegowi zakażeń wirusem RS u noworodków urodzonych przedwcześnie, a także ograniczyć koszty związane z koniecznością hospitalizacji tych pacjentów, potwierdzam znaczną efektywność takiego postępowania profilaktycznego oraz brak niepożądanych efektów ubocznych. Wobec danych z piśmiennictwa, wykazujących bardzo wysoką skuteczność profilaktycznej podaży palivizumabu także w grupach wcześniaków o nieco bardziej dojrzałym wieku ciążowym, rekomenduję rozszerzenie profilaktyki zgodnie z załącznikiem B 40.”

Prof. dr hab. Ewa Helwich, Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii

1. Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych:

„Wnioskowana technologia powinna być finansowana ze środków publicznych, gdyż substancja czynna paliwizumab jest objęta programem lekowym: „Profilaktyka zakażeń wirusem RS”, a więc jest świadczeniem gwarantowanym dla wąskiej grupy niemowląt. Aktualna zmiana dotyczy rozszerzenia grupy niemowląt kwalifikowanych do programu profilaktyki. Dane z piśmiennictwa i doświadczenie własne neonatologów i pediatrów w Polsce wskazują na to, że niemowlęta urodzone z ciąży o czasie trwania 29-32 tygodnia obciążone są znacznym ryzykiem ciężkiego zachorowania spowodowanego RSV. Przebieg takiej infekcji może zagrażać życiu i wymagać leczenia w oddziale intensywnej terapii z powodu ciężkiej niewydolności oddechowej w przebiegu zapalenia oskrzelików lub zapalenia płuc. Istnieje ryzyko powikłań odległych w postaci nadpobudliwości oskrzeli ze skurczem oskrzeli i dusznością oraz astmy.”

2. Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych:

„Kryteria kwalifikacji do leczenia paliwizumabem, ustalone uprzednio przez AOTM, powinny ulec zmianie. 8-letnie doświadczenia wynikające z realizacji Programu Profilaktyki w populacji najmniej dojrzałych noworodków urodzonych przedwcześnie w sezonie zwiększonego ryzyka zachorowań na RSV wskazują, że objawy niepożądane występują rzadko (<3%) i nie mają ciężkiego nasilenia. Rekomenduję udzielenie zgody na finansowanie wnioskowanej technologii w szerszej niż dotychczas populacji niemowląt, do czego istnieją dobrze udokumentowane wskazania. Zasięg profilaktyki prowadzonej w Polsce jest znacznie węższy, niż w innych krajach UE.”

1. Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych:

„Infekcje dolnych dróg oddechowych stanowią w populacji dziecięcej najczęstszą przyczynę hospitalizacji, zwłaszcza w okresie jesienno-zimowym i wczesnowiosennym. Dominującą przyczyną zakażeń są zakażenia wirusowe, a wśród nich zakażenie wirusem RSV. Wykrywalność wirusa w wielu badaniach przekracza 50%, przy czym uwzględniając niedoskonałość metod diagnostycznych należy przyjąć, że odsetek ten jest większy. Ryzyko zakażenia i jego przebieg są zróżnicowane i zależą od współistnienia dodatkowych obciążeń (grupy ryzyka). Niekwestionowanym, od dawna zidentyfikowanym i potwierdzonym w badaniach czynnikiem ryzyka częstszych zakażeń i ciężkiego ich przebiegu choroby są: wcześniactwo i dysplazja oskrzelowo-płucna. W tej grupie dzieci większe jest ryzyko rozwoju niewydolności oddechowej, większa potrzeba hospitalizacji, w tym hospitalizacji w oddziałach intensywnej opieki medycznej. Wobec braku możliwości leczenia przyczynowego, wątpliwej skuteczności różnych metod leczenia objawowego kluczowe znaczenie ma profilaktyka. Wnioskowana technologia w postaci biernej immunizacji jest jedyną metodą profilaktyki zakażeń w grupach ryzyka o udokumentowanej skuteczności. Nie powiodły się dotąd próby zastosowania immunizacji czynnej. W tej sytuacji uwzględniając korzyści w postaci zmniejszenia ryzyka i ciężkiego przebiegu zakażeń, tym samym zmniejszenia konieczności hospitalizacji i powikłań upowszechnienie technologii i jej finansowanie jest w pełni uzasadnione. Należy dodać, że dzieci urodzone przedwcześnie z uwagi obniżoną sprawność układu immunologicznego są bardziej podatne na zakażenia, a ponadto z uwagi na różne powikłania związane z wcześniactwem częściej wymagają hospitalizacji, co w okresach epidemicznych zwiększa możliwość ich zakażenia w zatłoczonych oddziałach szpitalnych.”

2. Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych:

„W mojej opinii (popartej wiedzą merytoryczną, wynikami badań i własnym doświadczeniem) stosowanie preparatu paliwizumab jest w pełni uzasadnione w zaproponowanych grupach ryzyka. Co więcej należy rozważyć następujące działania:

- wdrożenie profilaktyki u dzieci z istotnymi hemodynamicznie wadami serca, u których nierzadko, też w okresie epidemii istnieje konieczność hospitalizacji ze wskazań kardiologicznych (diagnostyka, leczenie zachowawcze i/lub operacyjne), co stwarza ryzyko zakażenia w szpitalnych na ogół bez możliwości izolacji. Przebieg zakażenia w tej grupie jest na ogół ciężki, z największym wśród zakażeń RSV ryzykiem śmiertelności;
- dopuszczenie możliwości indywidualnej kwalifikacji do profilaktyki dzieci z rozpoznanymi wcześniej i ciężkimi wadami układu oddechowego, ciężkimi niedoborami odporności, mukowiscydozą, zespołem Downa. W tych sytuacjach konieczne jest doprecyzowanie wskazań – czyli nie tylko rozpoznanie, ale ocena ciężkości i zaawansowania choroby;
- dopuszczenie możliwości przedłużenia profilaktyki w drugim sezonie epidemicznym u dzieci do 24 miesiąca życia z przewlekłą chorobą płuc, wymagających przewlekłego leczenia.”

1. Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych:

„Infekcja RS u wcześniaka ma nasilony przebieg, wymaga zwykle hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii, istnieje zagrożenie życia dziecka; procedury są więc kosztochłonne. Profilaktyka, zapobieganie infekcji RS ma istotne znaczenie w sytuacji pojawiających się ciągle małych epidemii oddziałach hospitalizujących niemowlęta. Rodziców dzieci urodzonych przedwcześnie nie stać na profilaktykę zakażeń RS ich dzieci.”

2. Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych:

„Profilaktyka zakażenia wirusem RS stosowana u wcześniaków powinna być finansowana ze środków publicznych.”

1. Argumenty za finansowaniem ze środków publicznych:

- „POWSZECHNOŚĆ ZAKAŻEŃ SPOWODOWANYCH WIRUSEM RS (Respiratory syncytial virus)

Wirus RS jest najczęstszym znanym patogenem powodującym zakażenia górnych i dolnych dróg oddechowych. Ten czynnik etiologiczny jest najczęstszą przyczyną hospitalizacji dzieci do 2 roku życia z powodu zapalenia płuc i zapalenia oskrzeli, stanowiąc odpowiednio 50% i 80% tych chorób. W sezonie jesienno-zimowym narażenie na ten wirus jest powszechne, a odsetek średnio groźnych lub banalnych zakażeń u osób dorosłych jest bardzo częsty. U dzieci urodzonych przedwcześnie zwalnianych w okresie największego zagrożenia występowania wirusa, zakażenie nim pogarsza w sposób istotny wyniki prowadzonego czasem 70-80-100 dniowego, leczenia na oddziałach intensywnej terapii noworodka i stanowi przyczynę ponownej hospitalizacji często z koniecznością zastosowania sztucznej wentylacji i jest stanem zagrożenia życia.

- JAKOŚĆ ŻYCIA POLSKIEJ POPULACJI WCZEŚNIAKÓW

Spektakularny spadek umieralności niemowląt w Polsce do 4/1000 (Narodowy Program Zdrowia na lata 2007-2015 zakładał obniżenie do 5/1000) w tym spadek umieralności noworodków z 6/1000 w 2007 roku do 2,8/1000 w 2015 związany jest przede wszystkim ze zwiększoną przeżywalnością noworodków z małą i ekstremalnie małą masą ciała urodzonych przed 32 tygodniem. Mimo, że odsetek porodów przedwczesnych w Polsce nie zwiększa się od kilku lat (6%) to liczba dzieci obciążonych wcześniactwem i tym samym największa zachorowalnością z wyżej wymienionych, oczywistych względów rośnie. Wskazuje to na wysoki poziom polskiej neonatologii, dobre wykształcenie lekarzy i pielęgniarek zwłaszcza w zakresie procedur wysokospecjalistycznych do czego w dużej mierze przyczynia się szeroko oferowany zakres szkoleń dla obu grup zawodowych jak i starania o ujednoczenie diagnostyki i leczenia czemu na pewno służą wydane w 2015 roku Standardy Opieki nad Noworodkiem w Polsce w liczbie 26 i uaktualnione i poszerzone o kolejne 16. Bardzo dobre amerykańskie badania na grupie dzieci z masą ciała 500-999g (Bassler D., Stoll B, Schmidt B Using a Count of Neonatal Morbidities to Predict Poor Outcome in Extremely Low Pediatrics 2009;123:313) analizujące czynniki rokownicze przyszłego rozwoju wskazują na trzy podstawowe źle rokujące: dysplazja oskrzelowo-płucna, zmiany w OUN (krwawienia około i dokomorowe oraz zmiany leukomalacyjne) i retinopatia wcześniaków. Badania te prowadzone na tej samej grupie dzieci do 5 i aktualnie do 11 roku życia wykazują, że u przy braku tych schorzeń 18% dzieci w 3 miesiącu życia skorygowanego może mieć zaburzony rozwój psychoruchowy, a jeżeli występują wszystkie 3 te choroby odsetek zaburzeń może wynosić nawet 88%. Stymulacja rozwoju i trend rozwojowy zmniejsza ten odsetek w 5 roku życia do 33% w przypadku występowania wszystkich trzech czynników ryzyka i do 3-11% przy obecności w okresie noworodkowym jednego źle rokującego czynnika. W grupie dzieci z masą ciała 1000-1250g (29-32 t.c.) rokowanie jest lepsze, więc profilaktyka jest tu szczególnie istotna. Jednak w wyżej wspomnianej grupie dzieci zaznacza się wyraźnie zauważalny na polskich oddziałach III stopnia referencji, zwiększający się niestety trend większej liczby noworodków z zahamowaniem wewnątrzmacicznego rozwoju i znacznie mniejszą niż adekwatną do tygodnia trwania ciąży masą ciała. Trend ten jest jeszcze wyraźniejszy w ciążach bliźniaczych. Każda posocznica w okresie hospitalizacji i każde zakażenie w pierwszych miesiącach i pierwszych 2 latach życia, zwłaszcza dotyczące płuc i drzewa oskrzelowego w znacznym stopniu pogarsza to rokowanie i niekorzystnie wpływa na przyszły rozwój tej populacji dzieci. Wieloośrodkowe amerykańskie badania (SENTINEL1: Anderson et al.SENTINEL1 1 An Observational Study of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizationsamong U.S.Infants Born at 29 to 35 Weeks ' Gestational Age Not Receiving Immunoprophylaxis AMJ Perin.2016) dowodzą konieczności objęcia profilaktyką noworodków przedwcześnie urodzonych do 35 tygodnia ciąży. Te, tak bardzo spektakularne wyniki wskazują na racjonalność i konieczność ochrony najbardziej zagrożonej grupy dzieci i to co najważniejsze zapewnienie tym dzieciom nie tylko jak najlepszego startu, ale i najlepszej, jaka jest dla nich możliwa, jakości życia. Polityka prozdrowotna i prorodzinna kraju musi uwzględnić aspekty zachorowalności wpływające na przyszły rozwój i przyszłe osiągnięcia intelektualne naszej populacji. Wspomniana wyżej analiza dotyczyła dzieci < 12 miesiąca o dojrzałości urodzeniową 29-35 tygodni ciąży, które nie otrzymały profilaktyki. Z analizowanej grupy 702 dzieci w pierwszym roku życia hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wymagało 42% dzieci, a u 20% z nich konieczne było zastosowanie mechanicznej wentylacji. W grupie dzieci o dojrzałości 29-32 tygodnie ciąży hospitalizacji w okresie pierwszych trzech miesięcy wymagało 68% z czego u 44% konieczne było zastosowanie mechanicznej wentylacji. Średni koszt tych hospitalizacji wynosił w obu grupach odpowiednio

55 551, 27 461 dolarów a dodatkowo ponad 66% wymagało wizyt ambulatoryjnych. Niestety nie mamy opublikowanych takich polskich danych, ale w tym sezonie 2016/2017 informacje uzyskiwane ze szpitali pediatrycznych są bardzo niepokojące gdyż wskazują na znaczną liczbę zakażeń wirusem RS (testy są wykonywane już w Polsce dość powszechnie) wśród niemowląt w tym także wcześniaków nieobjętych profilaktyką. [redacted] znane mi są dane dotyczące aktualnie występujących zakażeń wirusem RS na 2 oddziałach intensywnej terapii noworodka III stopnia referencji w Warszawie co stanowi wielkie zagrożenie dla tych oddziałów (...). Konsultant Krajowy ds. Pediatrii wskazuje na znaczną liczbę zachorowań w aktualnym sezonie w całej Polsce.

- WSKAZANIA DO PROFILAKTYKI

„Te wspomniane wyżej wielokierunkowe wysiłki podejmowane celem poprawy opieki nad noworodkiem, najciężej chorym mogą zostać w krótkim czasie, po wypisie ze szpitala, szybko zniweczone przez zakażenie przeciwko któremu mamy broń - przeciwciała monoklonalne które, mimo stopniowego rozszerzania programu są dostępne dla zbyt małej grupy dzieci. Polska stale podaje Synagis - Niestety jedyny preparat dostępny w profilaktyce nie według charakterystyki preparatu, który zakłada objęcie profilaktyką:

- dzieci w wieku poniżej 6 miesięcy, które urodziły się przedwcześnie w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej,
- dzieci w wieku poniżej 2 roku życia, które były leczone z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w ciągu ostatnich 6 miesięcy,
- dzieci w wieku poniżej 2 roku życia, które urodziły się z ciężką chorobą serca.

Wzorem dla polityki refundacyjnej Synagisu powinny być takie kraje jak: Czechy, Węgry, Chorwacja, Słowacja w którym finansowanie obejmuje dzieci urodzone przed <32 t.c. no i oczywiście kraje Europy, jak Hiszpania, Portugalia Włochy, Grecja, Szwecja czy Holandia, w których objęte są profilaktyką dzieci poniżej 35 tygodnia ciąży, a także dzieci z wadami serca.”

2. Stanowisko własne ws. finansowania ze środków publicznych:

„Moje własne stanowisko popierające w pełni rozszerzenie profilaktyki wynika:

- Ze znajomości danych europejskich o podobnym klimacie i podobnej zachorowalności na zakażenie wywołane wirusem RS w populacji wcześniaków i dzieci.
- Z niepokojących danych z aktualnego sezonu wskazujących na dużą zachorowalność spowodowaną wirusem RS wśród dzieci hospitalizowanych w szpitalach pediatrycznych w pierwszych miesiącach w tym wcześniaków.
- Z opublikowanych naszych polskich danych wskazujących na bardzo dużą skuteczność profilaktyki (Rutkowska M i wsp. Częstość zakażeń układu oddechowego u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną otrzymujących profilaktycznie paliwizumab. *Pediatrica Polska* 2011;86:317-25).
- Z troski o jakość życia i dalszy rozwój dzieci urodzonych z małą i ekstremalnie małą masą ciała. [redacted]

[redacted] spotykam się codziennie w miesiącach jesienno-wiosennych z prośbami długo hospitalizowanych wcześniaków o dojrzałości większej niż 28 tygodni ciąży często jednak z ekstremalnie małą masą ciała (ograniczenie wzrastania wewnątrzmacicznego) lub z małą masą ciała o możliwość zastosowania profilaktyki przeciwko wirusowi RS. Kilko-2-3 z tych rodziców uzyskuje finansowanie z organizacji pozarządowych i z fundacji Polsat czy Fundacji Wcześniak. Od kilku lat w mojej klinice funkcjonuje [redacted] przygotowująca rodziców do opieki nad wcześniakiem po wypisie do domu. Zajęcia dla rodziców dzieci hospitalizowanych w klinice prowadzone są w formie cotygodniowych kursów trwających 9 tygodni. Każde z 9 spotkań obejmują zajęcia ze innym specjalistą (ratownik medyczny, konsultant laktacyjny, psycholog, neurologopeda itp.) Jedno z zajęć prowadzone jest przez neonatologa, który porusza między innymi zagadnienia związane z szeroko pojętą profilaktyką. Nie sposób przy tej okazji nie wspomnieć o profilaktyce przeciwko RS i o szczepionce na którą czekamy. Omawiamy więc zagadnienia profilaktyki biernej związanej z podawaniem przeciwciał monoklonalnych. Edukacja rodziców i dane dotyczące europejskiej profilaktyki są przyczyną wielu pytań, a nasze wyjaśnienia powodują frustrację u wielu rodziców.”

Żaden z wyżej wymienionych ekspertów nie przedstawił argumentów przeciw finansowaniu wnioskowanej technologii ze środków publicznych, natomiast wszyscy podkreślili konieczność rozszerzenia populacji

docelowej o pacjentów urodzonych w 29-32 tygodniu ciąży. Eksperti w swych opiniach powoływali się na dostępne publikacje naukowe (m.in. badanie SENTINEL, publikacje Boyce 2000, Rutkowska 2011), doświadczenie w klinice praktycznej, finansowanie wnioskowanej technologii medycznej w analizowanych wskazaniach w innych krajach UE, czy też na wskazania zawarte w Charakterystyce Produktu Leczniczego Synagis.

3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 25 października 2017 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (DZ. URZ. Min. Zdr. 2017.105) lek Synagis jest obecnie finansowany ze środków publicznych i dostępny w ramach programu lekowego. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 9. Produkty lecznicze refundowane we wnioskowanym wskazaniu

Nazwa, postać i dawka leku	Opak.	Kod EAN	UCZ [zł]	CHB [zł]	WLF [zł]	PO	WDŚ [zł]
B. Leki dostępne w ramach programu lekowego							
Synagis (Palivizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	0,5 ml	8054083006093	2265,30	2378,57	2378,57	bezpłatny	0
Synagis (Palivizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	1 ml	8054083006109	4530,60	4757,13	4757,13	bezpłatny	0

Synagis (palivizumab) dostępny jest w ramach programu lekowego o nazwie: „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P 07.2, P 27.1)”, do którego stosuje się następujące kryteria kwalifikacji:

Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy, którzy w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli pierwszego roku życia i spełniają następujące kryteria:

- a) wiek ciążowy \leq 28 tygodni, 0 dni (ICD-10 P07.2)
lub
- b) dysplazja oskrzelowo-płucna (ICD-10 P27.1).

3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę

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. Uzasadnienie oraz ocenę wyboru wnioskodawcy wg analityków Agencji przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 10. Zestawienie komparatorów wybranych przez wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak profilaktyki/placebo	<p>„(...) Podejmując się wyboru komparatorów w przedmiotowym problemie decyzyjnym, należy mieć na uwadze fakt, iż ze względu na brak skutecznych metod leczenia przyczynowego infekcji wirusem RS jedyną opcją postępowania jest profilaktyka, a 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 urodzone przedwcześnie lub dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną.</p> <p>Wobec braku alternatywnej opcji komparatorem w analizach oceny technologii medycznej dla paliwizumabu, stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej RSV, u dzieci w wieku poniżej 1 r.ż. urodzonych \leq28 tyg. ciąży lub u dzieci w wieku poniżej 1 r.ż. z BPD, a także u dzieci poniżej 6. miesiąca życia urodzonych 29-32. tyg. ciąży powinien być brak profilaktyki połączony z postępowaniem objawowym.</p> <p>W analizach oceny technologii medycznych paliwizumab powinien zostać porównany z brakiem aktywnej profilaktyki, co odpowiada grupie placebo w badaniach RCT”.</p>	Wybór wnioskodawcy uznano za zasadny.

Argumenty dotyczące wyboru komparatora dla wnioskowanej technologii medycznej, przedstawione w przedłożonych analizach farmakoekonomicznych, są zgodne z polskimi i zagranicznymi wytycznymi postępowania terapeutycznego oraz opiniami ekspertów klinicznych.

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

Celem analizy klinicznej wnioskodawcy była ocena skuteczności i bezpieczeństwa leku Synagis (paliwizumab) w postaci płynnej, stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej syncytialnym wirusem oddechowym (respiratory syncytial virus, RSV) w populacji:

a) dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji i spełniające następujące kryteria:

- o wiek ciążowy ≤ 28 . tyg. lub
- o dysplazja oskrzelowo-płucna.

b) dzieci poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS i spełniające następujące kryterium:

- o wiek ciążowy 29-32. tyg.

W poniższej tabeli przedstawiono zestawienie kryteriów selekcji badań pierwotnych zastosowanych w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy.

Tabela 11. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<p>1. Dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji i spełniające następujące kryteria:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ciążowy ≤ 28. tyg. lub • dysplazja oskrzelowo-płucna, <p>2. Dzieci poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS i spełniające następujące kryterium:</p> <ul style="list-style-type: none"> • wiek ciążowy 29-32. tyg. <p>W przypadku braku badań w ściśle zdefiniowanej populacji docelowej do analizy klinicznej włączano prace, w których populacja docelowa była szersza, przy czym w miarę dostępności danych prezentowano wyniki w podgrupach identycznych lub zbliżonych do populacji docelowej.</p>	niespełnienie kryteriów włączenia	Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego powinny skupiać się przede wszystkim na części populacji wnioskowanej, która nie jest objęta w aktualnym programie lekowym tj. dzieci, w wieku ciążowym od 28 tyg. 1 dzień do 32 tyg.
Interwencja	<p>Paliwizumab w postaci płynnej, w dawce 15 mg/kg mc., podawany we wstrzyknięciu domięśniowym 1 raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV, maksymalnie 5 dawek.</p> <p>Ze względu na ograniczoną dostępność danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu w postaci płynnej do analizy klinicznej kwalifikowano wszystkie badania bez względu na postać paliwizumabu (płynną lub liofilizowaną).</p> <p>W przypadku badań obserwacyjnych</p>	<ul style="list-style-type: none"> • badania porównujące różne dawki paliwizumabu lub profilaktykę całkowitą z profilaktyką częściową paliwizumabem, 	<p>Przedmiotem wniosku jest paliwizumab w postaci płynnej. Kryteria włączenia do przeglądu systematycznego uwzględniają jednak badania, w których oceniano paliwizumab w postaci liofilizowanej. Podejście takie można uznać za zasadne, w kontekście przedstawionych w AKL wnioskodawcy wyników badań potwierdzających biorównoważność obu form paliwizumabu.</p> <p>W jednym z włączonych do AKL</p>

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
	zakwalifikowanych do analizy efektywności rzeczywistej uwzględniano także prace, w których nie podano szczegółowych danych na temat dawkowania.		badania (<i>Chi 2014</i>) pacjenci otrzymali paliwizumab w 6 kolejnych dawkach.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> • placebo, • brak profilaktyki 	-	Wybór komparatora uznano za zasadny biorąc pod uwagę wytyczne praktyki klinicznej oraz opinie ekspertów. Komentarz dot. doboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez wnioskodawcę
Punkty końcowe	<ul style="list-style-type: none"> • ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające hospitalizacji (wyrażone w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem oraz liczby dni hospitalizacji), • ciężkie powikłania zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu, • ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające przyjęcia na OAIIT (wyrażone w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem oraz liczby dni hospitalizacji), • ciężkie powikłania zakażenia RSV wymagające stosowania wentylacji mechanicznej (wyrażone w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem oraz liczby dni hospitalizacji), • hospitalizacje bez względu na przyczynę, niezwiązane z RSV, z przyczyn oddechowych, z przyczyn oddechowych niezwiązanych z RSV (wyrażone w postaci odsetka pacjentów ze zdarzeniem oraz liczby dni hospitalizacji), • zdarzenia niepożądane (ogółem, ciężkie), • zgony, • utrata z badania (ogółem, z powodu działań niepożądanych). 	-	Bez uwag
Typ badań	<ul style="list-style-type: none"> • randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia opublikowane w postaci pełnych tekstów, • badania bez randomizacji porównawcze, • badania bez grupy kontrolnej. 	• opisy przypadków, listy do redakcji, artykuły wstępne (<i>editorial</i>).	Bez uwag
Inne kryteria	<ul style="list-style-type: none"> • badania opublikowane w języku angielskim, francuskim, niemieckim lub polskim, • badania opublikowane w postaci pełnych tekstów. 	<ul style="list-style-type: none"> • badania, w których liczba pacjentów w każdej grupie była mniejsza niż 10 osób, • badania dotyczące profilaktyki częściowej, • badania, w których większość pacjentów (>50%) stanowiły dzieci obciążone wrodzoną wadą serca, • badania, w których stosowano immunizację przez dwa kolejne sezony, • badania opublikowane wyłącznie w postaci abstraktów lub doniesień konferencyjnych. 	Bez uwag

4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania w trzech głównych bazach informacji medycznej tj.: Pubmed (Medline), EMBASE oraz The Cochrane Library (CENTRAL - The Cochrane Central Register of Controlled Trials i The Cochrane Database of Systematic Reviews).

Ponadto w celu identyfikacji istniejących, pierwotnych badań klinicznych, przeszukano rejestry badań klinicznych (www.clinicaltrials.gov, EU Clinical Trials Register), strony internetowe towarzystw i organizacji naukowych (American Academy of Pediatrics, American Lung Association, Centers for Disease Control and Prevention, Canadian Paediatric Society, American Society for Microbiology, American Thoracic Society,) strony internetowe z raportami z badań opublikowane przez producentów produktów leczniczych (AbbVie, Medimmune, AstraZeneca), strony internetowe wybranych agencji rządowych (URPL, EMA, MHRA, FDA). W procesie wyszukiwania korzystano także z: referencji odnalezionych doniesień pierwotnych, doniesień z konferencji naukowych oraz rejestrów badań klinicznych. Jako datę ostatniej aktualizacji wyszukiwania podano wrzesień 2016 r. W ramach analizy klinicznej poszukiwano także danych odnoszących się do efektywności rzeczywistej paliwiumabu, w populacjach docelowych.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie wykorzystanych haseł (uwzględniono słowa kluczowe dot. bezpośrednio jednostki chorobowej – respiratory syncytial virus i interwencji – paliwizumab) oraz sposobu ich łączenia za pomocą operatorów logicznych, jak również metodologii wykonania (przeszukiwanie zostało wykonane przez dwóch analityków). W procesie identyfikacji opracowań nie pominięto żadnej z istotnych baz danych. Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE, Embase oraz The Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących ocenianej interwencji (m. in. *paliwizumab*, *Synagis*), oraz przedmiotowej jednostki chorobowej (m.in. *respiratory syncytial virus*, *bronchopulmonary dysplasia*). Przeszukiwania weryfikacyjne zostały przeprowadzone dnia 27.10.2017 r. W wyniku wyszukiwań własnych analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego wnioskodawcy, opublikowanych przed datą złożenia wniosku refundacyjnego

4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono dwa badania randomizowane oceniające skuteczność i bezpieczeństwo paliwizumabu w porównaniu z placebo (*IMpact-RSV*) i brakiem profilaktyki (*Tavsu 2014*) w zapobieganiu zakażeniom wirusem RS u dzieci przedwcześnie urodzonych.

W odniesieniu do efektywności rzeczywistej paliwizumabu przeprowadzono analizę porównawczą na podstawie 7 badań obserwacyjnych, dotyczących skuteczności profilaktyki zakażeń RSV w populacji dzieci z BPD oraz dzieci urodzonych w 32. tyg. ciąży lub wcześniej (z/bez BPD). Sześć spośród tych publikacji stanowią badania kohortowe z historyczną grupą kontrolną (*Chi 2014*, *Grimaldi 2004*, *Grimaldi 2007*, *Korbal 2003*, *Pedraz 2003*, *Prais 2016*), natomiast jedno to badanie kliniczno-kontrolne (*Hervas 2012*).

Ponadto przeprowadzono analizę opisową, uwzględniającą wyniki 25. badań obserwacyjnych jednoramiennych lub porównawczych z których uwzględniono tylko jedno ramię - paliwizumabu (*Borecka 2016*, *CARESS*, *Chang 2010*, *Faldella 2010*, *Fanos 2009*, *Farber 2016*, *Han 2015*, *Henckel 2004*, *Klimek 2009*, *Krilov 2014*, *Lacaze–Masmonteil 2002*, *Lacaze–Masmonteil 2003*, *Lacaze–Masmonteil 2004*, *Navér 2004*, *Oh 2002*, *Oncel 2012*, *Oncel 2013*, *Palivizumab Outcomes Registry*, *Palivizumab Study Group*, *PROTECT*, *Resch 2006*, *Rutkowska 2011*, *Singleton 2003*, *Turti 2012*, *Winchester 2002*).

4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono skrótową charakterystykę najważniejszych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 12. Skrótowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<i>IMpact-RSV 1998</i> Źródło finansowania: Brak danych	Badanie: - wielośrodkowe (139), - randomizowane,	Kryteria włączenia: - dzieci urodzone ≤35 tygodnia ciąży i w wieku do 6. miesiąca	Pierwszorzędowy: - częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV Pozostałe:

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	<p>- przeprowadzone metodą podwójnej ślepej próby (badanie III fazy),</p> <p>- w układzie grup równoległych.</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>- 150 dni (sezon infekcji 1996/1997).</p> <p>Hipoteza: <i>Superiority</i></p> <p>Paliwizumab:</p> <p>15 mg/kg, domięśniowo, 5 wstrzyknięć w odstępach 30 dniowych.</p> <p>Placebo:</p> <p>5 wstrzyknięć domięśniowo w odstępach 30-dniowych.</p>	<p>- dzieci do 24. miesiąca z kliniczną diagnozą dysplazji oskrzelowo-płucnej wymagającej leczenia: tlenoterapia, steroidy, leki rozszerzające oskrzela lub diuretyki w ciągu 6 miesięcy poprzedzających kwalifikację do badania.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p>Paliwizumab:1002, Placebo:500.</p>	<p>- łączna liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV,</p> <p>- łączna liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, podczas którego wymagane było zwiększone podawanie tlenu,</p> <p>- ryzyko hospitalizacji na OAIIT, z powodu zakażenia RSV,</p> <p>- długość pobytu na OAIIT,</p> <p>- ryzyko stosowania wentylacji mechanicznej z powodu zakażenia RSV,</p> <p>- całkowita liczba dni zakażenia RSV, wymagającego stosowania wentylacji mechanicznej,</p> <p>- łączna liczba dni hospitalizacji z nasileniem objawów wg skali LRI\geq3,</p> <p>- stężenie paliwizumabu w surowicy,</p> <p>- częstość występowania zapalenia ucha środkowego.</p> <p>- bezpieczeństwo</p>
<p>Tavsu 2014 Źródło finansowania: Brak danych</p>	<p>Badanie:</p> <p>- randomizowane,</p> <p>- jednoośrodkowe,</p> <p>- w układzie grup równoległych.</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>Dwa sezony zakażeń wirusem RS.</p> <p>Hipoteza: <i>Superiority</i>.</p> <p>Paliwizumab:</p> <p>15 mg/kg mc. domięśniowo, co miesiąc, 5 dawek (jeden sezon, między październikiem a marcem).</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>- dzieci urodzone <32. tyg. ciąży (w 28 tyg. ciąży i w wieku <12 mies.</p> <p>- dzieci urodzone pomiędzy 29. a 32. tyg. ciąży i w wieku <6 mies. na początku sezonu wystąpienia zakażeń wirusa RS);</p> <p>- hospitalizacja na OAIIT</p> <p>Liczebność grup:</p> <p>Paliwizumab: 42 Brak profilaktyki: 42</p>	<p>- ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji,</p> <p>- ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji, w drugim sezonie zakażeń;</p> <p>- hospitalizacja;</p> <p>- zakażenie dolnych dróg oddechowych;</p> <p>- zgony;</p> <p>- wskaźniki antropometryczne (masa ciała, długość i obwód głowy);</p> <p>- testy mające na celu monitorowanie rozwoju dziecka (GMCD).</p>
<p>Chi 2014 Źródło finansowania: Granty z Mackay Memorial Hospital i Taiwan Foundation of Prematurity</p>	<p>Badanie:</p> <p>- prospektywne,</p> <p>- jednoośrodkowe</p> <p>- kohortowe z historyczną grupą kontrolną.</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>12 miesięcy</p> <p>Paliwizumab:</p> <p>15 mg/kg mc. domięśniowo co miesiąc w 6 kolejnych dawkach</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>- dzieci urodzone \leq28. tyg. ciąży,</p> <p>- dzieci urodzone \leq35. tyg. ciąży z BPD (definiowane jako zapotrzebowanie na tlenoterapię w 36 tyg. wieku postkonceptualnego.</p> <p>Liczebność grup:</p> <p>Paliwizumab: 127 Brak profilaktyki paliwizumabem: 127</p>	<p>- ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji (I-rzędowy punkt końcowy),</p> <p>- profil bezpieczeństwa</p>
<p>Grimaldi 2004 Źródło finansowania: Burgundy Regional Hospitalization Agency</p>	<p>Badanie:</p> <p>- prospektywne,</p> <p>- wieloośrodkowe badanie kohortowe z historyczną grupą kontrolną.</p> <p>Okres obserwacji:</p> <p>Trzy sezony zakażeń RSV (PLV: 2</p>	<p>Kryteria włączenia:</p> <p>- dzieci urodzone \leq32. tyg. ciąży z BPD w wywiadzie, hospitalizowane z powodu zapalenia oskrzelików wywołanego wirusem RS w 12 szpitalach w Burgundii w okresie od 1 grudnia do 30 kwietnia podczas 3 sezonów (1999–2000, 2000–2001,</p>	<p>- ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji</p>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	sezony, BPP: 1 sezon). <u>Paliwizumab:</u> Paliwizumab: 15 mg/kg mc. domięśniowo co 30 dni, 5 dawek.	2001–2002); - dzieci w wieku <6 miesięcy w momencie rozpoczęcia się sezonu zakażeń RSV <u>Liczebność grup:</u> Paliwizumab: 2000–2001: 17 2001–2002: 26 Brak profilaktyki pawilizumabem: 1999–2000: 26	
Grimaldi 2007 Źródło finansowania: Burgundy Regional Hospitalization Agency	<u>Badanie:</u> - prospektywne, - wieloośrodkowe, - kohortowe z historyczną grupą kontrolną. <u>Okres obserwacji:</u> Pięć sezonów zakażeń RSV (PLV: 2 sezony, BPP: 3 sezony). <u>Paliwizumab:</u> Dawka paliwizumabu była zgodna z badaniem IMPact-RSV, czyli: 15 mg/kg mc. domięśniowo co 30 dni, 5 dawek.	<u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci urodzone ≤30. tyg. ciąży, hospitalizowane w 12 szpitalach Burgundii w okresie od 1 grudnia do 30 kwietnia podczas 5 kolejnych sezonów (1999–2000 do 2003–2005). <u>Liczebność grup:</u> Paliwizumab: 2002–2003: 75 2003–2004: 81 1990–2000: 47 Brak profilaktyki pawilizumabem: 2000–2001: 64 2001–2002: 72	- Ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji
Hervas 2012 Źródło finansowania: Bd.	<u>Badanie:</u> - retrospektywne - jednoośrodkowe, - obserwacyjne, <u>Okres obserwacji:</u> Bd. <u>Paliwizumab:</u> Bd.	<u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci ≤2 roku życia hospitalizowane z powodu obturacyjnej infekcji dolnych dróg oddechowych pomiędzy 1 stycznia 1995 a 31 grudnia 2006 roku <u>Liczebność grup:</u> Paliwizumab: 581 Brak profilaktyki pawilizumabem: 193	- ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji, - ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających przyjęcia na OAiT, - ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających mechanicznej wentylacji, - ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających podawania tlenu, - liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, - hospitalizacje;
Korbal 2003 Źródło finansowania: Bd.	<u>Badanie:</u> Prospektywne jednoośrodkowe badanie obserwacyjne z historyczną grupą kontrolną, oceniające skuteczność profilaktyki paliwizumabem u dzieci z grup wysokiego ryzyka. <u>Okres obserwacji:</u> 1 sezon zakażeń wirusem RS. <u>Paliwizumab:</u> PLV: 15 mg/kg mc. domięśniowo co miesiąc (jeden sezon, od listopada do marca).	<u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci urodzone <32. tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1000 g, - wiek <12 mies. <u>Liczebność grup:</u> Paliwizumab: 27 Brak profilaktyki pawilizumabem: 27	- hospitalizacje
Pedraz 2003 Źródło finansowania: Abbott Laboratories SA	<u>Badanie:</u> - prospektywne, - wieloośrodkowe, - obserwacyjne z historyczną grupą	<u>Kryteria włączenia:</u> - dzieci urodzone ≤32. tyg. ciąży z lub bez BPD <u>Liczebność grup:</u>	- ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji, - łączna liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
	kontrolną. Okres obserwacji: 4 sezony zakażeń RSV (PLV dwa sezony, BPP: 2 sezony). Paliwizumab: PLV: bd (zgodnie z wytycznymi SEN)	Paliwizumab: 2000–2002: 1919 Brak profilaktyki pawilizumabem: 1998–2000: 1583	RSV, - zgony.
Prais 2016 Źródło finansowania: Abbott International	Badanie: - jednośrodkowe, - przekrojowe, Okres obserwacji: Bd. Paliwizumab: PLV: bd (zgodnie z programem narodowym w Izraelu)	Kryteria włączenia: - dzieci w wieku 7–10 lat urodzone w latach 2000–2003, wiek urodzeniowy <29. tyg. ciąży Liczebność grup: Paliwizumab: 2001–2003:30 Brak profilaktyki pawilizumabem: 2000–2001: 33	- ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji, - liczba dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV, - hospitalizacje.

BPP - Brak profilaktyki paliwizumabem; **GMCD** - Poradnik do monitorowania rozwoju dziecka (Guide for Monitoring Child Development); **OAIIT** - Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii; **PLC** – placebo; **PLV** – Paliwizumab; **SEN** – Wytyczne hiszpańskiego towarzystwa neonatologicznego SEN (Sociedad Española de Neonatología); **LRI** - Skala oceny nasilenia infekcji/choroby dolnych dróg oddechowych (Lower Respiratory Tract Illness/Infection).

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli oraz pozostałych badań znajduje się w rozdziale 6.2 oraz w załączniku A.2 AKL wnioskodawcy.

4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności dwóch badań RCT (*IMpact-RSV*, *Tavsu 2014*) włączonych do przeglądu systematycznego przeprowadzono przy wykorzystaniu skali Jadad (punktacja od 0 do 5) oraz Cochrane. Ocena badania *IMpact-RSV* w skali Jadad wykonana przez wnioskodawcę pokazała, że jest to badanie wysokiej jakości (5/5 pkt). W opinii analityków jest to adekwatna ocena, badanie było bowiem prawidłowo podwójnie zaślepienie (zaślepieniu podlegali chorzy oraz badacze – poprzez zastosowanie PLC odpowiadającego wyglądem leczeniu aktywnemu – wstrzyknięcia domięśniowe) oraz randomizowane wraz z opisem metodyki przeprowadzenia zaślepienia i randomizacji. W publikacji dostępne były również informacje dot. utraty pacjentów z badania wraz z podaniem przyczyn. Badanie zostało zaprojektowane w oparciu o hipotezę superiority PLV vs PLC. Na jakość badania korzystnie wpływa również fakt, że analizy skuteczności i bezpieczeństwa przeprowadzone zostały w populacji ITT (ang. intention-to-treat) (wszyscy pacjenci poddani randomizacji, którzy przyjęli przynajmniej jedną dawkę leku). Z kolei badanie *Tavsu 2014* cechuje się niską wiarygodnością i w ocenie z użyciem skali Jadad uzyskało 1/5 pkt, ze względu na brak zaślepienia, nieprzedstawienie jasnego opisu metodyki przeprowadzenia randomizacji, a także z uwagi na brak informacji o przyczynach utraty pacjentów z badania. Każde z ww. badań zakwalifikowane zostało jako typ IIA wg AOTMiT (tj. *poprawnie zaprojektowana kontrolowana próba kliniczna z randomizacją, w tym pragmatyczna próba kliniczna z randomizacją*).

Zgodnie podsumowaniem wnioskodawcy dotyczącym oceny błędu systematycznego za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration, tylko w jednej z poniższych kategorii - *selektywne raportowanie wyników* w analizowanych badaniach występuje wysokie ryzyko błędu. Podsumowując jakość ogólną głównych badań analizy można stwierdzić, że w *IMpact-RSV* cechuje niskie ryzyko błędu natomiast w przypadku badania *Tavsu 2014*, ryzyko błędu jest nieznane.

Tabela 13. Ocena ryzyka błędu wg Cochrane

Obszar	IMpact-RSV	Tavsu 2014
Proces randomizacji	niejasne	niejasne
Ukrycie kodu alokacji	niskie ryzyko	niejasne

Obszar	IMpact-RSV	Tavsus 2014
Zaślepienie pacjentów i personelu	niskie ryzyko	niejasne
Zaślepienie oceny wyników	niejasne	niejasne
Kompletność danych	niskie ryzyko	niejasne
Selektywne raportowanie wyników	wysokie ryzyko	niejasne
Inne	niskie ryzyko	niskie ryzyko

Wiarygodność pozostałych badań, uwzględnionych w analizie porównawczej oraz analizie opisowej, oceniono za pomocą skal: NOS oraz NICE, z kolei jakość odnalezionych przez wnioskodawcę przeglądów systematycznych oceniono za pomocą skali AMSTAR. Szczegóły dotyczące uzyskanej punktacji dla poszczególnych badań znajdują się w tabelach 16, 18 w rozdziale 6.2 oraz tabeli 68 w rozdziale 11 AKL wnioskodawcy.

Ograniczenia jakości badań według wnioskodawcy

Cytaty pochodzą z rozdz. 13 AKL wnioskodawcy:

1. W przypadku niektórych badań (np. Preis 2016) włączonych do analizy efektywności rzeczywistej brak jest danych na temat sposobu dawkowania paliwizumabu, należy jednak podkreślić, że w większości badań był on stosowany w ramach narodowych programów profilaktycznych, a więc najpewniej zgodnie z ChPL. Ewentualne różnice w zakresie dawkowania odzwierciedlają rzeczywisty sposób dawkowania interwencji w warunkach praktyki klinicznej, co w przypadku oceny efektywności rzeczywistej stanowi czynnik oczekiwany.

2. Badania uwzględnione w ramach analizy efektywności rzeczywistej mogą różnić się w zakresie opieki (np. edukacja rodziców w zakresie higieny i pielęgnacji dziecka, różnice w opiece w okresach przed i po wdrożeniu profilaktyki RSV) dostarczanej dzieciom urodzonym przedwcześnie jak i dzieciom z BPD, w zależności od regionu geograficznego, w którym przeprowadzono badanie.

Komentarz analityka Agencji:

Główne badanie IMpact to próba wielośrodkowa (Stany Zjednoczone, Kanada, Wielka Brytania), natomiast badania odnoszące się do rzeczywistej praktyki klinicznej przeprowadzone zostały w Turcji i Tajwanie, ale także w Hiszpanii, Francji i Polsce. W większości były to kraje wysoko rozwinięte, stąd potencjalne różnice w zakresie opieki, jaką obejmowane są dzieci przedwcześnie urodzone, prawdopodobnie nie będą na tyle duże, aby mogły znacząco wpłynąć na otrzymane wyniki.

3. W niektórych badaniach (np. IMpact-RSV) nie podano informacji dotyczących rodzaju testów diagnostycznych wykorzystywanych do wykrycia RSV lub podano informacje, iż wykorzystywano testy immunoenzymatyczne, immunofluorescencyjne lub hodowle odpowiednich linii komórkowych (np. Chi 2014), co w kontekście potencjalnego wpływu paliwizumabu na wynik testów opartych na metodach immunocytochemicznych i immunofluorescencyjnych, może wpływać na rzeczywistą skuteczność kliniczną paliwizumabu (nie można wykluczyć, że część testów wskazała fałszywie negatywne wyniki testów na obecność RSV). Tym niemniej korzyści ze stosowania profilaktyki wykazywano zarówno odnośnie do hospitalizacji związanych z RSV, jak i hospitalizacji ogółem oraz hospitalizacji z przyczyn oddechowych, co oznacza, że ewentualne wyniki fałszywie ujemne, spowodowane wpływem paliwizumabu na rezultaty testów diagnostycznych, nie mają wpływu na wnioskowanie odnośnie do skuteczności profilaktyki paliwizumabem.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Jedno z dwóch włączonych do przeglądu systematycznego badań RCT – Tavsus 2014 jest o niskiej wiarygodności metodologicznej tj. cechuje je nieznanne ryzyko błędu wg Cochrane oraz uzyskało 1 punkt na 5 możliwych w skali Jadad.
2. Badanie Tavsus 2014 przeprowadzone zostało na niewielkiej populacji liczącej 80 dzieci urodzonych do 32 tyg. ciąży.
3. W badaniu IMpact RSV wykazano skuteczność paliwizumabu w zakresie ograniczenia częstości hospitalizacji z powodu zakażeń RSV (pierwszorzędowy punkt końcowy - surogat), nie oceniano jednak punktu końcowego o istotnym znaczeniu klinicznym wg EUnetHTA tj. częstości występowania zgonów wśród dzieci uczestniczących w badaniu.

4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym wnioskodawcy

Ograniczenia analizy klinicznej według wnioskodawcy

Cytaty pochodzą z rozdz. 13 AKL wnioskodawcy:

1. *Brak badań ściśle odpowiadających populacji docelowej – tj. dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji, urodzonych ≤28. tyg. ciąży lub dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji z BPD oraz dzieci poniżej 6 mies. życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS urodzonych 29-32. tyg. ciąży. Z tego względu do analizy efektywności klinicznej włączano również badania, w których populację stanowiły dzieci w wieku poniżej 6 mies. życia urodzone ≤35. tyg. ciąży (z/bez BPD) oraz dzieci poniżej 2. roku życia z BPD, a tam gdzie to było możliwe, przeprowadzono analizę warstwową. Należy jednak podkreślić, że populacje uwzględnione w badaniach były zbliżone do populacji docelowej, gdyż w badaniu Tavsus 2014 włączano tylko dzieci urodzone ≤32. tyg. ciąży (bez BPD). Z kolei do badania IMPact-RSV kwalifikowano wprawdzie dzieci urodzone ≤35. tyg. ciąży, aczkolwiek zdecydowaną większością (ok. 83%) stanowiły dzieci urodzone ≤32. tyg. ciąży. Jednocześnie w badaniu IMPact-RSV kwalifikowano dzieci poniżej 2. roku życia z BPD, niemniej średni wiek pacjentów w chwili włączenia do badania nie przekraczał 6 mies. i wynosił 6,0 i 5,7 mies. odpowiednio w grupie otrzymującej profilaktykę i w grupie kontrolnej.*

Komentarz analityka Agencji:

Należy zwrócić uwagę, że w kontekście aktualnie refundowanego programu lekowego oraz wnioskowanego rozszerzenia populacji kwalifikującej się do programu, przegląd systematyczny wnioskodawcy powinien dotyczyć przede wszystkim populacji o którą aktualnie obowiązujący program lekowy miałby być rozszerzony, tj. dzieci urodzonych w wieku ciążowym od 28 tyg. 1 dzień do 32 tyg. Przedłożona analiza nie wyodrębniła wyników dla tej ściśle zdefiniowanej grupy docelowej, co utrudnia wnioskowanie w zakresie zasadności poszerzenia kryteriów kwalifikacji do PL.

2. *Badania uwzględnione w ramach analizy efektywności rzeczywistej charakteryzują się dużą różnorodnością. Największe różnice pomiędzy badaniami obserwowano w zakresie kryteriów włączenia do badania oraz charakterystyki populacji, w tym w szczególności: wieku ciążowego oraz schorzeń współistniejących (np. BDP, CHD), a także w zakresie okresu obserwacji, lokalizacji badania oraz schematu dawkowania.*

Komentarz analityka Agencji:

Różnice pomiędzy badaniami w zakresie kryteriów włączenia i charakterystyki populacji, dotyczące przede wszystkim wieku ciążowego dzieci, ale także współistniejących schorzeń wpływają istotnie na wnioskowanie z analizy. W kontekście przedstawionych wyników nie można jednoznacznie potwierdzić dodatkowych korzyści płynących z zastosowania paliwizumabu w populacji dzieci urodzonych od 28 tyg. 1 dzień do 32 tyg. ciąży, które zgodnie z wnioskiem refundacyjnym miałyby spełniać kryteria włączenia do programu lekowego. Analiza kliniczna wnioskodawcy dotyczy całej populacji, która objęta byłaby programem lekowym po jego rozszerzeniu, tym samym znaczna część wyników odnosi się do populacji, która już uwzględniona w obecnie finansowanym PL. Skuteczność we właściwej populacji docelowej (tj. dzieci bez BPD w wieku ciążowym od 28 tyg. 1 dzień do 32 tyg.) nie została jednoznacznie potwierdzona. Analiza w podgrupach ze względu na wiek ciążowy wskazuje, że w części podgrup mieszczących się w populacji, o którą program lekowy miałby być rozszerzony, różnice między paliwizumabem a placebo nie osiągnęły istotności statystycznej, co również utrudnia wnioskowanie z analizy.

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:

1. Do przeglądu systematycznego wnioskodawcy włączono tylko jedno wysokiej jakości badanie RCT dotyczące skuteczności profilaktyki paliwizumabem w populacji dzieci przedwcześnie urodzonych z i bez dysplazji oskrzelowo-płucnej (IMPact-RSV). Badanie pochodzi z 1998 roku i było już kilkakrotnie uwzględniane na potrzeby procedur refundacyjnych przeprowadzonych w AOTMiT. Brak jest jednak wyraźnych przesłanek do rozszerzenia populacji docelowej dla leku Synagis, który jest obecnie finansowany w ramach PL. Uzyskane w badaniu wyniki są niejednoznaczne w odniesieniu do poszczególnych podgrup stratyfikowanych względem wieku ciążowego (nie we wszystkich z grup uzyskano statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu). Jednocześnie należy mieć na uwadze, że prowadzenie kolejnych badań z placebo, podczas gdy udowodniono skuteczność leczenia paliwizumabem, nie byłoby etyczne.

4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego wnioskodawcy

4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności

W tabelach poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa produktu leczniczego Synagis pochodzące z badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy. Przedstawione w tabelach wyniki istotne statystycznie zostały pogrubione.

Kliniczne punkty końcowe zgodnie z wytycznymi EUnetHTA:

W analizie skuteczności wnioskodawcy nie przedstawiono danych dotyczących jakości życia oraz wpływu na przeżycie całkowite. Natomiast w ramach analizy bezpieczeństwa raportowano liczbę zgonów pacjentów. (rozdział 4.2.1.2).

Tabela 14. Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV na podstawie badań: IMpact-RSV oraz Tavsus 2014 – populacja ogółem²

Badanie	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]	NNT [95%CI]	p
IMpact-RSV*	48/1002 (4,8)	53/500 (10,6)	0,45 [0,31; 0,66]	NNT = 18 [12; 36]	<0,001
Tavsus 2014**	0/39 (0)	10/41 (24,4)	0,05 [0,003; 0,83]	NNT = 5 [3; 10]	0,001

* Okres obserwacji: 150 dni (30 dni od ostatniej iniekcji)

** Okres obserwacji: dwa sezony zakażeń wirusem RS

Zgodnie z wynikami badania IMpact-RSV, stosowanie paliwizumabu zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ponad dwukrotnie w stosunku do braku profilaktyki (placebo). W grupie dzieci, u których stosowano paliwizumab ryzyko hospitalizacji wynosiło 4,8% i było znacznie niższe w porównaniu do grupy otrzymującej placebo, gdzie wynosiło 10,6% (RR = 0,45 [0,31; 0,66]; p<0,001).

Przewagę profilaktyki z wykorzystaniem paliwizumabu wykazano również w badaniu Tavsus 2014, w którym dzieci w grupie badanej otrzymywały paliwizumab przez jeden sezon zakażeń RSV, po czym prowadzono obserwację przez łączny okres dwóch sezonów zakażeń RSV, licząc od rozpoczęcia stosowania profilaktyki. W grupie otrzymującej paliwizumab nie zareportowano zakażeń RSV wymagających hospitalizacji, zarówno podczas pierwszego jak i drugiego sezonu. W grupie kontrolnej natomiast, ryzyko hospitalizacji wynosiło ok. 24%, odnotowano po 10 przypadków w każdym sezonie. Różnica między grupami była istotna statystycznie (RR = 0,05 [0,003; 0,83]; p = 0,001).

Tabela 15. Wyniki analizy w podgrupach dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia RSV na podstawie badania IMpact-RSV – populacja ogółem

Podgrupa pacjentów	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p	p dla interakcji
wiek ≤6 mies.*	28/698 (4,0)	35/342 (10,2)	0,39 [0,24; 0,63]	NNT = 17 [11; 38]	bd	0,313
wiek >6 mies.*	20/304 (6,6)	18/158 (11,4)	0,58 [0,31; 1,06]	-0,05 [-0,10; 0,01]	bd	
wcześnieiki bez BPD	9/506 (1,8)	19/234 (8,1)	0,22 [0,10; 0,48]	NNT = 16 [10; 38]	<0,001	0,022
z BPD	39/496 (7,9)	34/266 (12,8)	0,62 [0,40; 0,95]	NNT = 21 [11; 386]	0,038	
dzieci urodzone ≤32. tyg. ciąży	44/840 (5,2)	47/417 (11,3)	0,46 [0,31; 0,69]	NNT = 17 [11; 38]	bd	0,651

² W badaniu IMpact RSV: dzieci urodzone ≤35. tyg. ciąży i w wieku ≤6 mies., dzieci w wieku >24 mies. z kliniczną diagnozą BPD wymagającą leczenia (tlenoterapia, steroidy, leki rozszerzające oskrzela lub diuretyki w ciągu 6 mies. poprzedzających klasyfikację do badania).

W badaniu Tavsus 2014: dzieci urodzone <32. tyg. ciąży (w 28 tyg. ciąży i w wieku <12 mies. oraz dzieci urodzone pomiędzy 29. a 32. tyg. ciąży i w wieku <6 mies. na początku sezonu wystąpienia zakażeń wirusa RS); hospitalizowane na OAIIT

Podgrupa pacjentów	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p	p dla interakcji
dzieci urodzone >32. tyg. ciąży	4/162 (2,5)	6/83 (7,2)	0,34 [0,10; 1,18]	-0,05 [-0,11; 0,01]	bd	

* wiek w momencie rozpoczęcia badania

Zgodnie z wynikami badania IMPact-RSV zarówno u dzieci przedwcześnie urodzonych z BPD, jak i bez BPD uzyskano istotną statystycznie redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia RSV (redukcja odpowiednio o 38% i 78%).

Tabela 16. Wyniki analizy w podgrupach (post-hoc) dla porównania paliwizumabu vs placebo u wcześniaków bez BPD w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia RSV na podstawie badania IMPact-RSV

Podgrupa (wiek ciążowy – tyg.)	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p
<28	1/53 (1,9)	1/17 (5,9)	0,32 [0,02; 4,86]	-0,04 [-0,16; 0,08]	NS
<29	2/102 (2,0)	4/40 (10,0)	0,20 [0,04; 1,03]	-0,08 [-0,18; 0,02]	NS
<32*	5/273 (1,8)	8/121 (6,6)	0,28 [0,09; 0,83]	NNT = 21 [11; 1324]	bd
28–31	4/220 (1,8)	7/104 (6,7)	0,27 [0,08; 0,90]	-0,05 [-0,10; 0,002]	<0,05
29–30	0/117 (0,0)	1/53 (1,9)	0,15 [0,01; 3,68]	-0,02 [-0,06; 0,03]	NS
29–31	3/171 (1,8)	4/81 (4,9)	0,36 [0,08; 1,55]	-0,03 [-0,08; 0,02]	NS
29–32	4/256 (1,6)	9/117 (7,7)	0,20 [0,06; 0,65]	NNT = 17 [9; 94]	<0,05
29–33	6/327 (1,8)	13/143 (9,1)	0,20 [0,08; 0,52]	NNT = 14 [9; 44]	<0,05
32–34	4/204 (2,0)	11/102 (10,8)	0,18 [0,06; 0,56]	NNT = 12 [7; 40]	<0,05
32–35	4/221 (1,8)	11/109 (10,1)	0,18 [0,06; 0,55]	NNT = 13 [8; 43]	<0,05
33–34	3/119 (2,5)	6/66 (9,1)	0,28 [0,07; 1,07]	-0,07 [-0,14; 0,01]	NS
33–35	3/136 (2,2)	6/73 (8,2)	0,27 [0,07; 1,04]	-0,06 [-0,13; 0,01]	NS

* Obliczenia własne wnioskodawcy

Zgodnie z wynikami badania IMPact-RSV (analiza post-hoc) stosowanie paliwizumabu wśród wcześniaków bez BPD istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w podgrupach dzieci w wieku ciążowym <32, 28–31, 29–32, 29–33, 32–34 oraz 32–35 tyg. Na podstawie powyższych wyników nie można jednoznacznie określić ryzyka hospitalizacji w ściśle określonej, wnioskowanej populacji tj. dzieci pomiędzy 28 a 32 tygodniem ciąży. Natomiast biorąc pod uwagę populację zbliżoną do wnioskowanej, czyli dzieci w wieku ciążowym poniżej 32 tygodni uzyskano wynik istotny statystycznie na korzyść paliwizumabu.

Tabela 17. Wyniki analizy drugorzędowych punktów końcowych dotyczących ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia RSV wymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii i wentylacji mechanicznej dla porównania paliwizumabu vs placebo na podstawie badania IMPact-RSV – populacja ogółem

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p
Pobyt na oddziale intensywnej terapii	13/1002 (1,3)	15/500 (3,0)	0,43 [0,21; 0,90]	NNT = 59 [30; 1949]	0,026
Wentylacja mechaniczna	7/1002 (0,7)	1/500 (0,2)	3,49 [0,43; 28,31]	0,005 [-0,001; 0,01]	0,280

Zgodnie z wynikami badania IMpact-RSV dzieci z grupy otrzymującej paliwizumab rzadziej trafiały na oddział intensywnej terapii w porównaniu do grupy placebo (1% vs 3%). Uzyskany wynik był istotny statystycznie. Nie odnotowano natomiast znamiennej różnicy pomiędzy grupami w zakresie ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia RSV wymagających wentylacji mechanicznej.

Tabela 18. Wyniki analizy drugorzędowych punktów końcowych dotyczących czasu hospitalizacji dla porównania paliwizumabu vs placebo na podstawie badania IMpact-RSV – populacja ogółem

Punkt końcowy	Liczba dni na 100 pacjentów		MD	p
	Paliwizumab [N=1002]	Placebo [N=500]		
Hospitalizacja	36,4	62,6	-26,2	<0,001
Tlenoterapia	30,3	50,6	-20,3	<0,001
Nasilone objawy wg skali LRI ≥ 3	29,6	47,4	-17,8	<0,001
Pobyt na oddziale intensywnej terapii	13,3	12,7	0,6	0,023
Wentylacja mechaniczna	8,4	1,7	6,7	0,210

Zgodnie z wynikami badania IMpact-RSV łączna liczba dni hospitalizacji w przeliczeniu na 100 pacjentów, w grupie paliwizumabu była istotnie statystycznie niższa niż w grupie placebo (36,4 vs 62,6 dni). Przewagę paliwizumabu tj. statystycznie niższą liczbę dni hospitalizacji uzyskano w przypadkach: konieczności stosowania u pacjentów tlenoterapii, występowania u chorych objawów o nasileniu ≥ 3 wg skali LRI³ oraz . pobytu na oddziale intensywnej terapii. Nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie liczby dni hospitalizacji z koniecznością wentylacji mechanicznej.

Tabela 19. Wyniki analizy drugorzędowych punktów końcowych dotyczących ryzyka hospitalizacji dla porównania paliwizumabu vs placebo na podstawie badania IMpact-RSV i Tavsus 2014 -- populacja ogółem

Badanie	Okres obserwacji [dni]	Paliwizumab [n/N (%)]	Grupa kontrolna* [n/N (%)]	RR [95%CI]	NNT/RD [95%CI]	p
Ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę						
IMpact-RSV	150	244/1002 (24,4)	153/500 (30,6)	0,80 [0,67; 0,94]	NNT = 17 [10; 71]	0,011
Tavsus 2014	pierwszy sezon**	1/39 (2,6)	12/41 (29,3)	0,09 [0,01; 0,64]	NNT = 4 [3; 9]	bd
	drugi sezon**	5/39 (12,8)	11/41 (26,8)	0,48 [0,18; 1,25]	-0,14 [-0,31; 0,03]	bd
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych						
IMpact-RSV	150	161/1002 (16,1)	109/500 (21,8)	0,74 [0,59; 0,92]	NNT = 18 [10; 69]	0,008
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych, niezwiązanej z RSV						
IMpact-RSV	150	130/1002 (13)	72/500 (14,4)	0,90 [0,69; 1,18]	-0,01 [-0,05; 0,02]	0,470
Ryzyko hospitalizacji niezwiązanej z RSV						
Tavsus 2014	pierwszy sezon	1/39 (2,6)	2/41 (4,8)	0,53 [0,05; 5,57]	-0,02 [-0,11; 0,06]	0,62
	drugi sezon**	5/39 (12,8)	1/41 (2,4)	5,26 [0,64; 43]	0,10 [-0,01; 0,22]	0,1

³ Skala oceny nasilenia infekcji/choroby dolnych dróg oddechowych (*Lower Respiratory Tract Illness/Infection*), ocenia stan wydolności oddechowej pacjenta, gdzie: 0 - brak chorób/infekcji układu oddechowego, 1- choroba/infekcja górnych dróg oddechowych, 2 - łagodnie nasiloną chorobą/infekcją dolnych dróg oddechowych, 3- umiarkowanie nasiloną chorobą/infekcją dolnych dróg oddechowych, 4 - poważnie nasiloną chorobą/infekcją dolnych dróg oddechowych, 5 - konieczność stosowania wentylacji mechanicznej.

* W badaniu IMpact-RSV pacjenci przydzieleni do grupy kontrolnej stosowali placebo, natomiast w badaniu Tavsus 2014 w grupie kontrolnej nie stosowano żadnej interwencji.

** Pacjenci w grupie badanej stosowali paliwizumab przez jeden sezon zakażeń RSV (5 dawek, podawanych co 30 dni). Obie grupy pacjentów były obserwowane przez dwa sezony zakażeń RSV.

W badaniu IMpact-RSV oraz Tavsus 2014 oceniano ryzyko hospitalizacji ogółem oraz z przyczyn oddechowych związanych i niezwiązanych z RSV.

Zgodnie z wynikami badania IMpact-RSV w grupie paliwizumabu w porównaniu z grupą placebo wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko hospitalizacji ogółem (24,4% vs 30,6%; $p = 0,011$) oraz ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych ogółem (16,1% vs 21,8%; $p = 0,008$).

W badaniu Tavsus 2014 wykazano istotnie statystycznie mniejsze ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę w grupie paliwizumabu w porównaniu z grupą kontrolną podczas pierwszego sezonu (2,6% vs 29,3%; RR = 0,09 [0,01; 0,64]). Wyniki uzyskane w drugim sezonie obserwacji nie były istotne statystycznie (12,8% vs 26,8%, RR = 0,48 [0,18; 1,25]).

Ponadto nie zaraportowano różnic pomiędzy grupą paliwizumabu a grupą kontrolną w zakresie występowania ryzyka hospitalizacji z przyczyn oddechowych niezwiązanych z RSV (IMpact-RSV), a także ryzyka hospitalizacji niezwiązanej z RSV (Tavsus 2014).

Wyniki analizy skuteczności praktycznej – analiza porównawcza

Analizę porównawczą dla efektywności rzeczywistej paliwizumabu przeprowadzono na podstawie siedmiu badań obserwacyjnych, dotyczących skuteczności profilaktyki zakażeń RSV w populacji dzieci z BPD oraz dzieci urodzonych ≤ 32 . tyg. ciąży (z/bez BPD).

Tabela 20. Wyniki analizy dla porównania paliwizumabu vs brak profilaktyki w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji z powodu RSV (populacja: ≤ 32 . tyg. ciąży z/bez BPD)

Badanie	Okres obserwacji	Wiek Ciężowy [tyg.]	Paliwizumab			Brak profilaktyki			RR [95% CI]	NNT/RD [95%CI]	P
			Sezon	BPD (%)	n/N (%)	Sezon	BPD (%)	n/N (%)			
Wcześnieiki bez BPD											
Grimaldi 2007	5 sezonów (2 PLV i 3 BPP)	≤ 30	2002–2003	0	0/38 (0)*	1999–2000	0	3/21 (14,3)	0,08 [0,004; 1,49]	-0,14 [-0,30; 0,01]	<0,0001***
						2000–2001		8/48 (16,7)	0,07 [0,004; 1,24]	NNT = 6 [4; 19]	
			2003–2004			1/50 (2,0)**		2001–2002	5/49 (10,2)	0,20 [0,02; 1,62]	
Chi 2014	6 mies.	≤ 28	2011–2013	0	0/27 (0)	2000–2008	0	3/26 (11,5)	0,14 [0,01; 2,54]	-0,12 [0,25; 0,02]	0,22
	12 mies.	≤ 28	2011–2013	0	1/27 (3,7)	2000–2008	0	3/26 (11,5)	0,32 [0,04; 2,89]	-0,08 [-0,22; 0,06]	0,58
Wcześnieiki z/bez BPD											
Hervas 2012	bd	≤ 32	1995–2006	bd	12/581 (2,1)****	1995–2006	bd	23/193 (11,9)	0,17 [0,09; 0,34]	NNT = 11 [7; 20]	<0,0001
Pedraz 2003	2 sezony	≤ 32	2000–2002	11,3	76/1919 (4,0)	1998–2000	4,8	210/1583 (13,3)	0,30 [0,23; 0,38]	NNT = 11 [9; 14]	IS
Pedraz 2003	2 sezony	29–32	2000–2002	bd	30/1170 (2,6)	1998–2000	bd	129/1297 (9,9)	0,26 [0,17; 0,38]	NNT = 14 [11; 19]	<0,0000
Pedraz 2003	2 sezony	≤ 28	2000–2002	bd	40/739 (5,4)	1998–2000	bd	32/246 (13,0)	0,42 [0,27; 0,65]	NNT = 14 [9; 33]	<0,0001

Badanie	Okres obserwacji	Wiek Ciężowy [tyg.]	Paliwizumab			Brak profilaktyki			RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p
			Sezon	BPD (%)	n/N (%)	Sezon	BPD (%)	n/N (%)			
Prais 2016	≤2 r.ż.	<29	2001–2003	53	2/30 (6,7)	bd	bd	bd	nd	nd	nd
Chi 2014	6 mies.	≤28	2011–2013	75	1/108 (<1)	2000–2008	75,5	11/106 (10,4)	0,09 [0,01; 0,68]	NNT = 11 [7; 30]	0,007
	12 mies.	≤28	2011–2013	75	4/108 (3,7)	2000–2008	75,5	17/106 (16)	0,23 [0,08; 0,66]	NNT = 9 [5; 23]	0,005

* 29 pacjentów otrzymało PLV. Sezon 2003–2004 vs 1999–2000, RR = 0,10 [0,01; 1,93], RD = -0,14 [-0,30; 0,02], p = bd. Sezon 2003–2004 vs 2000–2001, RR = 0,10 [0,01; 1,61], NNT = 6 [4; 20], p = bd.

** 41 pacjentów otrzymało PLV. RR = 0,24 [0,03; 1,96], RD = -0,08 [-0,17; 0,02], p = bd.

*** W odniesieniu do 2 sezonów profilaktyki PLV vs 3 sezonów BPP.

**** 4 pacjentów nie otrzymało profilaktyki PLV, 2 pacjentów miało otrzymać PLV w ciągu kolejnych dni, natomiast 2 pozostałych otrzymało pojedynczą dawkę PLV 48 godzin wcześniej.

W badaniach *Grimaldi 2007* oraz *Chi 2014* oceniano częstość występowania zakażeń RSV, wymagających hospitalizacji wśród dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży bez BPD. W jednym z nich (*Grimaldi 2007*) uzyskano istotny statystycznie wynik na korzyść profilaktyki paliwizumabem w porównaniu do jej braku (NNT = 6 [4; 19], p < 0,0001).

W badaniach *Chi 2014*, *Hervas 2012*, *Pedraz 2003* i *Prais 2016* oceniano częstość występowania zakażeń RSV, wymagających hospitalizacji wśród dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD. W grupach otrzymujących paliwizumab (w tym podgrupy w wieku ciążowym ≤28. tyg.) odnotowano istotną statystycznie redukcję ryzyka występowania zakażeń RSV wymagających hospitalizacji w porównaniu do grup, gdzie nie stosowano profilaktyki. Szczegółowe wyniki pochodzące z poszczególnych badań zamieszczono w poniższej tabeli.

Tabela 21. Wyniki analizy dla porównania paliwizumabu vs brak profilaktyki w odniesieniu do liczby dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD)

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab				Brak profilaktyki				p
			Sezon	N	% BPD	Mediana [IQR]	Sezon	N	% BPD	Mediana [IQR]	
Wcześnieiki z/bez BPD											
Hervas 2012	bd	≤32	1995–2006	581	bd	6 [4,75–7] dni	1995–2006	193	bd	8 [5–11] dni	NS
Pedraz 2003	2 sezony	≤32	2000–2002	1919	11,3%	6 [4–9] dni	1998–2000	1583	4,8%	8 [5–11] dni	<0,01

W badaniach *Hervas 2012* oraz *Pedraz 2003* oceniano czas trwania hospitalizacji z powodu RSV w populacji dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD. W jednym z badań (*Pedraz 2003*) uzyskano istotny statystycznie wynik na korzyść profilaktyki paliwizumabem w porównaniu do jej braku w zakresie zmniejszenia mediany liczby dni hospitalizacji (6 vs 8 dni, p < 0,01).

Tabela 22. Wyniki analizy dla porównania paliwizumabu vs brak profilaktyki w odniesieniu do ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających przyjęcia na OAiIT lub wentylacji mechanicznej lub zwiększonego podawania tlenu (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD)

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab			Brak profilaktyki			RR [95% CI]	NNT/RD [95% CI]	p
			Sezon	% BPD	n/N (%)	Sezon	% BPD	n/N (%)			
OAiIT											
Hervas 2012	bd	≤32	1995–2006	bd	2/581 (<1)	1995–2006	bd	6/193 (3,1)	0,11 [0,02; 0,54]	NNT = 37 [20; 371]	<0,01

Pedraz 2003	2 sezony	≤32	2000–2002	11,3	9/1919 (<1)	1998–2000	4,8	33/1583 (2,1)	0,22 [0,11; 0,47]	NNT = 62 [42; 118]	bd
Pedraz 2003*	2 sezony	≤32	2000–2002	bd	9/71 (13)	1998–2000	bd	33/161 (20)	0,62 [0,31; 1,22]	-0,08 [-0,18; 0,02]	NS
Wentylacja mechaniczna											
Hervas 2012	bd	≤32	1995–2006	bd	1/581 (<1)	1995–2006	bd	4/193 (2,1)	0,08 [0,01; 0,74]	-0,02 [-0,04; 0,001]	<0,001
Pedraz 2003	2 sezony	≤32	2000–2002	11,3	8/1919 (<1)	1998–2000	4,8	13/1583 (<1)	0,51 [0,21; 1,22]	-0,004 [-0,01; 0,001]	bd
Pedraz 2003*	2 sezony	≤32	2000–2002	bd	8/71 (11)	1998–2000	bd	13/161 (8)	1,40 [0,61; 3,22]	0,03 [-0,05; 0,12]	NS
Zwiększone podawanie tlenu											
Hervas 2012	bd	≤32	1995–2006	bd	10/581 (1,7)	1995–2006	bd	11/193 (5,6)	0,30 [0,13; 0,70]	26 [14; 185]	<0,0001

* dotyczy pacjentów RSV pozytywnych

W badaniach *Hervas 2012* oraz *Pedraz 2003* oceniano punkty końcowe dotyczące hospitalizacji z powodu zakażeń RSV wymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii (OAIIT) oraz wentylacji mechanicznej. W badaniu *Hervas 2012* oceniono również częstość hospitalizacji z powodu zakażeń RSV wymagających zwiększonego podawania tlenu.

Na podstawie ww. badań można stwierdzić, że profilaktyka paliwizumabem zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu zakażeń RSV wymagających przyjęcia na OAIIT (dwa wyniki istotne statystycznie na korzyść paliwizumabu: RR = 0,11 [0,02; 0,54], NNT = 37 [20; 371] - badanie *Hervas 2012*; RR = 0,22 [0,11; 0,47], NNT = 62 [42; 118] - badanie *Pedraz 2003*). Wnioskowanie natomiast w zakresie zmniejszenia częstości hospitalizacji z powodu zakażeń RSV wymagających wentylacji mechanicznej, na podstawie jednego istotnego statystycznie wyniku, jest ograniczone z uwagi na niewielką liczbę zareportowanych zdarzeń (1 vs 4). Ponadto w badaniu *Hervas 2012* wykazano istotną statystycznie redukcję ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia RSV wymagających zwiększonego podawania tlenu w grupie otrzymującej profilaktykę paliwizumabem, w porównaniu do grupy bez profilaktyki (RR = 0,30 [0,13; 0,70], NNT = 26 [14; 185]).

Tabela 23. Wyniki analizy dla porównania paliwizumabu vs brak profilaktyki w odniesieniu do ryzyka hospitalizacji w populacji wcześniaków (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD)

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa (wiek ciążowy)	Paliwizumab			Brak profilaktyki			RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	p
			Sezon	% BPD	n/N (%)	Sezon	% BPD	n/N (%)			
Ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę											
Prais 2016	≤2 r.ż.	<29 z/bez BPD	2001–2003	53	10/30 (33,3)	2000–2001	39%	23/33 (69,9)	0,48 [0,27; 0,83]	NNT= 3 [2; 8]	0,001
Hervas 2012	bd	≤32 z/bez BPD	1995–2006	bd	32/581 (5,5)	1995–2006	bd	40/193 (20,7)	0,27 [0,17; 0,41]	NNT = 7 [5; 11]	bd
Korbai 2003	1 sezon	≤32 z/bez BPD	bd	18	8/27 (29,6)	1999–2001	25	11/27 (40,7)	0,73 [0,35; 1,52]	-0,11 [-0,36; 0,14]	bd
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych											
Korbai 2003	1 sezon	≤32 z/bez BPD	bd	18	3/27 (11,1)	1999–2001	25	8/27 (29,6)	0,38 [0,11; 1,26]	-0,19 [-0,39; 0,02]	bd
Ryzyko hospitalizacji z przyczyn oddechowych, nie związanej z RSV											

Badanie	Okres obserwacji	Podgrupa (wiek ciąży)	Paliwizumab			Brak profilaktyki			RR [95%CI]	NNT/NNH/RD [95%CI]	p
			Sezon	% BPD	n/N (%)	Sezon	% BPD	n/N (%)			
Pedraz 2003	2 sezony	≤32 z/bez BPD	2000–2002	11,3	100/1919 (5,2)	1998–2000	4,8	107/1583 (6,8)	0,77 [0,59; 1,00]	-0,02 [-0,03;0,0004]	bd
Hervas 2012	bd	≤32 z/bez BPD	1995–2006	bd	20/581 (3,4)	1995–2006	bd	17/193 (8,8)	0,39 [0,21; 0,73]	NNT = 19 [11; 91]	<0,01

* W odniesieniu do pacjentów hospitalizowanych co najmniej raz w powodu choroby dolnego odcinka układu oddechowego.

** W odniesieniu do pacjentów z RSV negatywnym, których hospitalizowano co najmniej raz z powodu choroby dolnego odcinka układu oddechowego.

W badaniach *Hervas 2012*, *Pedraz 2003* oraz *Korbal 2003* oceniano ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę. W badaniach tych przedstawiono również wyniki dotyczące hospitalizacji z przyczyn oddechowych ogółem (*Korbal 2003*) oraz hospitalizacji z przyczyn oddechowych, nie związanych z RSV (*Hervas 2012*, *Pedraz 2003*).

W badaniu *Hervas 2012* odnotowano około 4 razy niższe ryzyko hospitalizacji w grupie paliwizumabu w stosunku do grupy nieotrzymującej profilaktyki (RR = 0,27 [0,17; 0,41], NNT = 7 [5; 11]). Z kolei w badaniu *Prais 2016* w grupie paliwizumabu po zastosowaniu profilaktyki paliwizumabrem wiązało się 2-krotną redukcją ryzyka hospitalizacji.

Wyniki analizy skuteczności praktycznej – analiza opisowa

Analizę opisową dla efektywności rzeczywistej paliwizumabu przeprowadzono na podstawie wyników 25. badań obserwacyjnych jednoramiennych lub porównawczych, z których uwzględniono tylko jedno ramię – paliwizumabu (*Borecka 2016*, *CARESS*, *Chang 2010*, *Faldella 2010*, *Fanos 2009*, *Farber 2016*, *Han 2015*, *Henckel 2004*, *Klimek 2009*, *Krilov 2014*, *Lacaze–Masmonteil 2002*, *Lacaze–Masmonteil 2003*, *Lacaze–Masmonteil 2004*, *Navér 2004*, *Oh 2002*, *Oncel 2012*, *Oncel 2013*, *Palivizumab Outcomes Registry*, *Palivizumab Study Group*, *PROTECT*, *Resch 2006*, *Rutkowska 2011*, *Singleton 2003*, *Turti 2012*, *Winchester 2002*). Trzy z nich (*Borecka 2016*, *Klimek 2009* oraz *Rutkowska 2011*) zostały przeprowadzone w Polsce, jednakże charakterystyka wyjściowa pacjentów nie wyodrębnia populacji wnioskowanej tj., dzieci w wieku ciążowym od 28 tyg. 1 dzień do 32 tyg. bez BPD.

Spośród ww. badań w 19 oceniano częstość hospitalizacji z powodu RSV: u wcześniaków ≤32 tyg. ciąży bez BPD (6 badań), u wcześniaków ≤32 tyg. ciąży z/bez BPD (11 badań) oraz u dzieci z BPD (16 badań).

Ryzyko hospitalizacji z powodu RSV w grupie wcześniaków ≤32 tyg. ciąży z/bez BPD mieściło się w zakresie od 1,1% do 11,2%. Natomiast w największym badaniu opisującym wyniki amerykańskiego rejestru (>7500 dzieci) *Palivizumab Outcomes Registry* ryzyko hospitalizacji wynosiło 1,8%.

4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

W tabelach poniżej przedstawiono najważniejsze wyniki dotyczące bezpieczeństwa produktu leczniczego Synagis pochodzące z badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy.

Tabela 24. Zestawienie liczby zgonów odnotowanych w trakcie trwania badań IMpact RSV oraz Tavsus 2014 - paliwizumab vs grupa kontrolna – populacja ogółem⁴

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Grupa kontrolna ^a [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI]	p
IMpact-RSV					
Zgony ogółem	4/1002 (0,4)	5/500 (1)	0,40 [0,11; 1,48]	-0,01 [-0,02; 0,004]	0,169

⁴ W badaniu *IMpact RSV*: dzieci urodzone ≤35. tyg. ciąży i w wieku ≤6 mies., dzieci w wieku >24 mies. z kliniczną diagnozą BPD wymagającą leczenia (tlenoterapia, steroidy, leki rozszerzające oskrzela lub diuretyki w ciągu 6 mies. poprzedzających klasyfikację do badania).

W badaniu *Tavsus 2014*: dzieci urodzone <32. tyg. ciąży (w 28 tyg. ciąży i w wieku <12 mies. oraz dzieci urodzone pomiędzy 29. a 32. tyg. ciąży i w wieku <6 mies. na początku sezonu wystąpienia zakażeń wirusa RS); hospitalizowane na OAIIT

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Grupa kontrolna* [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI]	p
Zgony związane z podaniem badanej interwencji	0/1002 (0)	1/500 (0,2)	0,17 [0,01; 4,08]	0,002 [-0,01; 0,003]	bd
Zgony związane z RSV	1/1002 (0,1)	0/500 (0)	1,50 [0,06; 36,72]	0,001 [-0,003; 0,005]	bd
Tavsus 2014					
Zgony ogółem	0/39 (0)	0/41 (0)	nd	nd	bd

* W badaniu IMpact-RSV pacjenci przydzieleni do grupy kontrolnej stosowali placebo, natomiast w badaniu Tavsus 2014 w grupie kontrolnej nie stosowano żadnej interwencji.

W badaniu IMpact-RSV zaraportowano łącznie 9 zgonów, w tym 4 wystąpiły w grupie paliwizumabu (0,4%), a 5 wśród pacjentów otrzymujących placebo (1%). Spośród wszystkich zgonów w grupie otrzymującej paliwizumab, jeden został uznany za związany z infekcją RSV. W badaniu *Tavsus 2014* natomiast nie odnotowano wystąpienia zgonów wśród chorych włączonych do badania.

Tabela 25. Wyniki dla porównania paliwizumabu vs placebo w odniesieniu do ryzyka zdarzeń niepożądanych w badaniu IMpact-RSV – populacja ogółem

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]	RD [95%CI]	p
AEs	961/1002 (95,9)	482/500 (96,4)	0,99 [0,97; 1,02]	0,00 [-0,03; 0,02]	0,778
AEs związane z leczeniem	110/1002 (11)	50/500 (10)	1,10 [0,80; 1,51]	0,01 [-0,02; 0,04]	bd
AEs prowadzące do przerwania leczenia	5/1002 (0,5)	1/500 (0,2)	2,50 [0,29; 21,30]	0,003 [-0,003; 0,01]	bd
SAEs	298/1002 (29,7)	170/500 (34)	0,87 [0,75; 1,02]	-0,04 [-0,09; 0,01]	bd
SAEs związane z leczeniem	13/1002 (1,3)	4/500 (0,8)	1,62 [0,53; 4,95]	0,005 [-0,01; 0,02]	bd

AEs - Zdarzenia niepożądane

SAEs - Ciężkie zdarzenia niepożądane

W badaniu IMpact-RSV odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem u ok. 96% włączonych do badania chorych, a ok. 10% z nich uznano za związane z leczeniem. W grupie placebo zaraportowano podobny odsetek występowania działań niepożądanych, nie odnotowano istotnych statystycznie różnic w zakresie ryzyka występowania zdarzeń niepożądanych, w tym ciężkich zdarzeń niepożądanych, pomiędzy badanymi grupami.

Tabela 26. Najczęstsze zdarzenia niepożądane, raportowane w badaniu IMpact-RSV – populacja ogółem

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/	NNT/NNH/RD [95%CI]	p
AEs związane z miejscem podania badanej interwencji	27/1002 (2,7)	9/500 (1,8)	1,50 [0,71; 3,16]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Anemia	13/1002 (1,3)	6/500 (1,2)	1,08 [0,41; 2,83]	0,001 [-0,01; 0,01]	bd
Ból	85/1002 (8,5)	34/500 (6,8)	1,25 [0,85; 1,83]	0,02 [-0,01; 0,04]	bd
Duszność	12/1002 (1,2)	8/500 (1,6)	0,75 [0,31; 1,82]	0,004 [-0,02; 0,01]	bd
Gorączka	272/1002 (27,1)	134/500 (26,8)	1,01 [0,85; 1,21]	0,003 [-0,04; 0,05]	bd
Infekcje górnych dróg oddechowych	527/1002 (52,6)	245/500 (49)	1,07 [0,96; 1,19]	0,04 [-0,02; 0,09]	bd
Kaszel	186/1002 (18,6)	90/500 (18)	1,03 [0,82; 1,29]	0,01 [-0,04; 0,05]	bd
Katar	288/1002 (28,7)	117/500 (23,4)	1,23 [1,02; 1,48]	NNH = 18 [10; 144]	bd
Łagodny lub umiarkowany wzrost poziomu AspAT	23/1002 (2,3)	10/500 (2)	1,15 [0,55; 2,39]	0,003 [-0,01; 0,02]	bd
Łagodny lub umiarkowany wzrost poziomu AlAT	36/1002 (3,6)	8/500 (1,6)	2,25 [1,05; 4,79]	NNH = 50 [27; 250]	bd

Punkt końcowy	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR [95%CI]/	NNT/NNH/RD [95%CI]	p
Miano przeciwciał wiążących paliwizumab wyższe niż 1:40	12/1002 (1,2)	14/500 (2,8)	0,43 [0,20; 0,92]	NNT = 63 [32; 13 873]	bd
Nieprawidłowości funkcjonowania wątroby	13/1002 (1,3)	4/500 (0,8)	1,62 [0,53; 4,95]	0,005 [-0,01; 0,02]	bd
Podniesiony poziom AIAT	29/1002 (2,9)	14/500 (2,8)	1,03 [0,55; 1,94]	0,001 [-0,02; 0,02]	bd
Podniesiony poziom AspAT	49/1002 (4,9)	19/500 (3,8)	1,29 [0,77; 2,16]	0,01 [-0,01; 0,03]	bd
Przepuklina	63/1002 (6,3)	25/500 (5)	1,26 [0,80; 1,97]	0,01 [-0,01; 0,04]	bd
Reakcja w miejscu podania (inna niż związana z podaniem badanej interwencji)	28/1002 (2,8)	11/500 (2,2)	1,27 [0,64; 2,53]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Reakcja w miejscu podania związana z podaniem badanej interwencji	27/1002 (2,7)	9/500 (1,8)	1,50 [0,71; 3,16]	0,01 [-0,01; 0,02]	bd
Rumień w miejscu podania	14/1002 (1,4)	6/500 (1,2)	1,16 [0,45; 3,01]	0,006 [-0,01; 0,01]	bd
Świszczący oddech	138/1002 (13,8)	67/500 (13,4)	1,03 [0,78; 1,35]	0,004 [-0,03; 0,04]	bd
Wysypka	257/1002 (25,6)	112/500 (22,4)	1,15 [0,94; 1,39]	0,03 [-0,01; 0,08]	bd
Zaburzenia rozwoju	15/1002 (1,5)	5/500 (1)	1,50 [0,55; 4,10]	0,005 [-0,01; 0,02]	bd
Zapalenie gardła	26/1002 (2,6)	7/500 (1,4)	1,85 [0,81; 4,24]	0,01 [-0,002; 0,03]	bd
Zapalenie ucha środkowego	420/1002 (41,9)	200/500 (40)	1,05 [0,92; 1,19]	0,02 [-0,03; 0,07]	0,505

OB – 150 dni.

Najczęstsze zdarzenia niepożądane, które raportowano w badaniu IMPact-RSV zestawiono w powyższej tabeli. W większości z ocenianych punktów końcowych nie odnotowano różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, aczkolwiek stosowanie paliwizumabu wiązało się ze znamienne wyższym ryzykiem wystąpienia kataru (RR = 1,23 [1,02; 1,48]) oraz łagodnego lub umiarkowanego wzrostu poziomu AIAT (RR = 2,25 [1,05; 4,79]).

Spśród badań włączonych do analizy porównawczej skuteczności praktycznej, zdarzenia niepożądane raportowano w trzech pracach (*Korbal 2003, Pedraz 2003, Chi 2014*).

Tabela 27. Wyniki analizy dla porównania paliwizumabu vs brak profilaktyki w odniesieniu do ryzyka zgonu (populacja: ≤32. tyg. ciąży z/bez BPD)

Punkt końcowy	Badanie	OB	Podgrupa (wiek ciąży wy)	Paliwizumab			Brak profilaktyki			RR [95% CI]	NNT [95% CI]	p
				Sezon	% BPD	n/N (%)	Sezon	% BPD	n/N (%)			
Wcześnieiki z/bez BPD												
Zgony ogółem	Pedraz 2003	2 sezony	≤32	2000–2002	11,3 %	6/1919 (<1%) [*]	1998–2000	4,8%	22/1583 (1,4%)	0,22 [0,09; 0,55]	NNT = 93 [59; 223]	bd
	Korbal 2003	1 sezon	≤32	bd	18%	0/27 (0%)	1999–2001	25%	1/27 (3,7%)	0,33 [0,01; 7,84]	-0,04 [-0,13; 0,06]	bd
Zgony z powodu zakażenia RSV	Pedraz 2003	2 sezony	≤32	2000–2002	11,3 %	0/1919 (0%)	1998–2000	4,8%	1/1583 (<1%)	0,27 [0,01; 6,75]	-0,00 [-0,002; 0,001]	bd

* Żaden ze zgonów nie był związany z profilaktyką paliwizumabem.

Zgodnie z wynikami badania Pedraz 2003 ryzyko zgonu w grupie paliwizumabu było znamienne niższe niż w grupie kontrolnej (RR = 0,22 [0,09; 0,55], NNT = 93 [59; 223]). Ponadto w grupie otrzymującej profilaktykę paliwizumabem nie zaraportowano żadnego zgonu spowodowanego zakażeniem RSV, natomiast w grupie

kontrolnej był jeden taki przypadek (RR = 0,27 [0,01; 6,75]). W badaniu *Korbal 2003* zareportowano jeden przypadek śmiertelny w grupie chorych bez profilaktyki paliwizumabem (zgon w przebiegu posocznicy bakteryjnej). W badaniu *Chi 2014* zareportowano dwa zdarzenia niepożądane, które miały charakter poważny tj. drażliwość występująca u jednego dziecka urodzonego ≤ 32 . tyg. ciąży z/bez BPD oraz gorączka u dziecka z populacji z BPD. Nie prowadziły one jednak do przerwania leczenia paliwizumabem.

Spośród badań włączonych do analizy opisowej skuteczności praktycznej, zdarzenia niepożądane raportowano w trzynastu publikacjach. Ich szczegółowe wyniki przedstawiono w rozdz. 9.6 AKL wnioskodawcy.

4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

4.2.2.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku wyszukiwania kontrolnego, przeprowadzonego przez analityków Agencji odnaleziono dwa badania retrospektywne spełniające kryteria włączenia do przeglądu wnioskodawcy, opublikowane po dacie złożenia wniosku: *Resch 2017* oraz *Newby 2017*, dotyczące skuteczności praktycznej oraz bezpieczeństwa produktu leczniczego Synagis u dzieci urodzonych między 29 a 32 tygodniem ciąży.

Do badania *Resch 2017* włączono 798 dzieci przedwcześnie urodzonych - w wieku ciążowym od 29 (+0) do 32 (+6) tyg. Profilaktykę paliwizumabem zastosowano u 262 z nich i porównano z grupą 527 dzieci bez profilaktyki. Dane pochodziły z jednego ośrodka i obejmowały dzieci urodzone pomiędzy 1 stycznia 2004 roku a 31 grudnia 2012 roku. Analizowane dane dotyczyły pierwszych 2 lat życia niemowląt tj. okres obserwacji wynosił co najmniej dwa kolejne sezony RSV. W badaniu oceniano częstość hospitalizacji z powodu RSV, częstość powtórnych hospitalizacji oraz wpływ czynników ryzyka na hospitalizację z powodu RSV.

Profilaktykę paliwizumabu zastosowano u 262 niemowląt (33%), z czego 70 (26,7%) było hospitalizowanych (107 razy) z powodu chorób dróg oddechowych. Z kolei spośród 527 niemowląt, u których nie zastosowano profilaktyki paliwizumabem, 99 (18,8%) było hospitalizowanych (156 razy) z przyczyn oddechowych ($p = 0,005$). Dziewięć ze 107 powtórnych hospitalizacji (8,4%) w grupie paliwizumabu, w porównaniu do 32 z 156 powtórnych hospitalizacji (20,5%) w grupie bez profilaktyki, odnotowano u niemowląt RSV pozytywnych ($p = 0,004$, OR: 0,356 [CI 90% 0,184-0,689]).

W grupie paliwizumabu z powodu RSV hospitalizowano 7 niemowląt (2,7%) podczas pierwszego sezonu zakażeń wirusem RS oraz dwa poza pierwszym sezonem, nie odnotowano żadnego przypadku w drugim sezonie. Natomiast w grupie bez profilaktyki, hospitalizowano odpowiednio: 25 niemowląt (4,7%) w pierwszym sezonie (jedno niemowlę przeszło dwukrotne zakażenie RSV), 6 poza pierwszym sezonem oraz żadnego w drugim sezonie zakażeń.

Odsetek hospitalizacji wśród niemowląt z potwierdzonym RSV podczas pierwszego sezonu wynosił 3,1% (8/262) w grupie paliwizumabu i 5,9% (31/527) w grupie bez profilaktyki, redukcja ryzyka wyniosła 48% ($p = 0,042$; OR: 0,504 [CI 90% 0,259-0,981]).

W badaniu wykazano ponadto, że ryzyko hospitalizacji wzrasta wraz z liczbą czynników ryzyka: obecność jednego czynnika ryzyka była związana z 1,4% częstością hospitalizacji, dwa czynniki ryzyka z 2,6%, trzy z 9%, zaś cztery z 8,7% częstością hospitalizacji w grupie bez profilaktyki oraz odpowiednio 0%, 4,6%, 6,1% i 1,9% w grupie paliwizumabu.

W badaniu nie odnotowano istotnych różnic pomiędzy grupami⁵ m.in. w zakresie długości hospitalizacji, hospitalizacji z koniecznością podania tlenu czy hospitalizacji z koniecznością wentylacji mechanicznej.

Badanie *Newby 2017* obejmowało 359 niemowląt urodzonych w wieku od 29 do 31 + 6/7 tygodni, z których 297 spełniało kryteria kwalifikacji do leczenia paliwizumabem wg American Academy of Pediatrics (AAP)/Canadian Paediatric Society (CPS). Jednocześnie tylko 46 z nich otrzymało zgodę na paliwizumab zgodnie z kryteriami kanadyjskimi (BC)⁶.

W sezonie zakażeń (od listopada do marca) 4,5% (16/359) niemowląt było hospitalizowanych z powodu RSV. Spośród 46 niemowląt, które otrzymały paliwizumab zgodnie z BC, 2 (4,3%) było hospitalizowanych z powodu RSV, natomiast spośród 251 niemowląt, które spełniały kryteria AAP/CPS, ale nie otrzymały zgody na paliwizumab na podstawie kryteriów BC, 14 (5,6%) było hospitalizowanych z powodu RSV ($p > 0,99$).

⁵ odnotowano porównując 7 noworodków z grupy paliwizumabu oraz 26 z grupy braku profilaktyki

⁶ Badanie miało na celu ocenę, czy ograniczone stosowanie paliwizumabu (wg BC profilaktyka wśród niemowląt w wieku od 29 do 31 + 6/7 tygodnia ciąży była ograniczona do osób urodzonych po 1 września i mających co najmniej trzy z określonych czynników ryzyka) miało wpływ na częstość hospitalizacji z powodu RSV

Spośród 359 niemowląt, 6 (1,7%) miało potwierdzony RSV podczas przyjęcia na oddział intensywnej terapii, natomiast 10 (2,8%) podczas kolejnej wizyty w szpitalu.

W badaniu stwierdzono, że częstotliwość hospitalizacji z potwierdzonym RSV nie różniła się między niemowlętami, które otrzymały oraz tymi, które nie otrzymały zgody na paliwizumab.

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

Analiza bezpieczeństwa na podstawie danych z Charakterystyki Produktu Leczniczego Synagis (data ostatniej aktualizacji: lipiec 2015r.)

Działania niepożądane zgłaszane w związku ze stosowaniem produktów leczniczych zawierających paliwizumab zostały sklasyfikowane według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania: Bardzo często ($\geq 1/10$); Często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); Niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); Rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); Bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); Częstość nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: gorączka i wysypka. Z kolei często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane to: bezdech oraz odczyn w miejscu podania.

W ChPL podkreślono, że najcięższe działania niepożądane, występujące podczas stosowania paliwizumabu to anafilaksja i inne ostre reakcje nadwrażliwości (w niektórych przypadkach zgłaszano zgony - działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu o *nieznanej* częstości).

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 ciągu jednego sezonu. Po podaniu szóstej 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.

Ocena bezpieczeństwa na podstawie zasobów URPL, EMA, FDA, MHRA

W ramach poszerzonej analizy bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego Synagis, wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie pod kątem odnalezienia alertów i komunikatów dotyczących wnioskowanej technologii na stronach: Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL), Europejskiej Agencji Leków (EMA), Agencji Żywności i Leków (FDA) oraz Medicines and Healthcare products Regulatory Agency (MHRA).

Nie odnaleziono żadnych komunikatów odnośnie bezpieczeństwa stosowania produktów leczniczych zawierających paliwizumab jako substancję czynną na stronie URPL, EMA i MHRA. Przedstawiono natomiast następujące ostrzeżenia dotyczące stosowania paliwizumabu (szczegółowe zestawienie danych zawarto w rozdziale 9 AKL), odnalezione na stronie FDA:

FDA (2002 r.):

List od firmy MedImmune adresowany do pracowników opieki medycznej i odnoszący się do raportów dotyczących bezpieczeństwa produktu leczniczego 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.

FDA (2008 r.):

Dodanie do ulotki ostrzeżeń o możliwości wystąpienia działań niepożądanych takich jak: poważna trombocytopenia (liczba płytek krwi $< 50\ 000/\mu\text{l}$), reakcja w miejscu wstrzyknięcia oraz ciężkie, ostre reakcje anafilaktyczne i reakcje nadwrażliwości.

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 (aktualizacja październik 2017)

Działanie niepożądane	Całkowita liczba działań niepożądanych danego typu
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4 509
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2 859
Zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania	2 555
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	939
Nieprawidłowe wyniki badań	849
Zaburzenia układu nerwowego	681
Zaburzenia serca	539
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	476
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	417
Zaburzenia psychiczne	328
Zaburzenia naczyniowe	250
Procedury chirurgiczne i medyczne	209
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	231
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	126
Wady wrodzone, rodzinna i zaburzenia genetyczne	137
Zaburzenia widzenia	110
Zaburzenia układu immunologicznego	93
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	75
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	87
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	46
Choroby ucha i błędnika	30
Zaburzenia w czasie ciąży, porożu i okresu okołoporodowego	21
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	25
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	21
Funkcjonowanie społeczne	13
Zaburzenia endokrynologiczne	9
Problemy wynikające z jakości produktu	6

W ramach analizy wnioskodawcy w zakresie oceny bezpieczeństwa paliwizumabu w postaci liofilizowanej oraz płynnej uwzględniono jedno randomizowane, podwójnie zaślepione badanie fazy IV (Makari 2014). Badanie przeprowadzono wśród dzieci w wieku ≤ 6 mies. urodzonych do 35. tyg. ciąży (85% dzieci włączonych do badania) oraz dzieci w wieku ≤ 24 mies. z CLD⁷ (15% dzieci włączonych do badania). Wykazano, że ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupach stosujących paliwizumab w postaci liofilizowanej oraz płynnej było porównywalne i wyniosło odpowiednio 5,9% i 8,5% (RR = 0,70 [0,34; 1,41]). W badaniu zaraportowano wystąpienie jednego zgonu z powodu asfiksji (stan niedoboru tlenu) w grupie stosującej liofilizowany paliwizumab. Autorzy publikacji uznali, że nie był on związany z podaniem badanej interwencji. Odnotowano, że najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane ($\geq 1\%$ w jednej z badanych grup) to: infekcje wirusowe, niewydolność oddechowa, zapalenie oskrzeli oraz zapalenie żołądka i jelit. Nie było istotnych statystycznie różnic między grupami.

⁷ przewlekła choroba płuc (chronic lung disease)

4.3. Komentarz Agencji

W AKL wnioskodawcy przedstawiono wyniki dwóch badań randomizowanych (*IMpact-RSV* i *Tavsu 2014*) oraz 25 badań obserwacyjnych (wymienione w rozdz. 4.1.3), w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku Synagis (paliwizumab), stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej syncytialnym wirusem oddechowym (RSV) w populacji:

a) dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji i spełniające następujące kryteria:

- o wiek ciążowy ≤ 28 . tyg. lub
- o dysplazja oskrzelowo-płucna.

b) dzieci poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS i spełniające następujące kryterium:

- o wiek ciążowy 29-32. tyg.

Należy zwrócić uwagę, że w kontekście aktualnie refundowanego programu lekowego oraz wnioskowanego rozszerzenia populacji kwalifikującej się do programu lekowego, najistotniejsze jest omówienie wyników skuteczności klinicznej w populacji dzieci bez BPD urodzonych od 28 tyg. 1 dzień do 32 tyg. ciąży.

Analiza kliniczna wnioskodawcy dotyczy całej populacji, która objęta byłaby programem lekowym po jego rozszerzeniu, tym samym znaczna część wyników odnosi się do populacji, która już uwzględniona w obecnie finansowanym PL. Skuteczność we właściwej populacji docelowej (tj. dzieci w wieku ciążowym od 28 tyg. 1 dzień do 32 tyg.) nie została jednoznacznie potwierdzona. Analiza w podgrupach ze względu na wiek ciążowy wskazuje, że w części podgrup mieszczących się w populacji, o którą program lekowy miałby być rozszerzony, różnice między paliwizumabem a placebo nie osiągnęły istotności statystycznej, co również utrudnia wnioskowanie z analizy.

W badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo paliwizumabu w porównaniu z placebo (*IMpact-RSV*) i brakiem profilaktyki (*Tavsu 2014*) w zapobieganiu zakażeniom wirusem RS u dzieci przedwcześnie urodzonych (dzieci urodzone ≤ 35 . tyg. ciąży) wykazano przewagę wnioskowanej interwencji w porównaniu z placebo/brakiem profilaktyki. Zgodnie z wynikami badania *IMpact-RSV* stosowanie paliwizumabu zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu zakażenia RSV o 55% w stosunku do placebo (RR = 0,45 [0,31; 0,66]; $p < 0,001$). Zgodnie z wynikami badania *Tavsu 2014*, w grupie otrzymującej paliwizumab nie odnotowano żadnego przypadku zakażenia RSV wymagającego hospitalizacji, podczas gdy w grupie kontrolnej ryzyko hospitalizacji wynosiło ok. 24% (RR = 0,05 [0,003; 0,83]; $p = 0,001$). Paliwizumab okazał się również skuteczniejszy w zakresie częstości hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii w porównaniu do grupy placebo (1% vs 3%). Nie odnotowano natomiast znamiennej różnicy pomiędzy grupami w zakresie ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia RSV z koniecznością wentylacji mechanicznej. Ponadto łączna liczba dni hospitalizacji w przeliczeniu na 100 pacjentów, w grupie paliwizumabu była niższa niż w grupie placebo (36,4 vs 62,6 dni). Skuteczność paliwizumabu wykazano uwzględniając analizę w podgrupach (*IMpact-RSV*), gdzie statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia RSV występowało w podgrupie dzieci urodzonych < 32 . tyg. ciąży, zatem w populacji która objęta byłaby programem lekowym po jego rozszerzeniu, przy czym wartość NNT dla zaobserwowanej różnicy w odsetku dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV (1,8% vs 6,6%) była bardzo wysoka i wynosiła NNT = 21 [11; 1324]. Należy podkreślić, że przytoczone wyżej wyniki dotyczą szerszej populacji, niż populacja o którą aktualnie obowiązujący program miałby być rozszerzony. Na ich podstawie nie można jednoznacznie wnioskować o skuteczności paliwizumabu u dzieci urodzonych w wieku ciążowym od 28 tyg. 1 dzień do 32 tyg.

Take odnalezione przez analityków retrospektywne badania *Resch 2017* i *Newby 2017* dotyczące dzieci urodzonych między 29 a 32 tygodniem ciąży nie pozwalają na wysnucie jednoznacznych wniosków odnośnie skuteczności paliwizumabu w tej populacji. W badaniu *Resch 2017* odsetek hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w grupie przyjmującej paliwizumab był statystycznie istotnie niższy niż w grupie bez profilaktyki (3,1% vs 5,9%, $p = 0,042$), jednakże w badaniu *Newby 2017* nie zaobserwowano istotnych statystycznie różnic (4,3% vs 5,6%, $p > 0,99$).

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza skuteczności praktycznej paliwizumabu w populacji dzieci urodzonych w 32. tyg. ciąży lub wcześniej (z/bez BPD) wskazuje na redukcję ryzyka występowania zakażeń RSV wymagających hospitalizacji w grupach stosujących profilaktykę paliwizumabem, w porównaniu do grup, gdzie jej nie zastosowano. Można zatem przyjąć, że w praktyce klinicznej korzyści z zastosowania paliwizumabu są zbliżone do korzyści uzyskanych w badaniach eksperymentalnych (wysoka wiarygodność zewnętrzna badania *IMpact-RSV*).

W badaniu *Impact-RSV* zareportowano łącznie 9 zgonów, w tym 4 w grupie paliwizumabu (0,4%) oraz 5 w grupie placebo (1%). W badaniu *Tavsu 2014* natomiast nie odnotowano wystąpienia zgonów wśród chorych włączonych do badania. Należy jednak mieć na uwadze, że badanie było niskiej jakości, a informacja o powodach utraty pacjentów z badania nie została podana. W badaniu *Impact-RSV* spośród wszystkich występujących działań niepożądanych 10% uznano za związane z leczeniem. W większości z ocenianych AE nie odnotowano różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, aczkolwiek stosowanie paliwizumabu wiązało się ze znamienne wyższym ryzykiem wystąpienia kataru (RR = 1,23 [1,02; 1,48]) oraz łagodnego lub umiarkowanego wzrostu poziomu AlAT (RR = 2,25 [1,05; 4,79]).

Interpretując uzyskane w AKL wnioskodawcy wyniki należy mieć na uwadze, że badania włączone do analizy nie dotyczą dzieci, które będą kwalifikowane do programu lekowego po jego rozszerzeniu tj. dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji, urodzonych ≤ 28 . tyg. ciąży lub dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji z BPD oraz dzieci poniżej 6 mies. życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS urodzonych 29-32. tyg. ciąży. Kryteria włączenia do analizy uwzględniały także badania, w których populację stanowiły dzieci w wieku poniżej 6 mies. życia urodzone ≤ 35 . tyg. ciąży (z/bez BPD) oraz dzieci poniżej 2. roku życia z BPD. Ponadto główne badanie analizy *Impact-RSV* pochodzi z 1998 roku i było już kilkakrotnie uwzględniane na potrzeby procedur refundacyjnych przeprowadzonych w AOTMiT. Brak jest nowych doniesień (tej jakości) o skuteczności leku, wobec czego trudno jednoznacznie określić, czy rozszerzenie kryteriów kwalifikacji określonych w obecnie finansowanym programie lekowym jest zasadne. W badaniach włączonych do AKL głównym punktem końcowym była częstość hospitalizacji z powodu RSV, w analizie skuteczności klinicznej brak natomiast wyników dotyczących istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak jakość życia oraz przeżycie całkowite pacjentów (liczbę zgonów raportowano jedynie w analizie bezpieczeństwa). Z kolei badanie *Tavsu 2014* o niższej jakości (nieznane ryzyko błędu wg Cochrane) cechuje się niewielką liczebnością pacjentów włączonych do analizy (80 dzieci urodzonych do 32 tyg. ciąży). W części z prac włączonych do analizy rzeczywistej praktyki klinicznej nie podano informacji na temat zastosowanej liczby dawek paliwizumabu, może to wpływać na niepewność w zakresie pełnej skuteczności profilaktyki np. w przypadku podania minimalnej, zgodnej z ChPL, liczby dawek leku (3).

W ramach AKL wnioskodawcy przedstawiono wnioski pochodzące z pięciu opracowań wtórnych, w których przedmiotem oceny był paliwizumab stosowany w profilaktyce zakażeń RSV wśród dzieci przedwcześnie urodzonych (różne podgrupy - do 35 tyg. ciąży), w tym z dysplazją oskrzelowo-płucną. Wszystkie z uwzględnionych prac wskazują, że profilaktyka paliwizumabem zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu infekcji wirusem RS u pacjentów urodzonych przedwcześnie oraz u dzieci z/bez CLD⁸/CHD⁹/BPD¹⁰. Ponadto w opracowaniu *Checchia 2011* wykazano, że profilaktyczne zastosowanie paliwizumabu zmniejsza ryzyko zgonów niezależnie od przyczyny. W opracowaniu *Homaira 2014* rekomenduje się profilaktykę paliwizumabem w celu zmniejszenia ryzyka hospitalizacji z powodu powikłań zakażenia RSV w przypadku dzieci urodzonych <33 tyg. ciąży oraz w wybranych podgrupach dzieci z wysokim ryzykiem wystąpienia ciężkiej choroby wywołanej infekcją RSV, w tym u dzieci z CLD. Z drugiej strony w przeglądzie *Pons 2010* stwierdzono, że niejasna jest skuteczność biernej immunoprofilaktyki w populacji wcześniaków bez BPD. W odniesieniu do bezpieczeństwa stosowania w opracowaniu *Wegzyn 2014* podkreślono, iż profilaktyczne stosowanie paliwizumabu cechuje się akceptowalnym profilem bezpieczeństwa.

⁸ przewlekła choroba płuc (chronic lung disease)

⁹ wrodzona choroba serca (congenital heart disease)

¹⁰ dysplazja oskrzelowo-płucna (broncho pulmonary dysplasia)

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) w postaci płynnej stosowanego w ramach programu lekowego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej syncytialnym wirusem oddechowym (RSV) w populacji dzieci:

- poniżej 1. roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji i spełniających następujące kryteria:
 - wiek ciążowy ≤ 28 tygodni;
 - dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD);
- poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS i spełniających następujące kryteria:
 - wiek ciążowy 29-32 tygodni.

Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów (CUA).

Porównywane interwencje

Wnioskowaną technologię, tj. paliwizumab w postaci płynnej, w dawce 15 mg/kg m.c. podawany we wstrzyknięciu domięśniowym raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV (minimalnie 3, maksymalnie 5 dawek) porównano z brakiem profilaktyki paliwizumabem (BPP).

Perspektywa

Uwzględniono perspektywę płatnika publicznego (NFZ) oraz łączną perspektywę płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Z uwagi na brak współpłacenia pacjentów za leki w analizie podstawowej, wyniki obu perspektyw są jednakowe. Rozbieżności pojawiają się w przypadku długoterminowych powikłań, takich jak astma, uwzględnionych w analizie wrażliwości. W tym przypadku wnioskodawca przedstawił oddzielne wyniki z perspektywy NFZ oraz z łącznej perspektywy NFZ i pacjentów.

Horizont czasowy

Przyjęto dożywotni horyzont czasowy.

Dyskontowanie

Roczne stopy dyskontowe przyjęto na poziomie 5% dla kosztów o 3,5% dla efektów zdrowotnych.

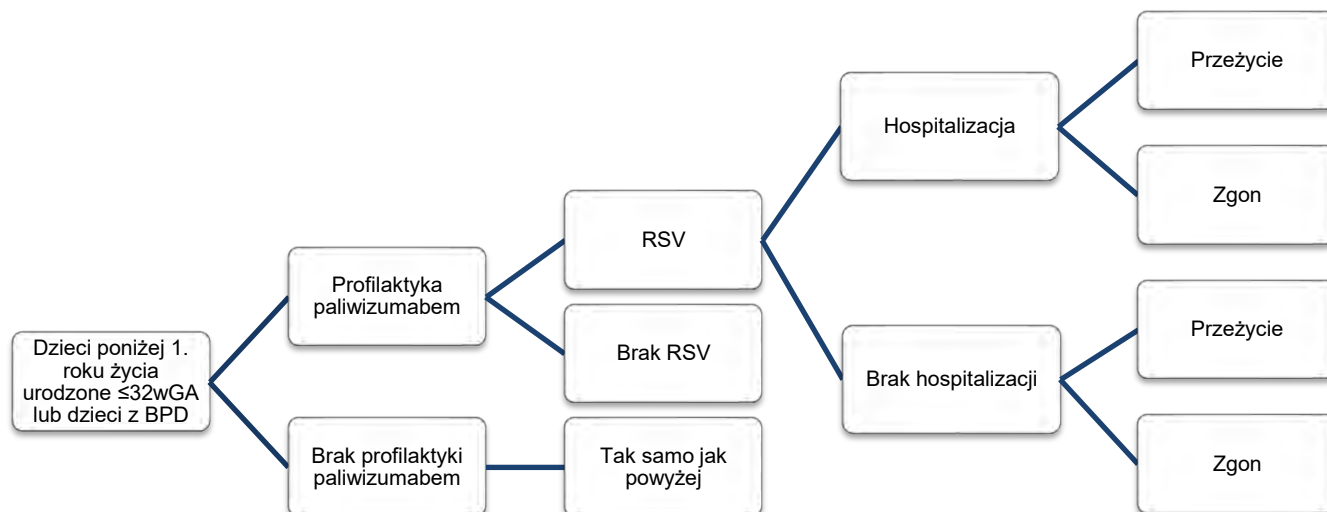
Model

Skonstruowano matematyczny model, w którym porównano koszty i efekty zdrowotne uzyskiwane w przypadku zastosowania profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu oraz w przypadku braku profilaktyki RSV. Modelowanie przyjmuje dożywotni horyzont czasowy. Stworzony model został podzielony na 3 fazy.

Pierwsza faza modelu trwa przez pierwszy rok i została przedstawiona w postaci drzewa decyzyjnego. Początek fazy przypada na rozpoczęcie sezonu zakażeń RSV. Na początku pacjentom nalicza się koszt profilaktyki zakażeń RSV, który obejmuje uśredniony jednostkowy koszt paliwizumabu ponoszony w ciągu kolejnych podań leku. Przyjęto, że lek podawany jest średnio 4,69 razy pacjentom o średniej masie ciała 5,26 kg przy każdym podaniu (założenia przyjęte do oszacowania wartości parametrów omówiono w rozdz. 5.1.2. niniejszej AWA). Model zakłada konieczność hospitalizacji części pacjentów wskutek ciężkich powikłań

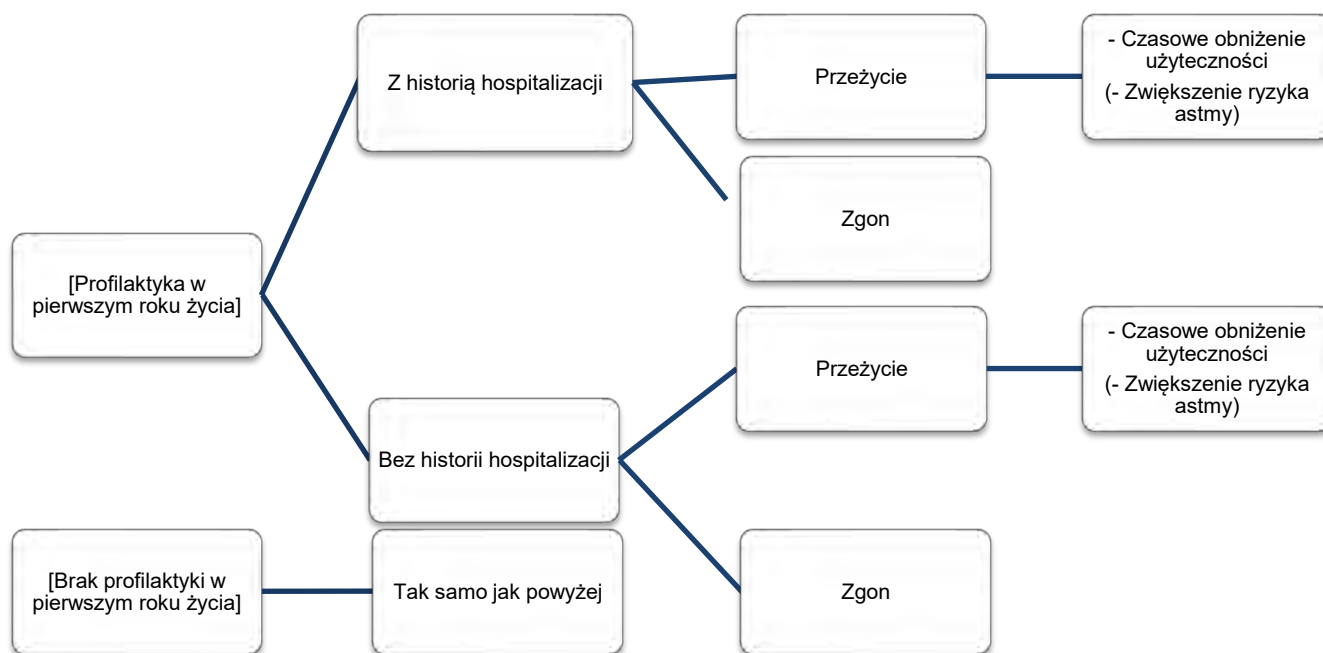
związanych z zakażeniem RSV. Na końcu fazy pierwszej grupę pacjentów hospitalizowanych i niehospitalizowanych pomniejszono uwzględniając zgony pacjentów w oparciu o ryzyka zgonu dla populacji ogólnej (oszacowanego na podstawie danych z GUS z 2014 roku). Ponadto liczba pacjentów hospitalizowanych została dodatkowo pomniejszona zgodnie z ryzykiem zgonu występującym dla dzieci hospitalizowanych (na podstawie badań obserwacyjnych).

Rysunek 1. Struktura modelu wnioskodawcy – faza pierwsza



Druga faza modelu została skonstruowana, jako model Markowa i trwa od drugiego do dziewiętnastego roku analizy (obejmuje dzieci od 1 do 18 roku życia). W kolejnych rocznych cyklach naliczana była śmiertelność naturalna zgodna z tablicami trwania życia. Pacjentom hospitalizowanym wskutek zakażenia RSV naliczono obniżenie użyteczności przez stały, założony czas. W analizie podstawowej okres obniżonej użyteczności trwa 5 lat. Został przyjęty na podstawie badania *Greenough 2004*, w którym oceniano jakość życia pacjentów w wieku 5 lat, z historią hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. W AW użyteczność była obniżona przez 16 lat. Ponadto w analizie wrażliwości uwzględniono długoterminowe powikłania zakażeniami RSV występujące z różną częstością w zależności od tego, czy pacjent był hospitalizowany w związku z RSV, czy też nie.

Rysunek 2. Struktura modelu wnioskodawcy – faza druga



Trzecia faza modelu przedstawia oczekiwaną dalszą długość życia zgodnie z polskimi danymi z GUS oraz naliczoną użyteczność w oparciu o publikację *Golicki 2015*.

5.1.2. Dane wejściowe do modelu

Skuteczność kliniczna

Analiza ekonomiczna została wykonana w oparciu o wyniki analizy klinicznej. W oszacowaniu efektywności ocenianych interwencji uwzględniono wpływ profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu na częstość występowania ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji na oddziale pediatrycznym oraz oddziale anestezjologii i intensywnej terapii (OAIIT) dla dzieci, a także śmiertelność związaną z hospitalizacją spowodowaną zakażeniem RSV.

Skuteczność porównywanych interwencji oszacowano w oparciu o wyniki przeglądu systematycznego badań obserwacyjnych. Zaczerpnięto je z publikacji *Hervas 2012*, *Pedraz 2003*, *Paes 2012*, *Paes 2013*, *Klimek 2009* oraz *Lacaze-Masmonteil 2004*. Dodatkowo w przypadku braku danych w badaniach obserwacyjnych posłkowano się także danymi pochodzącymi z randomizowanego badania *IMPact-RSV* (opis badań – rozdz. 4.1.3, wyniki badań – rozdz. 4.2.1 niniejszej AWA).

Uwzględnione koszty

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne:

- koszty paliwizumabu,
- koszt podania leku,
- koszt hospitalizacji na oddziale ogólnopediatrycznym, związanej z występowaniem ciężkich powikłań RSV,
- koszt hospitalizacji na OAIIT dla pacjentów, u których doszło do istotnego pogorszenia stanu zdrowia w związku z wystąpieniem ciężkich powikłań RSV,
- koszty długoterminowych powikłań RSV (astma) – uwzględnione w scenariuszu analizy wrażliwości.

W analizie wnioskodawcy założono, że produkt leczniczy Synagis będzie finansowany w ramach programu lekowego. W analizie uwzględniono proponowane przez podmiot odpowiedzialny zasady umowy podziału ryzyka (RSS, ang. risk sharing scheme), w ramach którego podmiot odpowiedzialny zobowiązuje się do:

[Redacted text]

Tabela 28. Koszt preparatu Synagis

Dawka	Opakowanie	Kod EAN	Cena zbytu netto [zł]	Urzędowa cena zbytu [zł]	Cena hurtowa [zł]	
50 mg	1 fiol. 0,5 ml (100 mg/ml)	8054083006093				
100 mg	1 fiol. 1 ml (100 mg/ml)	8054083006109				

Koszt paliwizumabu wyznaczono w modelu, uwzględniając:

- cenę leku (z/bez RSS),
- dawkowanie leku – 15 mg/kg m.c. – zgodnie z ChPL oraz aktualnym programem lekowym,
- średnią masę ciała pacjentów podczas przyjmowania każdej z dawek paliwizumabu,
- średnią liczbę podań paliwizumabu w trakcie sezonu zakażeń wirusem RS.

Średnią masę ciała pacjentów oraz średnią liczbę podań paliwizumabu oszacowano przyjmując następujące założenia:

- rozkład urodzeń dzieci w ciągu roku jest równomierny
- długość miesiąca wynosi 1/12 roku
- odsetek dzieci w poszczególnych grupach skorygowano w oparciu o śmiertelność naturalną, oszacowaną na podstawie danych GUS
- uwzględniono wiek dzieci w czasie kolejnych podań paliwizumabu oraz ich proporcję w kolejnych miesiącach
- na podstawie wieku dzieci w momencie podania kolejnych dawek paliwizumabu oszacowano średnią masę ciała dziecka poddanego profilaktyce paliwizumabem, wykorzystano w tym celu siatki centylowe z publikacji Bocca-Tjeertes 2012, opracowane w oparciu o obserwację kohorty holenderskich dzieci (1690) urodzonych między 25 a 35 tygodniem ciąży
- profilaktyce paliwizumabem poddawane są dzieci po osiągnięciu masy ciała co najmniej 1,9 kg (1,8 kg w AW).

Wysokość kosztu podania leku przyjęto na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ nr 66/2016/DGL z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Koszty hospitalizacji pacjentów w związku z ciężkimi powikłaniami RSV przyjęto na podstawie zarządzenia Prezesa NFZ nr 71/2016/DSOZ z dnia 30 czerwca 2017 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne. Założono, że część pacjentów będzie wymagać pobytu na OAiT, natomiast pozostali będą hospitalizowani na oddziałach ogólnopediatricznych. Na podstawie badania *Impact-RSV 1998* przyjęto, że długość hospitalizacji na OAiT wynosi 10,3 dnia, a na oddziale ogólnopediatricznym 7,6 dnia – w obu przypadkach czas hospitalizacji mieści się w limicie finansowania, wynoszącym 17 dni, w związku z czym NFZ nie będzie dopłacał ponad ryczałt uwzględniony dla obu JGP. Zestawienie wielkości kosztów przyjętych w AE wnioskodawcy przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 2. Pozostałe koszty uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Rodzaj kosztu	NFZ [zł]	NFZ+pacjent [zł]
Koszt podania paliwizumabu	104	-
Koszt hospitalizacji pacjentów niewymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii	3 120	-
Koszt hospitalizacji pacjentów wymagających pobytu na OAiT	10 538,06	-

Rodzaj kosztu	NFZ [zł]	NFZ+pacjent [zł]
Roczne koszty leczenia astmy jako powikłania po zakażeniu wirusem RS	1 254,24	1 368,05

Komentarz Agencji:

Zarządzenia Prezesa NFZ, które posłużyły do oszacowania kosztów hospitalizacji oraz kosztów podania paliwizumabu w ramach programu lekowego zostały zmienione przed złożeniem przez wnioskodawcę uzupełnień analiz (w dn. 29.09.2017). Zarządzenie nr 71/2016/DSOZ zmieniono Zarządzeniem nr 73/2017/DSOZ z dn. 22 sierpnia 2017 roku, a Zarządzenie nr 66/2017/DGL zmieniono Zarządzeniem nr 74/2017/ DGL z dn. 22 sierpnia 2017 roku – w obu zarządzeniach dokonano wyższej wyceny procedur, niż wykorzystanych w modelu wnioskodawcy.

Tabela 2. Pozostałe koszty uwzględnione w modelu wnioskodawcy zgodnie z aktualnymi zarządzeniami Prezesa NFZ

Rodzaj kosztu	NFZ	NFZ+pacjent
Koszt podania paliwizumabu	108,16	-
Koszt hospitalizacji pacjentów niewymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii	3 375	-
Koszt hospitalizacji pacjentów wymagających pobytu na OAiIT	11 089,80	-

Wprowadzenie do modelu powyższych danych nie zmienia wniosku – w wariantcie bez RSS ICUR wzrasta o 83 zł/QALY (tj. o 0,04%), względem oszacowań przedstawionych przez wnioskodawcę w analizie podstawowej.

Użyteczności stanów zdrowia

W analizie wnioskodawcy, w pierwszej oraz drugiej fazie modelu przyjęto wartości użyteczności z publikacji *Greenough 2004*. W badaniu wartości użyteczności szacowano przy wykorzystaniu kwestionariusza HUI2 oraz HUI3, które wypełniali rodzice dzieci urodzonych przed 32 tygodniem ciąży, ze stwierdzoną przewlekłą chorobą płuc (BPD), hospitalizowanych na OAiIT w ciągu tygodnia po urodzeniu. W momencie badania dzieci miały ukończone 5 lat. Wyniki uzyskane na podstawie kwestionariusza HUI 2 wykorzystano w analizie podstawowej, natomiast wyniki na podstawie kwestionariusza HUI 3 zostały wykorzystane w analizie wrażliwości AE wnioskodawcy.

Tabela 2. Wartości użyteczności uwzględnione w modelu wnioskodawcy

Rodzaj kwestionariusza	Użyteczność		p
	Hospitalizacja z powodu zakażenia RSV mediana (zakres)	Hospitalizacja z innych przyczyn ^a mediana (zakres)	
HUI 2 ^b	0,88 (0,16; 1,00)	0,95 (0,03; 1,00)	0,0088
HUI 3 ^c	0,93 (-0,05; 1,00)	0,97 (-0,32; 1,00)	NS

HUI – ang. *Health Utility Index*, NS – różnica nieistotna statystycznie

^a z powodu chorób układu oddechowego, których przyczyną nie było zakażenie RSV

^b HUI 2 – wg tej skali ocenia się czucie, mobilność, emocje, poznanie, dbanie o siebie oraz ból

^c HUI 3 – wg tej skali ocenia się wzrok, słuch, mowę, ruch, zręczność, emocje, poznanie i ból

W pierwszej fazie modelu, tj. do ukończenia przez dziecko 1 roku życia, w ramieniu profilaktyki paliwizumabem dzieciom hospitalizowanym z powodu zakażenia RSV przypisano wartość użyteczności dla tej właśnie grupy z badania *Greenough 2004*. Dla dzieci zakażonych RSV, ale niehospitalizowanych z tego powodu przyjęto wartość użyteczności dzieci hospitalizowanych z innych przyczyn z badania *Greenough 2014*. Dodatkowo w trakcie trwania pierwszej fazy modelu dokonano korekty użyteczności, dla wszystkich dzieci urodzonych w czasie sezonu zakażeń wirusem RS (zarówno w ramieniu profilaktyki, jak i jej braku). Przyjęto, że wartość użyteczności będzie tym niższa im krócej dziecko przebywa w pierwszej fazie modelu, w związku z czym dla dzieci urodzonych w kolejnych miesiącach sezonu zakażeń użyteczność będzie mniejsza o 1/12 za każdy miesiąc. Dla dzieci urodzonych przed sezonem użyteczność jest równa 1.

W drugiej fazie modelu przyjęto, że u dzieci z historią hospitalizacji z powodu zakażenia RSV obniżona wartość użyteczności utrzymuje się do ukończenia przez dziecko 5 roku życia (16 lat w AW). Po tym okresie do ukończenia przez dziecko 18 roku życia przypisano wartości użyteczności dla dzieci bez historii hospitalizacji (hospitalizacji z innych przyczyn wg *Greenough 2004*). Dla dzieci, które nie były hospitalizowane z powodu zakażenia RSV, od 1 do 18 roku życia przyjęto wartości użyteczności dla dzieci niehospitalizowanych (hospitalizowanych z innych przyczyn wg *Greenough 2004*).

W trzeciej fazie modelu (od 19 roku życia do czasu przewidywanego dalszego trwania życia wg GUS) wartości użyteczności przypisano w oparciu o publikację *Golicki 2015*, w której wartości użyteczności dla dorosłej

populacji Polski uzyskano wykorzystując kwestionariusz EQ-5D-3L. Założono, że w tym okresie nie ma różnic pomiędzy grupami, a historia hospitalizacji z powodu zakażenia RSV nie ma wpływu na użyteczność.

Dyskontowanie

Zgodnie z Wytycznymi AOTMiT w analizie podstawowej przyjęto stopę dyskontową na poziomie 5% dla kosztów oraz 3,5% dla wyników zdrowotnych.

5.2. Wyniki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

W niniejszym rozdziale przedstawiono wyniki oszacowań przeprowadzonych w ramach AE wnioskodawcy. Ze względu na uwzględnione w analizie podstawowej dane kosztowe, tj. koszt paliwizumabu, koszt podania paliwizumabu w ramach programu lekowego oraz koszty hospitalizacji, leżące po stronie płatnika, perspektywa wspólna (NFZ + pacjent) jest tożsama z perspektywą NFZ. W związku z powyższym w analizie przedstawiono wyłącznie wyniki z perspektywy NFZ.

Tabela 29. Wyniki analizy podstawowej

Wariant	Z RSS		Bez RSS	
	Paliwizumab	Brak profilaktyki paliwizumabem	Paliwizumab	Brak profilaktyki paliwizumabem
Koszt leczenia [zł]				
Koszt inkrementalny [zł]				
Efekt [QALY]				
Efekt inkrementalny [QALY]				
ICUR [zł/QALY]	193 153		211 765	

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie paliwizumabu w ramach nowej wersji obowiązującego programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P 07.2, P07.3, P 27.1), rozszerzonego o populację dzieci w wieku do 1 roku życia urodzonych między 28 a 32 tygodniem ciąży, w miejsce braku profilaktyki jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany ICUR dla porównania paliwizumab vs brak profilaktyki wyniósł 193 153 zł/QALY w wariantcie z RSS oraz 211 765/QALY w wariantcie bez 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 progu¹¹, o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy, wynosi 1272,26 zł. Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

W związku z wykazaniem wyższości paliwizumabu nad placebo w badaniach RCT w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.**

5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

Wnioskodawca w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała zarówno analizę jednokierunkową jak i analizę probabilistyczną.

Analiza jednokierunkowa

¹¹ 130 002 zł/QALY

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości testowano wartości skrajne dla następujących parametrów: masa ciała dziecka; średnia liczba podań paliwizumabu; efektywność interwencji; śmiertelność u dzieci hospitalizowanych z powodu RSV; koszty paliwizumabu; długoterminowe powikłania RSV; stopy dyskontowe. Wartości parametrów uwzględnionych w AW zestawiono w poniższej tabeli.

Tabela 30. Wartości parametrów testowanych w analizie wrażliwości CUA oraz wyniki ICUR w poszczególnych scenariuszach w wariancie z RSS

Sc.	Parametr		Analiza podstawowa	Analiza wrażliwości	ICUR [zł/QALY]
0	Założenia analizy podstawowej		Wartości podstawowe	-	199 153
1	Masa ciała dziecka	Minimalna masa ciała dziecka kwalifikująca dziecko do profilaktyki	1,9 kg	1,8 kg	192 092
2		Średnia masa ciała w momencie podania	5,26 kg	4,74 kg (90% wart. podst.)	174 228
3				5,79 kg (110% wart. podst.)	212 078
4	Średnia liczba podań paliwizumabu		4,69	4,83	198 834
5	Zmniejszenie liczby dawek w grupie dzieci hospitalizowanych		0,22	0	193 346
6	Czas trwania hospitalizacji na OAIIT dla dzieci dla ramienia komparatora		0,52	1,2	192 765
7	Częstość hospitalizacji dla pacjentów stosujących paliwizumab		2,11%	4,79%	175 532
	OR dla częstości hospitalizacji		0,27	0,42	
	Czas hospitalizacji na OAIIT		1,2	2,78	
8	Zmiana wartości OR dla porównania paliwizumab vs. brak profilaktyki		0,27	0,42	377 181
9	Ryzyko zgonu dzieci hospitalizowanych		5,26%	0,00%	900 678
10				29,41%	41 221
11	Użyteczności stanów zdrowia		Brak RSV – 0,95 RSV – 0,88 ^a	Brak RSV – 0,97 RSV – 0,93 ^b	207 726
12	Okres wpływu infekcji RSV na użyteczności		5 lat	16 lat	147 101
13	Uwzględnienie długoterminowych powikłań RSV		Bez uwzględnienia	Z uwzględnieniem z perspektywy NFZ	190 772
14				Z uwzględnieniem z perspektywy wspólnej	190 556
15	Uwzględnienie nieużytej części opakowania paliwizumabu		Bez uwzględnienia	Z uwzględnieniem dla opakowania 50 mg	255 438
16				Z uwzględnieniem dla opakowania 100 mg	302 821
17	Dyskontowanie		5 % dla kosztów 3,5 % dla efektów	5 % dla kosztów 5 % dla efektów	248 454
18				0 % dla kosztów 0 % dla efektów	75 375
19				5 % dla kosztów 0 % dla efektów	75 411
20	Cena opakowania uwzględniająca RSS		Nie	Tak	190 725

^a na podst. badania Greenough 2004 – w oparciu o kwestionariusz HUI2

^b na podst. badania Greenough 2004 – w oparciu o kwestionariusz HUI3

Największy wzrost wskaźnika ICUR, zarówno w wariancie z (o ponad 350%) i bez RSS (o ponad 366%), dotyczył scenariusza, w którym przyjęto minimalne ryzyko zgonu (0%) dzieci hospitalizowanych. Natomiast największy wpływ na spadek wartości ICUR mają: maksymalna wartość ryzyka zgonu (29,41%) dzieci hospitalizowanych (spadek o ponad 78%) oraz zmiana wartości wykorzystanych stóp dyskontowych: 0% dla kosztów i efektów oraz 5% dla kosztów i 0% dla efektów (spadek o ponad 60%) - jedynie w tych trzech

scenariuszach wartość ICUR spada poniżej progu opłacalności o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy. Zastosowanie RSS nie zmienia wnioskania. ICUR w wariancie podstawowym po uwzględnieniu RSS jest niższy o ok. 6%, a w analizie wrażliwości o ok. 9% w każdym ze scenariuszy (AE wnioskodawcy, rozdz. 6).

W odpowiedzi na pismo z dnia 21.02.2017 r. (znak: OT.4351.3.2017.MZ.4) w sprawie niespełnienia wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, wnioskodawca uwzględnił w AE nieużyty część opakowania paliwizumabu (tzw. *wastage*). W tym scenariuszu ICUR wzrasta o ok. 32% dla opakowania 50 mg i o ok. 57% dla opakowania 100 mg.

Komentarz Agencji:

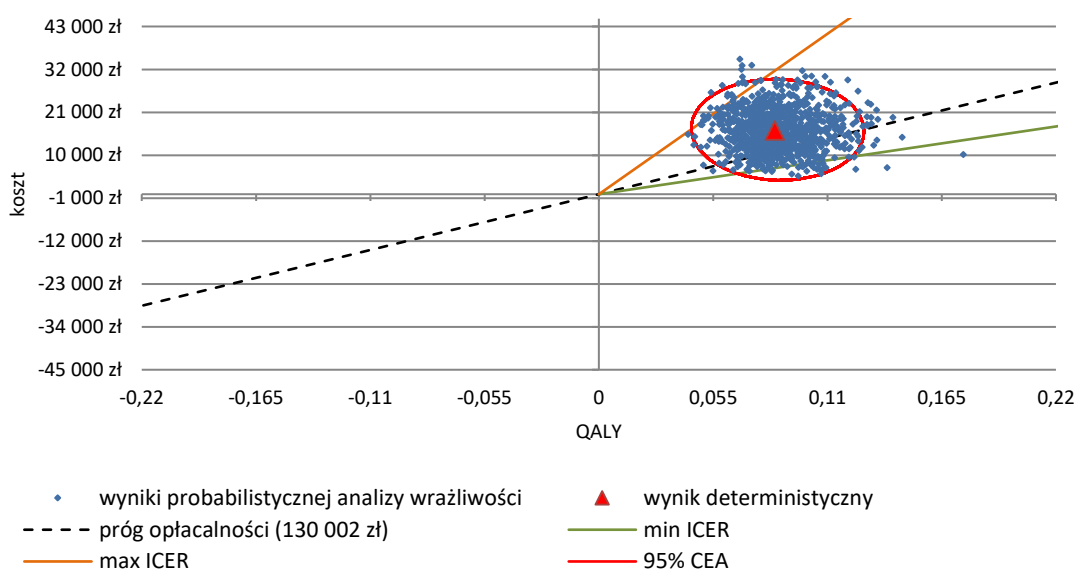
Największą niepewnością obarczone są parametry dotyczące częstości hospitalizacji pacjentów z powodu zakażenia RSV oraz ryzyko zgonu dzieci hospitalizowanych, a także użyteczności stanów zdrowia przyjętych w modelu i związanych z nimi okres obniżonej użyteczności.

W opinii analityków Agencji zastrzeżenia budzi wykorzystanie w AW wartości użyteczności oszacowanych w badaniu *Greenough 2004* w oparciu o kwestionariusz HUI3, ze względu na brak istotności statystycznej wykazanych różnic pomiędzy grupami (dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV i dzieci hospitalizowanych z innych przyczyn).

Analiza probabilistyczna

Przedstawione w AE wnioskodawcy wykresy analizy probabilistycznej dla wariantu z/bez RSS, obrazują, że 100% symulacji wskazuje na wyższe koszty i efekty stosowania paliwizumabu w porównaniu z brakiem profilaktyki zakażeń wirusem RS. Poniżej przedstawiono wykres rozrzutu wyników probabilistycznej analizy wrażliwości z perspektywy NFZ w wariancie uwzględniającym RSS – ok. 81,3% punktów znajduje się powyżej progu opłacalności, zatem z prawdopodobieństwem wynoszącym ok. 18,7% terapia paliwizumabem jest bardziej opłacalna niż brak profilaktyki.

Rysunek 3. Analiza probabilistyczna – wyniki ICUR z RSS



5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy

Tabela 31. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Bez uwag

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	W AE populację stanowią pacjenci do 1 roku życia urodzeni do 28 tygodnia ciąży lub z BPD oraz pacjenci do 6 miesiąca życia, urodzeni między 29 a 32 tygodniem ciąży – analiza została przeprowadzona dla wszystkich pacjentów, mogących brać udział w programie lekowym, a nie tylko dla populacji włączanej do obecnie obowiązującego programu (tj. dzieci do 6 mies. życia urodzonych między 29 a 32 tygodniem ciąży). Przekazany przez wnioskodawcę model również nie umożliwia wyodrębnienia wyników tyko dla tej populacji. Interpretacja kodów ICD-10 w przedłożonym przez wnioskodawcę projekcie programu lekowego może doprowadzić do wykluczenia z udziału w profilaktyce paliwizumabem dzieci urodzone między 28 a 29 tygodniem ciąży (szersze omówienie problemu w rozdz. 8 niniejszej AWA). W AE ujęto tę grupę pacjentów.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Bez uwag
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Bez uwag
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Bez uwag
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Bez uwag
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Bez uwag
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	?	Długość horyzontu czasowego jest właściwa, aczkolwiek w związku ze specyfiką problemu zdrowotnego, skutecznością ocenianej interwencji oraz założeniami wnioskodawcy w zakresie użyteczności zasadnym wydaje się uwzględnienie także scenariuszy o krótszym horyzoncie czasowym
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Bez uwag
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Bez uwag
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Bez uwag
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	TAK/?	Uzasadnienie wyboru wykorzystanych zestawów użyteczności, tj. oparcie analizy na jedynym dostępnym źródle (badanie Greenough 2004) nie budzi zastrzeżeń. Jednak wartości użyteczności z badania Greenough 2004 zostały w modelu przypisane innym stanom, niż raportowane w badaniu (dla grupy pacjentów zakażonych RSV, ale niehospitalizowanych przyjęto wartości pacjentów hospitalizowanych z innych przyczyn niż zakażenie RSV). Również populacja w badaniu Greenough 2004 była węższa niż wnioskowana – stanowiły ją wcześniaki z BPD urodzone przed 32 tygodniem ciąży.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Przeprowadzona została jednokierunkowa analiza wrażliwości uwzględniająca 18 scenariuszy oraz probabilistyczna analiza wrażliwości – obie w wariancie bez i z RSS.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację).

5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu wnioskodawcy

Wybór techniki analitycznej jako analizy kosztów-użyteczności przez wnioskodawcę jest zasadny, ze względu na fakt, iż w analizie klinicznej wykazano wyższość technologii wnioskowanej nad komparatorem. 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.

Wątpliwości budzi natomiast struktura modelu wnioskodawcy. Założono, że „populację docelową analizy stanowią dzieci poniżej 1. roku życia urodzone ≤ 28 . tyg. ciąży lub z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz dzieci poniżej 6. miesiąca życia urodzone między 29. a 32. tygodniem ciąży” (AE wnioskodawcy str. 58), natomiast na rysunku obrazującym pierwszą fazę modelu populację stanowią „dzieci poniżej 1. roku życia urodzone ≤ 32 wGA lub dzieci z BPD” (rys. 1, str. 18 AE wnioskodawcy), co jest niezgodne ze złożonym projektem programu lekowego. Nie odniesiono się także do zapisów projektu programu lekowego, które zakładają kwalifikowanie do programu pacjentów przed ukończeniem 1 roku życia w momencie immunizacji w przypadku dzieci urodzonych do 28 tygodnia ciąży lub z BPD oraz pacjentów przed ukończeniem 6 miesiąca życia w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń RSV – taki podział sprawia, że dzieci urodzone między 29 a 32 tygodniem ciąży mogą być włączane do programu i rozpoczynać immunizację nawet po ukończeniu 6 mies. życia, co nie zostało uwzględnione w modelu ekonomicznym. Dodatkowo wnioskodawca zakłada, że „profilaktyką objęte zostaną wszystkie dzieci urodzone przed sezonem zakażeń wirusem RS i spełniające kryteria włączenia do programu lekowego” – niejasne jest zatem, jakie dzieci znajdują się w ramieniu komparatora.

Zdaniem analityków Agencji ograniczeniem analizy jest także przyjęcie dożywotniego horyzontu czasowego w sytuacji, gdy skutki zakażenia RSV powodują obniżenie użyteczności w okresie 5 lat. Zakażenie RSV nie jest chorobą przewlekłą, zatem w tym przypadku horyzont czasowy może być krótszy.

Ponadto, należy zauważyć, że w modelu przyjęto założenie, zgodnie z którym pacjenci poddawani są profilaktyce RSV w jednym sezonie zakażeń RSV (zgodnie z zapisami programu lekowego). Jednocześnie przyjęto możliwość zakażenia wirusem RSV tylko w jednym sezonie zakażeń, co może powodować przeszacowanie wyników zdrowotnych.

Liczne wątpliwości budzą także wartości użyteczności przyjęte w poszczególnych fazach modelu. Po pierwsze, w badaniu Greenough 2004 badano populację węższą niż wnioskowana (wcześniaki urodzone przed 32 tygodniem ciąży z BPD). Po drugie, użyteczności zostały w modelu przypisane stanom odmiennym, niż w badaniu z którego pochodzą (dla grupy pacjentów zakażonych RSV, ale niehospitalizowanych przyjęto wartości pacjentów hospitalizowanych z innych przyczyn niż zakażenie RSV). Po trzecie, w różnych analizach obniżenie wartości użyteczności przypisane jest różnym okresom na podstawie tego samego badania (jak wskazuje sam wnioskodawca, AE Aneks A3). Również w modelu będącym przedmiotem ostatniej oceny paliwizumabu w AOTMiT (AWA Synagis nr OT.4351.36.2016) okres obniżonej użyteczności trwa 16 lat, po czym wszystkim pacjentom w modelu przypisywana jest wartość użyteczności równa jeden.

5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Ograniczenia AE wskazane przez wnioskodawcę:

1. „Analizę ekonomiczną przeprowadzono w oparciu o wyniki analizy klinicznej, zatem wszystkie ograniczenia tej analizy są ograniczeniami niniejszego opracowania.”
2. „W scenariuszu podstawowym modelu nie uwzględniono powtórnych hospitalizacji i związanych z nimi kosztów z powodu zakażeń wirusem RS w kolejnych latach życia dziecka.”

Komentarz Agencji:

Wskazanych przez wnioskodawcę kosztów nie uwzględniono zarówno w analizie podstawowej, jak i w analizie wrażliwości. Ograniczenia założeń modelu dotyczących momentu zakażenia RSV oraz ewentualnych powtórnych hospitalizacji omówiono w rozdz. 5.3.1.

3. „W oszacowaniu zużycia PLV na pacjenta przyjęto, że wszystkie dzieci zakwalifikowane do profilaktyki przyjmują maksymalną liczbę dawek paliwizumabu, ograniczoną jedynie śmiertelnością naturalną dzieci oraz liczbą miesięcy pozostałą od momentu rozpoczęcia profilaktyki do końca sezonu zakażeń wirusem RS (minimum 3 podania). W kolejnym kroku uwzględniono oszacowany współczynnik stosowania się pacjentów do zaleceń lekarskich, wynikający z niepełnego przestrzegania reżimu przyjmowania kolejnych dawek. Z powodu braku dostępnych informacji dotyczących poszczególnych czynników wpływających na przestrzeganie reżimu profilaktyki, oszacowana wartość może się różnić od wartości uzyskanej w praktyce klinicznej.”

Komentarz Agencji:

Z danych przekazanych przez NFZ wynika, że średnia liczba dawek podawana w rzeczywistej praktyce klinicznej może być niższa niż zakładana w modelu wartość 4,69. W sezonie 2016/2017 każdy pacjent

zakwalifikowany do programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P 07.2, P07.3, P 27.1)” przyjął średnio 3,64 dawki paliwizumabu (13% pacjentów przyjęło 1 dawkę, 10,3% - 2 dawki, 16,3% – 3 dawki, 20,5% - 4 dawki, 40% - 5 dawek).

4. *„W celu zachowania spójności osiągniętych efektów terapeutycznych i zużytych w tym celu zasobów z wynikami badania IMPact-RSV, w przypadku dzieci hospitalizowanych uwzględniono redukcję dawki paliwizumabu.”*
5. *„W celu oszacowania odsetka dzieci kwalifikowanych do profilaktyki w poszczególnych miesiącach życia przyjęto równomierny rozkład urodzeń wcześniaków we wszystkich miesiącach w ciągu roku, pominięto więc możliwość wystąpienia sezonowości urodzeń wcześniaków. Wartość odsetka dzieci kwalifikowanych do profilaktyki w poszczególnych miesiącach życia pośrednio wpływa na oszacowanie średniej masy ciała, średniej liczby podań i korektę użyteczności w pierwszym roku życia. W ramach analizy wrażliwości testowano wpływ zmiany wartości średniej masy ciała i liczby podań na oszacowane wyniki.”*
6. *„Użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów po przebytej hospitalizacji z powodu zakażenia RSV i bez infekcji RSV wymagającej hospitalizacji ustalono na podstawie danych dla populacji dzieci urodzonych przed 32. tyg. ciąży (hospitalizowanych z powodu RSV/hospitalizowanych z innych przyczyn). Użyteczność dla dzieci niehospitalizowanych oszacowano na podstawie wartości dla dzieci hospitalizowanych z powodów innych, niż RSV. W rzeczywistości użyteczność dzieci niehospitalizowanych z powodu RSV może być wyższa od uwzględnionej w niniejszej analizie.”*

Komentarz Agencji:

Przyjęte wartości użyteczności dotyczą populacji węższej niż wnioskowana (dzieci z BPD urodzone przed 32 tygodniem ciąży) oraz nie odpowiadają stanom w modelu (dla grupy pacjentów zakażonych RSV, ale niehospitalizowanych przyjęto wartości pacjentów hospitalizowanych z innych przyczyn niż zakażenie RSV), w związku z czym wnioskowanie na ich podstawie jest ograniczone.

7. *„Uwzględniono wpływ ciężkich powikłań RSV na spadek użyteczności przez okres 5 lat po hospitalizacji. W badaniu Greenough 2004 oceniano użyteczność u dzieci w wieku 5 lat, uzyskanych za pomocą kwestionariusza HUI 2, natomiast brak jest dostępnych danych dotyczących spadku użyteczności w krótszym lub dłuższym horyzoncie czasowym. W rzeczywistości horyzont czasowy spadku użyteczności może być inny, niż przyjęty w niniejszej analizie. Dodatkowo, instrument HUI 2 oceniający użyteczność dzieci składa się z części dla dziecka oraz opiekuna (rodzic) lub osoby nadzorującej (lekarz), stąd uzyskane wartości stanowią tylko przybliżoną wartość użyteczności dla dzieci. Niemniej jednak przyjęte wartości oparto na najlepszych odnalezionych danych źródłowych.”*
8. *„Ze względu na brak dostępnych wartości HUI 2 dotyczących użyteczności osób dorosłych, w celu oszacowania średniej wartości użyteczności osób dorosłych populacji Polski skorzystano z wartości EQ-5D zaczerpniętych z badania Golicki 2015. Biorąc pod uwagę, że kwestionariusze HUI 2 oraz EQ-5D mierzą wartości użyteczności za pomocą odmiennie sformułowanych pytań, uzyskane wartości dla tych samych stanów zdrowia mogą się różnić. Niemniej jednak przyjęte wartości oparto na najlepszych odnalezionych danych źródłowych.”*

Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków Agencji:

1. Jak wskazano w rozdz. 5.2.3. największy wpływ na zmianę ICUR ma ryzyko zgonu (śmiertelność) dzieci hospitalizowanych oraz zmiana wartości stóp dyskontowych. Ryzyko zgonu (śmiertelność) zostało oszacowane w oparciu o 22 badania dotyczące epidemiologii zakażeń wirusem RS – najpierw dla każdego z badań osobno, potem uśredniono śmiertelność, biorąc pod uwagę wielkość próby. Po zapoznaniu się z wykorzystanymi do obliczeń badaniami, analitycy Agencji uznali, iż przedstawione przez wnioskodawcę obliczenia nie zostały wykonane prawidłowo (śmiertelność szacowano w zbyt szerokiej lub zbyt wąskiej populacji, źle przeprowadzono obliczenia), w związku z czym przyjęta w analizie wartość jest zawyżona.
2. Odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu RSV również został obliczony w oparciu o wyniki badań, jako średnia ważona wielkością próby. Wykorzystano w tym celu kolejne 5 publikacji. Nie uzasadniono jednak wyboru badań wykorzystanych w tym celu oraz pominięcia badań włączonych do AKL wnioskodawcy (np. *Chi 2014, Prais 2016*).
3. Przedłożony przez wnioskodawcę model w wersji elektronicznej nie umożliwia przyjęcia wartości zerowej dla odsetka pacjentów hospitalizowanych z powodu RSV i otrzymania wartości ICUR (MS Excel, w którym opracowano model zwraca błąd).
4. W AE wnioskodawcy przyjęto, że dziecko włączane jest do profilaktyki po osiągnięciu masy 1,9 kg. Założenia dokonano na podstawie protokołu wypisu noworodka z oddziału, który jest dokumentem

wewnętrzny Ginekologiczno-Położniczy Szpitala Klinicznego w Poznaniu, nie stanowi natomiast żadnej normy prawa. Zgodnie z polską praktyką noworodki urodzone przedwcześnie wypisywane są ze szpitala z masą ciała od 1,8 kg do 2,1 kg (*Borszewska-Kornacka 2012*). Także dane przekazane Agencji przez NFZ wskazują, że założenie przyjęte w analizie wnioskodawcy obarczone jest niepewnością, bowiem średnia masa pacjentów w momencie kwalifikacji do programu wyniosła 1030,7 g.

5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Walidacja wewnętrzna

Wnioskodawca w analizach wskazuje, iż w celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Wyniki symulacji przeanalizowano zakładając skrajne wartości parametrów. Kod źródłowy został sprawdzony pod kątem błędów syntaktycznych. Przetestowano także powtarzalność wyników używając w tym celu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Błędy wykryte podczas walidacji zostały poprawione.

Walidacja konwergencji

W celu wykonania walidacji konwergencji wnioskodawca przeprowadził wyszukiwanie analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego w bazie PubMed. W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 6 publikacji (*Ravasio 2006, Chirico 2009, Nuijten 2007, Nuijten 2009, Nuijten 2010, Wang 2008*) charakteryzujących się zgodnością populacji (dzieci urodzonych ≤ 32 . tyg. wieku ciążowego oraz dzieci z BPD bez względu na wiek ciążowy) i mających QALY jako jeden z raportowanych punktów końcowych. W każdym z modeli porównano paliwizumab z brakiem profilaktyki RSV, a źródłem danych o użytecznościach było badanie *Greenough 2004*. We wszystkich analizach poza *Ravasio 2006* uwzględniono dożywni horyzont czasowy.

Analiza kosztów-użyteczności przedstawiona w publikacjach *Ravasio 2006* oraz *Chirico 2009* została przeprowadzona dla dzieci urodzonych przed 33 tyg. ciąży, między 33 a 35 tyg. ciąży oraz dzieci z BPD. Prawdopodobieństwo hospitalizacji oraz śmiertelność pacjentów podczas hospitalizacji były wyższe od przyjętych w analizie wnioskodawcy. Wskutek przeprowadzonej walidacji uzyskano zbliżone wyniki inkrementalne w zakresie QALY ([redacted] ; po walidacji konwergencji w badaniu *Chirico* QALY wynosi 0,159, natomiast w badaniu *Ravasio 2006* wynosi 0,166). W publikacji *Nuijten 2007* po wprowadzeniu odpowiedniej wartości śmiertelności podczas hospitalizacji związanej z zakażeniami RSV oraz po wprowadzeniu ryzyka hospitalizacji, uzyskano wyższe wartości QALY. Różnice mogą wynikać z wykorzystania przez autorów publikacji danych z rejestru brytyjskiego, a w analizie wnioskodawcy korzystano z badań przeprowadzonych w wielu krajach. Z tego samego powodu mogą wynikać także różnice obserwowane po wprowadzeniu do modelu wartości parametrów odpowiadających wartościom przyjętym przez *Nuijten 2009* oraz *Nuijten 2010* – w badaniach tych korzystano z lokalnych rejestrów z Hiszpanii i Holandii. Z kolei różnica w zakresie QALY uzyskana w modelu *Wang 2008* jest zbliżona do wyników analizy wnioskodawcy.

Walidacja zewnętrzna

Wnioskodawca nie przeprowadził walidacji zewnętrznej modelu, ze względu na brak zidentyfikowanych badań obserwacyjnych mogących potwierdzić zgodność uzyskanych wyników z zaobserwowanymi dowodami empirycznymi.

W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji nie zidentyfikowali błędów w formułach użytych w modelu, poza niemożnością uzyskania wyniku ICUR po wprowadzeniu do modelu wartości zerowej dla odsetka pacjentów hospitalizowanych z powodu RSV (MS Excel, w którym opracowano model zwraca błąd).

5.3.4. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała, że wartości poszczególnych parametrów w rzeczywistości (oraz w zależności od wykorzystanych źródeł), mogą znacznie się różnić od tych przyjętych przez wnioskodawcę. W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne dla wybranych parametrów i implementowali otrzymane wartości w modelu przekazany przez wnioskodawcę.

Z danych NFZ, przekazanych Agencji pismem z dn. 8 września 2017 (znak: DGL.036.63.2017 2017.49186.MB) wynika, że obliczona w oparciu o siatki centylowe z badania *Bocca-Tjeertes 2012* średnia masa ciała pacjenta w momencie podania paliwizumabu może być niedoszacowana. Przyjmując, że masa ciała dzieci z populacji

stanowiącej rozszerzenie obecnego programu lekowego nie będzie znacząco odbiegać od masy ciała dzieci obecnie biorących udział w programie lekowym (ze względu na niższy wiek kwalifikujący do profilaktyki, co powinno niwelować wpływ wyższej masy urodzeniowej osiągniętej przez późniejszy wiek ciążowy), w obliczeniach własnych wykorzystano średnią masę ciała dziecka biorącego udział w programie lekowym w 2016 roku, która wyniosła 6,88 kg. Należy przy tym wskazać, że średnią masę ciała oszacowano w oparciu o dane NFZ za cały 2016 rok, a nie dane dotyczące sezonu zakażeń RSV, który przypada na przełom roku (październik – kwiecień). Z tego względu wynik uzyskany przy wykorzystaniu tej wartości należy interpretować z ostrożnością. Również średnia liczba dawek przyjmowana przez pacjentów w obecnie obowiązującym programie lekowym jest niższa niż założona w modelu wnioskodawcy (4,69 dawki) – w sezonie 2016/2017 każdy pacjent przyjął średnio 3,64 dawki paliwizumabu.

Po weryfikacji pełnych tekstów badań wykorzystanych przez wnioskodawcę w celu oszacowania śmiertelności dzieci hospitalizowanych analitycy Agencji zidentyfikowali nieprawidłowości (rozdz. 5.3.2. niniejszej AWA), w związku z czym ponownie oszacowano śmiertelność, otrzymując wartość 1,47%.

W związku z wytycznymi HTA, które zalecają testowanie długości przyjętego horyzontu czasowego w AW oraz założeniem wnioskodawcy, dotyczącym okresowego obniżenia użyteczności, postanowiono także przeprowadzić obliczenia dla horyzontu czasowego, odpowiadającego okresowi obniżonej użyteczności.

Tabela 5. Wartości parametrów testowanych w analizie AOTMiT oraz wyniki ICUR w poszczególnych scenariuszach w wariancie bez RSS

Sc.	Parametr	Analiza podstawowa	Analiza AOTMiT	ICUR bez RSS zł/QALY	ICUR z RSS zł/QALY
0	Założenia wnioskodawcy	Wartości podstawowe	-	211 795	193 153
1	Średnia masa ciała w momencie podania	5,26 kg	6,88 kg ^a	275 734	248 184
2	Średnia liczba podań paliwizumabu	4,69	3,64 ^a	163 824	147 485
3	Ryzyko zgonu dzieci hospitalizowanych	5,26%	1,47%	505 221	454 943
4	Horyzont czasowy	Dożywotni	5 lat ^b	656 997	591 637
5			16 lat ^b	243 018	218 842
6	Częstość hospitalizacji dla pacjentów stosujących paliwizumab	2,11%	2,85% ^a	160 314	144 322

^a na podst. danych NFZ, przekazanych Agencji pismem z dn. 8 września 2017 (znak: DGL.036.63.2017 2017.49186.MB)

^b równy okresowi obniżonej użyteczności, trwającemu 5 lat w scenariuszu 4. i 16 lat w scenariuszu 5.

Spośród scenariuszy zaproponowanych przez analityków Agencji, największy wpływ na wzrost ICUR miało skrócenie horyzontu czasowego do długości okresu obniżonej wskutek zakażenia RSV użyteczności. Przy 5-letnim horyzoncie czasowym ICUR przekroczył 650 000 zł/QALY bez RSS i 590 000 zł/QALY z RSS, osiągając wartość ponad trzykrotnie większą niż w analizie podstawowej wnioskodawcy. Natomiast przy 16-letnim horyzoncie czasowym ICUR przyjmuje wartość ponad 240 000 zł/QALY, jest zatem zbliżony do wartości w analizie podstawowej wnioskodawcy.

W AW wnioskodawcy oraz niniejszej AWA przedstawiono łącznie 51 scenariuszy (26 z RSS i 25 bez RSS): w 44 przypadkach (ok. 88%) ICUR przekracza próg opłacalności, z czego w 28 (ok. 62%) ICUR przekracza 200 000 zł/QALY. Zakres wartości ICUR wynosi od 41 221 zł/QALY w scenariuszu zakładającym ryzyko zgonu dzieci hospitalizowanych na poziomie 29,41% (z RSS) do 987 651 zł/QALY w scenariuszu zakładającym ryzyko zgonu dzieci hospitalizowanych na poziomie 0% (bez RSS), co dowodzi jak czuły jest ICUR na zmiany tego parametru. Znaczący wpływ na zmianę wartości ICUR ma również zmiana częstości hospitalizacji dla pacjentów stosujących paliwizumab (zmiana wskaźnika z 2,11% do 2,85% powoduje spadek ICUR o prawie 25%) oraz masa ciała pacjentów i liczba dawek. Należy także zwrócić uwagę na uwzględnienie przez wnioskodawcę niezużytej części opakowania paliwizumabu. W obecnym porządku prawnym NFZ zwraca świadczeniodawcom koszt rzeczywiście zużytego leku, wobec czego w analizie prowadzonej z perspektywy płatnika tzw. *wastage* nie stanowi kosztu. Jednak przy założeniu, że NFZ pokrywa cały koszt leków zakupionych w celu realizacji programu lekowego ICUR wynosi 280 215 zł/QALY bez RSS (255 438 zł QALY z RSS) dla opakowania 50 mg i 332 226 zł/QALY bez RSS (302 821 zł/QALY z RSS) dla opakowania 100 mg.

5.4. Komentarz Agencji

W przedstawionej analizie ekonomicznej wnioskodawcy wybór techniki analitycznej – analiza kosztów-żyteczności – jest uzasadniony, ze względu na wykazanie w AKL wyższej skuteczności wnioskowanej technologii medycznej względem komparatora. Z przeprowadzonych oszacowań wynika, iż stosowanie preparatu Synagis finansowanego w ramach programu lekowego wiąże się z wyższymi kosztami i większymi efektami zdrowotnymi z perspektywy NFZ w porównaniu do komparatora, przy czym ICUR znacznie przekracza ustawową wartość progu opłacalności (ponad półtorakrotnie). Oszacowania w analizie wnioskodawcy wskazują, że zastosowanie u dzieci paliwizumabu wpływa na poprawę jakości życia i pozwala na uzyskanie dodatkowo [] roku życia w pełnym zdrowiu (wynik inkrementalny w jednostkach QALY) dla porównania z brakiem profilaktyki dla całej populacji ujętej w projekcie programu lekowego. Sposób przeprowadzenia AE przez wnioskodawcę nie umożliwia w prosty sposób przedstawienia wyników jedynie dla populacji stanowiącej rozszerzenie obecnie obowiązującego programu lekowego, tj. pacjentów w wieku poniżej 6 miesięcy, urodzonych między 28 tygodniem (28 tyg. 1 dzień) a 32 tygodniem (32 tyg. 0 dni) ciąży. Wiarygodność przedstawionych powyżej wyników jest ograniczona, przede wszystkim ze względu na niepewność oszacowań wartości wejściowych parametrów uwzględnionych w modelu oraz jego strukturę (rozdz. 5.3.2. niniejszej AWA).

Zaprezentowany przez wnioskodawcę model ekonomiczny budzi liczne wątpliwości analityków Agencji. Model podzielono na trzy fazy, zakładając że „populację docelową analizy stanowią dzieci poniżej 1. roku życia urodzone ≤28. tyg. ciąży lub z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz dzieci poniżej 6. miesiąca życia urodzone między 29. a 32. tygodniem ciąży” (AE wnioskodawcy str. 58). Jednak na rysunku przedstawiającym pierwszą fazę modelu populację stanowią „dzieci poniżej 1. roku życia urodzone ≤32wGA lub dzieci z BPD” (rys. 1, str. 18 AE wnioskodawcy), co jest sprzeczne z podstawowym założeniem modelu a także niezgodne ze złożonym projektem programu lekowego. Niejasna jest także charakterystyka populacji w ramieniu komparatora, gdyż wnioskodawca zakłada że „profilaktyką objęte zostaną wszystkie dzieci urodzone przed sezonem zakażeń wirusem RS i spełniające kryteria włączenia do programu lekowego” (AE wnioskodawcy str. 58), natomiast dzieci urodzone w trakcie trwania sezonu są włączane do profilaktyki po spełnieniu kryteriów (AE wnioskodawcy str. 42). Niejasne jest zatem, czy w ramieniu komparatora znajdują się dzieci niespełniające kryteriów włączenia do programu (np. starsze lub urodzone po 32 tygodniu ciąży), czy też populacja docelowa wbrew założeniom modelu. Nie odniesiono się także do zapisów projektu programu lekowego, które zakładają kwalifikowanie do programu pacjentów przed ukończeniem 1 roku życia w momencie immunizacji w przypadku dzieci urodzonych do 28 tygodnia ciąży lub z BPD oraz pacjentów przed ukończeniem 6 miesiąca życia w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń RSV – taki podział sprawia, że dzieci urodzone między 29 a 32 tygodniem ciąży mogą być włączane do programu i rozpoczynać immunizację nawet po ukończeniu 6 mies. życia, co nie zostało uwzględnione w modelu ekonomicznym.

Największą niepewnością obarczone są parametry dotyczące częstości hospitalizacji pacjentów z powodu zakażenia RSV oraz ryzyko zgonu dzieci hospitalizowanych, a także użyteczności stanów zdrowia przyjętych w modelu i związanych z nimi okres obniżonej użyteczności.

Największy wpływ na wartość ICUR ma ryzyko zgonu (śmiertelność) dzieci hospitalizowanych (rozdz. 5.2.3. niniejszej AWA), który został oszacowany w oparciu o 22 badania (rozdz. 3.7. AE wnioskodawcy). Po zapoznaniu się z treścią badań włączonych przez wnioskodawcę uznano, że przyjęta w modelu wartość 5,26% nie została obliczona właściwie. Do modelu wnioskodawcy implementowano wartość otrzymaną w wyniku obliczeń własnych analityków Agencji, wykonanych w oparciu o te same publikacje źródłowe (śmiertelność równa 1,47%). W wariancie tym ICUR wzrósł o 138,5%.

W analizie wnioskodawcy w analogiczny sposób oszacowano odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu RSV, przy czym nie wykorzystano wszystkich badań włączonych do AKL wnioskodawcy (np. *Chi 2014, Prais 2016*), a także nie wskazano kryteriów ich wyboru. Na podstawie danych przekazanych przez NFZ obliczono, że odsetek wynosi 2,85%. Przyjęcie w modelu takiej wartości odsetka pacjentów hospitalizowanych z powodu RSV powoduje spadek ICUR o ok. 25%. W AW wnioskodawcy testowano wartość 0% dla śmiertelności pacjentów hospitalizowanych z RSV – na tej podstawie postanowiono przetestować wartość zerową również dla odsetka pacjentów hospitalizowanych z powodu RSV, jednak przedłożony przez wnioskodawcę model uniemożliwia takie działanie (po wprowadzeniu do modelu wartości 0,01% ICUR przekroczył 38 mln zł/QALY).

Liczne wątpliwości analityków Agencji budzą także wartości użyteczności przyjęte w modelu na podstawie badania *Greenough 2004*. Stanom w kolejnych fazach modelu przypisano użyteczność innych stanów, badanych przy wykorzystaniu kwestionariusza HUI2 – pacjentom niehospitalizowanym z powodu zakażenia RSV przypisano wartość pacjentów hospitalizowanych w przyczyn innych niż zakażenie wirusem RS. Dużą niepewnością obciążony jest także okres obniżonej użyteczności związanej z hospitalizacją na skutek zakażenia RS, który w analizie podstawowej wnioskodawcy wynosi 5 lat. Należy przy tym zaznaczyć, że długość tego okresu jest różna w różnych analizach ekonomicznych paliwizumabu, (jak wskazuje sam

wnioskodawca, AE Aneks A3). Również w modelu będącym przedmiotem ostatniej oceny paliwizumabu w AOTMiT (AWA Synagis nr OT.4351.36.2016) okres obniżonej użyteczności trwa 16 lat.

W opinii analityków Agencji do ograniczeń analizy należy także brak uwzględnienia w AW innej długości horyzontu czasowego, przy założeniu, że hospitalizacja z powodu zakażenia RSV powoduje obniżenie użyteczności tylko w pewnym okresie, po którym pacjentom przypisuje się wartości użyteczności jak w populacji generalnej, przy równoczesnym braku dowodów naukowych na występowanie długoterminowych powikłań spowodowanych zakażeniem wirusem RS (AE wnioskodawcy str. 40). Z tego względu postanowiono sprawdzić wartość ICUR w scenariuszu, w którym horyzont czasowy równy jest okresowi obniżonej użyteczności. W przypadku 5-letniego horyzontu czasowego ICUR przekracza 650 000 zł/QALY.

Należy także zwrócić uwagę na uwzględnienie przez wnioskodawcę niezużytej części opakowania paliwizumabu. W obecnym porządku prawnym NFZ zwraca świadczeniodawcom koszt rzeczywiście zużytego leku, wobec czego w analizie prowadzonej z perspektywy płatnika tzw. *wastage* nie stanowi kosztu. Jednak przy założeniu, że NFZ pokrywa cały koszt leków zakupionych w celu realizacji programu lekowego ICUR wynosi 280 215 zł/QALY bez RSS (255 438 zł QALY z RSS) dla opakowania 50 mg i 332 226 zł/QALY bez RSS (302 821 zł/QALY z RSS) dla opakowania 100 mg.

Analiza probabilistyczna jest zbieżna z analizą podstawową, gdyż wskazuje na wyższą skuteczność paliwizumabu w porównaniu do braku profilaktyki, przy czym paliwizumab jest technologią kosztowo-efektywną (ICUR poniżej progu opłacalności) z prawdopodobieństwem ok. 18,7%.

Jak przedstawiono w niniejszej AWA wartość ICUR zależy od szeregu czynników, których wartości trudno oszacować, w związku z czym wyniki CUA przedłożonej przez wnioskodawcę obarczone są dużą niepewnością.

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 według wnioskodawcy

Celem analizy wnioskodawcy było określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych paliwizumabu (lek Synagis) stosowanego w ramach proponowanego programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1)”.

Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego – NFZ.

Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w 3-letnim horyzoncie czasowym.

Populacja

Dzieci:

- poniżej 1. roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji i spełniające następujące kryteria:
 - wiek ciążowy ≤ 28 tygodni lub
 - dysplazja oskrzelowo-płucna
- poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu występowania zakażeń RSV i spełniające następujące kryteria:
 - wiek ciążowy 29-32 tygodni.

Kluczowe założenia

W analizie porównano ze sobą scenariusz istniejący ze scenariuszem nowym. Wyniki analiz przedstawiono w wariancie uwzględniającym RSS oraz bez uwzględnienia RSS.

Scenariusz istniejący zakłada brak refundacji paliwizumabu w ramach zaproponowanego programu lekowego, a jedynie w ramach aktualnie obowiązującego PL.

Scenariusz nowy zakłada refundację paliwizumabu w ramach nowego programu lekowego uwzględniającego szerszą populację docelową.

Analiza wrażliwości

W celu oceny wpływu niepewności oszacowań danych wejściowych na wyniki analizy, wnioskodawca przeprowadził jednokierunkową analizę wrażliwości, w ramach której testowano zmienność następujących parametrów:

- wariant A: masa ciała przy wypisie ze szpitala
- wariant B: średnia liczba dawek
- wariant C: zmniejszenie liczby dawek wśród dzieci hospitalizowanych z powodu RSV
- wariant D: prawdopodobieństwo hospitalizacji z powodu RSV i liczba dni pobytu na OAiT
- wariant E: uwzględnienie niezużytej części opakowania.

6.1.2. Dane wejściowe do modelu

Populacja

Populację docelową podzielono na 4 subpopulacje:

- dzieci poniżej 1. roku życia z BPD,
- wcześniaki bez BPD poniżej 1. roku życia urodzone przed 28 tyg. 0 dni,
- wcześniaki bez BPD poniżej 1. roku życia urodzone między 28 tyg. 1 dzień a 28 tyg. 6 dni,
- wcześniaki bez BPD poniżej 6. miesiąca życia urodzone między 29 tyg. a 32 tyg. ciąży.

Ostatnia ze wskazanych powyżej subpopulacji stanowi rozszerzenie obecnie obowiązującego programu lekowego. Populacja wcześniaków bez BPD poniżej 1. roku życia urodzonych między 28 tyg. 1 dzień a 28 tyg. 6 dni również powinna kwalifikować się do zaproponowanego PL, jednak przedstawione w nim zapisy wykluczają taką opcję (szczegóły przedstawiono w rozdz. 8). Wnioskodawca oszacował liczbę dzieci poniżej 1. roku życia uwzględniając historyczne dane GUS (lata 1995-2015) dopasowując do nich regresję liniową, na podstawie której oszacowano liczebność populacji w latach 2016-2020. Oszacowania liczebności dla poszczególnych subpopulacji oparto na danych GUS oraz danych z publikacji *Rutkowska 2003* (raport badania PREMATURITAS dotyczący częstości występowania BPD), przy czym uwzględniono także śmiertelność wśród noworodków oraz prawdopodobieństwa dożycia do otrzymania 1. dawki paliwizumabu. Szczegółowe dane przedstawia tabela poniżej.

Tabela 32. Liczebność populacji docelowej

Sezon	Populacja				Razem
	BPD	wGA ≤ 28 tyg. (0 dni)	28 tyg. (1 dzień) ≤ wGA ≤ 28 tyg. (6 dni)	29 tyg. ≤ wGA ≤ 32 tyg.	
2017/2018	1453	223	235	2962	4873
2018/2019	1448	223	234	2952	4857
2019/2020	1444	222	233	2942	4841

BPD – dysplazja oskrzelowo-płucna (ang. Bronchopulmonary Dysplasia); wGA – wiek ciążowy (ang. Week Gestational Age)

Rozpowszechnienie paliwizumabu

Synagis jest obecnie finansowany w ramach obowiązującego programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P 27.1)”, w związku z czym wnioskodawca na podstawie danych NFZ za lata 2013-2016 przedstawił liczbę dzieci objętych programem oraz oszacował liczbę dzieci, które mogłyby stosować paliwizumab. Biorąc pod uwagę powyższe przeprowadzono kalkulację rozpowszechnienia paliwizumabu w populacji docelowej aktualnego PL, a następnie dopasowano model regresji logarytmicznej w celu oszacowania rozpowszechnienia wnioskowanej technologii medycznej w kolejnych sezonach, tj. 2017-2020. Dla populacji nowej przyjęto rozpowszechnienie leku takie jak dla populacji aktualnego PL w latach 2013-2016.

Tabela 33. Rozpowszechnienie paliwizumabu w populacji docelowej (źródło: AWB wnioskodawcy, rozdz. 2.8)

	2013/2014	2014/2015	2015/2016	2016/2017*	2017/2018*	2018/2019*	2019/2020*
Liczba dzieci, które mogłyby zostać objęte programem	1 641	1 666	1 651	-	-	-	-
Liczba dzieci objętych programem (dane NFZ)	1 013	1 164	1 166	-	-	-	-
Rozpowszechnienie paliwizumabu w populacji docelowej aktualnego PL	<u>62%</u>	<u>70%</u>	<u>71%</u>	74%	76%	78%	79%

	2013/2014	2014/2015	2015/2016	2016/2017*	2017/2018*	2018/2019*	2019/2020*
Rozpowszechnienie paliwizumabu w populacji nowej	-	-	-	-	62%	70%	71%

* Dane oszacowane na podstawie modelu regresji logarytmicznej

Zużycie zasobów

Wnioskodawca przyjął, iż dzieci hospitalizowane otrzymują mniej dawek paliwizumabu niż pacjenci niehospitalizowani, co wynika z danych z badania IMPact RSV (główne badanie włączone do AKL), w którym odsetek dzieci, które przyjęły mniej niż 5 dawek jest o 16 punktów procentowych większy dla dzieci hospitalizowanych.

Tabela 34. Liczba osób w zależności od wystąpienia hospitalizacji i liczby podań na podstawie badania IMPact RSV (źródło: AWB wnioskodawcy, str. 30)

Liczba podań paliwizumabu	Hospitalizacja	Brak hospitalizacji
Ogółem	48	954
Dokładnie 5	37	888
Mniej niż 5	11	66
Udział osób, które otrzymały mniej niż 5 podań	22,92%	6,92%

Również na podstawie badania IMPact RSV założono, że czas hospitalizacji nie przekroczy jednego miesiąca, w związku z czym hospitalizowani pacjenci otrzymają o 1 lub o 2 dawki paliwizumabu mniej. Za pomocą średniej ważonej liczbą osób oszacowano, że pacjenci z hospitalizacją otrzymają średnio o 1,38 dawki mniej. Zgodnie z powyższym wnioskodawca założył, że liczba o jaką pomniejszona jest suma dawek paliwizumabu dla dzieci hospitalizowanych wynosi 0,22, co stanowi iloczyn odsetka 16% oraz liczby dawek 1,38.

Dawkowanie leku Synagis zależne jest od masy ciała pacjentów. Oszacowania dotyczące masy ciała niemowląt oparto na holenderskiej publikacji *Bocca-Tjeertes 2012*, w której poddano analizie dane z siatek centylogowych dzieci przedwcześnie urodzonych (między 25. a 41. tygodniem ciąży). W wariancie podstawowym AWB założono średnią masę ciała przy wypisie ze szpitala na poziomie 1,9 kg, natomiast w analizie wrażliwości testowano masę ciała wynoszącą 1,8 kg.

Tabela 35. Średnia liczba dawek i średnia masa ciała noworodków przy podaniu dawki w każdej subpopulacji analizy (źródło: AWB wnioskodawcy, str. 31)

Wariant analizy	Parametr	BPD	wGA ≤ 28 (0 dni)	28 (1 dzień) ≤ wGA ≤ 28 (6 dni)	29 ≤ wGA ≤ 32
Podstawowy	Liczba dawek	4,68	4,63	4,73	4,70
	Masa ciała [kg]	5,74	4,99	5,20	5,05

BPD – dysplazja oskrzelowo-płucna (ang. Bronchopulmonary Dysplasia); wGA – wiek ciążowy (ang. Week Gestational Age)

Z powyższej tabeli wynika, że średnia masa ciała dzieci wchodzących do PL urodzonych we wcześniejszym wieku ciążowym (28 tyg. 1-6 dni) jest wyższa od średniej masy ciała dzieci urodzonych w późniejszym wieku ciążowym (29-32 tyg.). Wynika to z faktu, że pierwsza grupa pacjentów, mimo niższej masy urodzeniowej, może być zakwalifikowana do PL do ukończenia 1 r.ż., czyli będzie mieć większą masę ciała niż dzieci w wieku do 6 m-ca życia (subpopulacja 29-32 tyg.).

Koszty

W AWB wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt leku, koszt podania leku, koszt leczenia powikłań wymagających hospitalizacji. Nie uwzględniono natomiast kosztów kwalifikacji do terapii paliwizumabem, gdyż zgodnie z informacjami przekazanymi przez wnioskodawcę, nie ma konieczności przeprowadzania dodatkowych procedur medycznych związanych z kwalifikacją do programu lekowego.

Koszt leku

Cena hurtowa leku Synagis została obliczona na podstawie ceny zbytu netto proponowanej przez producenta, firmę AbbVie Polska Sp. z o.o.

Tabela 36. Koszt leku Synagis

Opakowanie [mg]	CZN [zł]	UCZ [zł]	CH [zł]	Maksymalna CH [zł]	Cena dla NFZ z RSS [zł]*
100					
50					

CZN – cena zbytu netto; UCZ – urzędowa cena zbytu; CH – cena hurtowa; NFZ – Narodowy Fundusz Zdrowia; RSS – instrument dzielenia ryzyka (ang. Risk Sharing Scheme)

Koszt podania leku

Lek podawany jest domięśniowo w postaci zastrzyku jeden raz w miesiącu. Wnioskodawca wyznaczył koszt podania leku na podstawie wyceny świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”, zgodnie z Zarządzeniem Prezesa NFZ nr 93/2016/DGL.

Tabela 37. Koszt podania leku

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu	Wartość
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52,00 zł	104,00 zł

Koszt leczenia powikłań związanych z hospitalizacją

Wnioskodawca przedstawił koszty leczenia powikłań związanych z hospitalizacją w podziale na dwie kategorie: dla pacjentów wymagających hospitalizacji na Oddziale Anestezjologii i Intensywnej Terapii (OAIIT) oraz dla hospitalizowanych na oddziale ogólnym. Dla drugiej grupy założono finansowanie w ramach grupy JGP P04 – Choroby dolnych dróg oddechowych, gdzie koszty wyznaczono na podstawie Zarządzenia Prezesa NFZ nr 71/2016/DSOZ. Zaznaczono, że limit finansowania w powyższej grupie wynosi 17 dni, a zgodnie z wynikami badania IMPact-RSV średnia liczba dni hospitalizacji jest mniejsza, w związku z czym założono brak dopłaty płatnika publicznego ponad ryczałt. Dla pacjentów wymagających hospitalizacji na OAIIT, oprócz kosztów finansowania w ramach JGP P04, wycena świadczenia zależna jest od wyniku w skali TISS-28 (ang. Therapeutic Intervention Scoring System), która jest systemem punktacji interwencji terapeutycznych. Wnioskodawca założył, że pacjenci osiągną wynik na poziomie 16 punktów w skali TISS-28, tj. wartości dla której wycena jednego dnia pobytu na OAIIT jest najniższa. W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe informacje.

Tabela 38. Koszty hospitalizacji pacjentów

Kod produktu	Nazwa grupy/świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu	Wartość	Liczba dni pobytu
Pacjenci niewymagający hospitalizacji na OAIIT					
5.51.01.0014004	JGP P04 – Choroby dolnych dróg oddechowych	60	52,00 zł	3 120 zł	17*
Pacjenci wymagający hospitalizacji na OAIIT					
5.51.01.0014004	JGP P04 – Choroby dolnych dróg oddechowych	60	52,00 zł	3 120 zł	17*
5.53.01.0004016	Leczenie w OAIIT dla dzieci – ocena wg skali TISS-28 dla dzieci – 16 pkt	13,85	52,00 zł	720,20 zł	nd**

* Liczba dni finansowania w ramach grupy JGP P04

** Koszt świadczenia wyceniany jest za każdy dzień pobytu, nie zaś na ryczałt (tak jak w przypadku JGP)

Komentarz Agencji:

Zarządzenia Prezesa NFZ które posłużyły do oszacowania kosztów hospitalizacji zostały zmienione przed złożeniem przez wnioskodawcę uzupełnień analiz (w dn. 29.09.2017). Zarządzenie nr 71/2016/DSOZ zmieniono Zarządzeniem nr 73/2017/DSOZ z dn. 22 sierpnia 2017 roku, gdzie dokonano wyższej wyceny

procedury dot. leczenia w OAiT. Analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne uwzględniając aktualny koszt procedury zmieniony wspomnianym Zarządzeniem Prezesa NFZ, przedstawiony w poniższej tabeli, jednak odstąpiono od ich przedstawiania w AWA ze względu na marginalny wpływ na wyniki końcowe.

Tabela 39. Koszt hospitalizacji pacjentów w OAiT

Kod produktu	Nazwa grupy/świadczenia	Wartość	Liczba dni pobytu
5.53.01.0004016	Leczenie w OAiT dla dzieci – ocena wg skali TISS-28 dla dzieci – 16 pkt	749,01 zł	nd**

** Koszt świadczenia wyceniany jest za każdy dzień pobytu, nie zaś na ryczałt (tak jak w przypadku JGP)

6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

W poniższej tabeli przedstawiono wyniki oszacowań AWB wnioskodawcy dotyczące liczebności populacji.

Tabela 40. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok	III rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku	4873	4857	4841
Pacjenci, u których wnioskowana technologia jest obecnie stosowana	1 275	1 296	1 314
Pacjenci stosujący wnioskowaną technologię w scenariuszu nowym	3 247	3 521	3 557

W wariantcie analizy bez uwzględnienia zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Synagis (paliwizumab) w ramach nowego PL uwzględniającego szerszą populację niż obecny PL, spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. 34,1 mln zł, 38,5 mln zł i 38,8 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

W wariantcie analizy z uwzględnieniem zaproponowanego instrumentu RSS, podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Synagis (paliwizumab) w ramach nowego PL uwzględniającego szerszą populację niż obecny PL, spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego o ok. [redacted], [redacted] i [redacted] w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

We wszystkich wariantach AWB wnioskodawcy największą składową wydatków inkrementalnych stanowią koszty refundacji preparatu Synagis (ok. 98% kosztów inkrementalnych to koszty samego leku). Szczegółowe wartości przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 41. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Perspektywa NFZ (bez RSS) [mln zł]			Perspektywa NFZ (z RSS) [mln zł]		
	I rok	II rok	III rok	I rok	II rok	III rok
Scenariusz istniejący						
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Scenariusz nowy						
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty inkrementalne						
Koszty wnioskowanego leku	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty pozostałe	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
Koszty sumaryczne	34,1	38,5	38,8	[redacted]	[redacted]	[redacted]

6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 42. 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	–
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	–
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?	TAK/?	Oszacowania dotyczące aktualnej sprzedaży wnioskowanego leku (w AWB uwzględniono sezon 2016/2017) mogą być nieznacznie niedoszacowane, gdyż zgodnie z danymi DGL (dane za okres październik-grudzień 2016 oraz styczeń-kwiecień 2017) kwota refundacji leku Synagis wyniosła ok. 23,5 mln zł, podczas gdy wnioskodawca aktualne wydatki płatnika publicznego (tj. w sezonie 2016/2017) na finansowanie leku Synagis przedstawił na poziomie 21,8 mln zł. Porównanie liczebności populacji z danymi otrzymanymi z NFZ jest obciążone dużą niepewnością, gdyż oszacowania wnioskodawcy zostały przedstawione w podziale na sezony (tj. 2017/2018; 2018/2019; 2019/2020) zgodnie z sezonami zakażeń RSV i cyklem szczepień. Natomiast dane uzyskane z NFZ dotyczące liczby pacjentów biorących udział w PL są przedstawione w podziale na lata kalendarzowe. Przyjęta przez wnioskodawcę liczebność populacji w scenariuszu istniejącym jest prawie dwukrotnie niższa (ok. 2500 pacjentów wg danych NFZ vs ok. 1300 pacjentów wg wnioskodawcy). Wynika to jednak z faktu, iż szacując populację w danym roku kalendarzowym, pacjenci którzy zostali włączeni do programu lekowego na przełomie lat będą zawierać się zarówno w populacji z końca roku jak i z początku kolejnego, w związku z czym liczba pacjentów będzie podwojona. NFZ udostępnił Agencji również dane za pierwsze półrocze 2017 roku, czyli obejmujące pacjentów szczepionych od stycznia do kwietnia 2017 (4 miesiące szczepień z 7-miesięcznego sezonu szczepień trwającego od października 2016 do kwietnia 2017), z których wynika, że ok. 1400 pacjentów było leczonych w programie w tym czasie. Sugeruje to, że w sezonie 2016/2017 ponad 1400 dzieci było szczepionych, co oznacza niedoszacowanie populacji przez wnioskodawcę, choć w mniejszym stopniu niż by mogły wskazywać dane NFZ przedstawione w ujęciu rocznym.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	Założenia wnioskodawcy są niespójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży, tzn. roczna wielkość dostaw może być niewystarczająca biorąc pod uwagę przeprowadzone w AWB oszacowania wnioskodawcy (patrz rozdz. 6.3.1).
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Rozdz. 3.1.2.3
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Rozdz. 3.1.2.3

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkową analizę wrażliwości. Wyniki zostały opisane w rozdz. 6.3.2.

„?” w tabeli oznacza, że nie jest możliwe jednoznaczne rozstrzygnięcie (argumenty za „TAK” i „NIE” równoważą się a bo brak danych umożliwiających weryfikację;

6.3.1. Ocena modelu wnioskodawcy

Ograniczenia AWB według wnioskodawcy:

- „Przyjęto, że struktura zgonów w ciągu pierwszego roku życia wcześniaków i dzieci z BPD w zależności od ich wieku jest taka sama, jak dla populacji dzieci urodzonych w Polsce w 2014 r. W rzeczywistości śmiertelność okołoporodowa jest większa w przypadku wcześniaków (...);”
- „W związku z brakiem informacji o urodzeniach wcześniaków oraz dzieci z BPD w kolejnych miesiącach roku, przyjęto jednostajny rozkład urodzeń w ciągu roku.”;
- „Przyjęto, że wcześniak zostaje wypisany ze szpitala, gdy osiągnie masę ciała co najmniej 1,9 kg.”;

Komentarz Agencji:

Dane przekazane Agencji przez NFZ wskazują, że średnia masa pacjentów w momencie kwalifikacji do programu wyniosła 1030,7 g.

- „Dane dotyczące częstotliwości występowania BPD pochodzą z badania PREMATURITAS, które zostało przeprowadzone w latach 1998-1999. Postęp w neonatologii, m.in. stosowanie mniej inwazyjnych metod wentylacji, może przyczynić się do zmniejszenia częstotliwości występowania BPD wśród noworodków, więc można przypuszczać, iż w rzeczywistości populacja dzieci z BPD jest mniejsza niż oszacowana w analizie.”;
- „W niniejszej analizie skorzystano z założeń analizy CUA dotyczących średniej liczby dawek, średniej masy ciała dziecka w momencie podania leku, częstości hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV i liczby dni pobytu na OAIIT. Zatem wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej przekładają się na analizę wpływu na budżet.”.

Dodatkowe ograniczenia AWB według analityków Agencji:

- Porównanie liczebności populacji z danymi otrzymanymi z NFZ jest obarczone dużą niepewnością, gdyż oszacowania wnioskodawcy zostały przedstawione w podziale na sezony (tj. 2017/2018; 2018/2019; 2019/2020) zgodnie z sezonami zakażeń RSV i cyklem szczepień. Z kolei dane uzyskane od NFZ dotyczące liczby pacjentów biorących udział w PL są przedstawione w podziale na lata kalendarzowe. Powyższy sposób kalkulacji utrudnia porównanie obliczeń wnioskodawcy z danymi otrzymanymi od NFZ, które przedstawiają dane w podziale rocznym, gdyż pacjenci którzy zostali włączeni do programu lekowego na przełomie lat będą zawierać się zarówno w populacji z końca roku jak i z początku kolejnego, w związku z czym liczba pacjentów będzie podwojona. Jak wcześniej wskazano (rozdz. 6.3) NFZ udostępnił Agencji również dane za pierwsze półrocze 2017 roku, z których wynika, że ok. 1400 pacjentów było leczonych w programie. Zgodnie z harmonogramem szczepień, w pierwszych czterech miesiącach danego roku (styczeń-kwiecień) paliwizumab podawany jest dzieciom, które rozpoczęły profilaktykę pod koniec roku poprzedzającego (październik-grudzień) oraz dzieci, które przed końcem sezonu mogą otrzymać 3 dawki. A więc pierwsze półrocze będzie obejmować pacjentów, którzy rozpoczęli sezon szczepień pod koniec poprzedniego roku kalendarzowego oraz pacjentów nowych. Można więc przyjąć, że dane za pierwsze półrocze 2017 r. będą najbardziej zbliżone do liczebności populacji w danym sezonie. Należy zwrócić uwagę, iż w dalszym ciągu liczebność pacjentów oszacowana przez wnioskodawcę w scenariuszu istniejącym (ok. 1300 pacjentów) jest niższa od wartości wynikającej z danych NFZ. Poniżej znajduje się schemat szczepień przedstawiony w AWB wnioskodawcy (rozdz. 2.5, str. 20).

Rysunek 4. Kwalifikacja do programu lekowego B.40 (źródło: AWB wnioskodawcy, str. 20)



- W scenariuszu nowym wnioskodawca założył liczebność populacji wynoszącą ok. 4800 pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Zgodnie z opiniami ekspertów otrzymanymi przez Agencję, trzech wskazało na liczebność wynoszącą ok. 2000-3000 osób, natomiast dwóch ok. 6000 osób. Wobec powyższych danych można założyć, że wartość przyjęta przez wnioskodawcę jest stosunkowo prawdopodobna w rzeczywistej praktyce, jednak biorąc pod uwagę rozbieżności w opiniach ekspertów, wiąże się z niepewnością.
- Z wniosku refundacyjnego wynika, iż określona przez wnioskodawcę roczna wielkość dostaw może być niewystraszająca, biorąc pod uwagę oszacowania przeprowadzone w AWB, szczególnie w pierwszym roku refundacji. Dla leku Synagis 50 mg oszacowano zużycie od 6600 do 7200 opakowań w kolejnych latach, natomiast we wniosku refundacyjnym 4600-7200. Dla leku Synagis 100 mg w AWB oszacowano zużycie na poziomie od 8700 do 9600 opakowań, zaś we wniosku jest to 6000-9500.
- Jak wspomniano wcześniej w AE niniejszej AWA, z danych przekazanych przez NFZ wynika, że średnia liczba dawek podawana w praktyce klinicznej jest niższa niż zakładana w modelu (w 2016 roku: 2,20 w grupie pacjentów z wiekiem ciążowym ≤ 28 tyg. i 2,21 w grupie pacjentów z dysplazją oskrzelowo-płucną). Z powyższego wynika, że nie wszyscy pacjenci otrzymują zalecaną liczbę szczepionek wynoszącą od 3 do 5, a więc przyjęty przez wnioskodawcę *compliance* na poziomie 100% może nie odzwierciedlać praktyki klinicznej. Należy jednak zwrócić uwagę, iż powyższe założenie jest podejściem konserwatywnym i powodującym wzrost kosztów inkrementalnych.

6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W poniższej tabeli przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika, w przypadku zmian poszczególnych parametrów z uwzględnieniem / bez uwzględnienia RSS.

Tabela 43. Wyniki analizy wrażliwości

Wariant	Całkowite wydatki inkrementalne [mln zł]					
	2017/2018		2018/2019		2019/2020	
	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS	z RSS	bez RSS
Analiza podstawowa		34,12		38,49		38,79
Wariant A1: masa ciała przy wypisie: \geq 1,8 kg		34,08		38,44		38,74
Wariant B1: średnia liczba dawek: 4,93		35,79		40,37		40,69
Wariant C1: zmniejszenie liczby dawek wśród dzieci hospitalizowanych: NIE		34,15		38,52		38,83
Wariant D1: <u>Odsetek hospitalizacji</u> <ul style="list-style-type: none"> • paliwizumab 1,95% • brak profilaktyki 6,88% <u>Średnia liczba dni na OAiT</u> <ul style="list-style-type: none"> • paliwizumab 1,20 • brak profilaktyki 1,20 		34,05		38,41		38,72
Wariant D2: <u>Odsetek hospitalizacji</u> <ul style="list-style-type: none"> • paliwizumab 4,79% • brak profilaktyki 10,60% <u>Średnia liczba dni na OAiT</u> <ul style="list-style-type: none"> • paliwizumab 2,78 • brak profilaktyki 1,20 		34,04		38,40		38,71
Wariant D3: <u>Odsetek hospitalizacji</u> <ul style="list-style-type: none"> • paliwizumab 1,95% • brak profilaktyki 4,24% <u>Średnia liczba dni na OAiT</u> <ul style="list-style-type: none"> • paliwizumab 1,20 • brak profilaktyki 0,52 		34,30		38,69		39,00
Wariant E1: nieużyta część opakowania: zaokrąglenie w górę względem opakowania 100 mg (<i>wastage</i> 37%)		53,49		60,34		60,82
Wariant E2: nieużyta część opakowania: zaokrąglenie w górę względem opakowania 50 mg (<i>wastage</i> 25%)		45,11		50,88		51,29

Największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych ma wariant E1 uwzględniający koszty nieużytej części opakowania (zaokrąglenie w górę względem opakowania 100 mg) – wzrost wydatków inkrementalnych o ok. 57% w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Pozostałe warianty powodujące wzrost kosztów różnią się od wariantu podstawowego o maksymalnie 5%. Największy spadek wydatków inkrementalnych powoduje uwzględnienie wariantu D2, w którym spadają one o 0,2%. Zgodnie z powyższym, warianty E1 oraz E2 uwzględniające koszty nieużytych części opakowań mają największy wpływ na wyniki, jednak niewykorzystane części substancji czynnych nie podlegają rozliczeniu i nie stanowią kosztu dla płatnika, a dla świadczeniodawcy. Wnioskodawca przedstawił powyższe warianty dodatkowo, w ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych.

6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała, że wartości poszczególnych parametrów mogą przyjmować wartości odmienne od tych przyjętych przez wnioskodawcę, m.in. wspomniane wcześniej koszty hospitalizacji czy też mniejsza średnia liczba podań leku. Analitycy przeprowadzili obliczenia własne testując wybrane parametry w modelu przedstawionym przez wnioskodawcę, jednak miały one marginalny wpływ na wyniki, w związku z czym odstąpiono od przedstawienia ich w niniejszej AWB. Wynika to przede wszystkim z faktu, iż zdecydowaną większość udziałów w kosztach całkowitych ma koszt samego leku, tj. paliwizumabu, więc zmiana pozostałych parametrów nie ma znacznego wpływu na wyniki końcowe.

6.4. Komentarz Agencji

AWB przedłożona przez wnioskodawcę wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Synagis dojdzie do wzrostu wydatków płatnika publicznego o ok. 34,1 mln zł, 38,5 mln zł i 38,8 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego w wariantcie bez RSS oraz o ok. [redacted] i [redacted] w wariantcie uwzględniającym RSS. W analizie wrażliwości największy wpływ na wyniki ma przyjęcie scenariusza, w którym uwzględniono koszty niezużytej części opakowania (zaokrąglenie w górę względem opakowania 100 mg) – wzrost wydatków inkrementalnych o ok. 57% w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Należy jednak podkreślić, że niewykorzystane części opakowania stanowią koszt dla świadczeniodawcy, nie zaś dla płatnika, a wariant ten został przedstawiony przez wnioskodawcę dodatkowo, w ramach uzupełnień analiz względem wymagań minimalnych. Pozostałe warianty powodujące wzrost kosztów różnią się od wariantu podstawowego o maksymalnie 5%, a więc nie mają istotnego wpływu na wnioski końcowe.

Do ograniczeń analizy należy między innymi niepewność oszacowań liczebności populacji, wynikająca głównie ze sposobu wycień opartych na sezonach, nie zaś na latach kalendarzowych. Utrudnione jest zatem porównanie z danymi otrzymanymi przez NFZ (dane w ujęciu rocznym będą powodowały podwójne naliczanie pacjentów). Względem aktualnie obowiązującego programu lekowego populacja docelowa w zaproponowanym PL jest szersza i zwiększa liczebność obecnie leczonej w programie populacji ponad trzykrotnie. Dodatkowo opinie przekazane przez ekspertów są nieco rozbieżne, jednak stosunkowo zbliżone do wartości przyjętej w AWB wnioskodawcy. Również określenie rocznej wielkości dostaw w wniosku refundacyjnym może być niewystarczające biorąc pod uwagę oszacowania w AWB wnioskodawcy, w szczególności dla pierwszego roku refundacji. Należy zwrócić także uwagę, że niektóre parametry dla danych wejściowych użytych w modelu mogą przyjmować odmienne wartości od tych przyjętych przez wnioskodawcę, jednak po przeprowadzeniu obliczeń przez analityków Agencji odstąpiono od ich przedstawienia ze względu na marginalny wpływ na wydatki płatnika publicznego.

7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że głównym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z finansowaniem pemroblizumabu w ramach programu lekowego stanowić będzie obniżenie limitu finansowania spowodowane wprowadzeniem do refundacji odpowiedników generycznych, po wygaśnięciu ochrony patentowej leku oryginalnego w następującej grupie limitowej:

- 1082.0 Trastuzumabum (część B wykazu leków refundowanych).

Oszacowania AR wykonano w horyzoncie czasowym zgodnym z horyzontem, przyjętym w przedłożonej AWB (3 lata). Poniżej zamieszczono sumaryczny wynik przeprowadzonej przez wnioskodawcę analizy racjonalizacyjnej w zakresie możliwych do uzyskania oszczędności.

Tabela 44. Oszczędności związane z wprowadzeniem pierwszych odpowiedników do analizowanych grup limitowych

Substancja	Nazwa	Dawka	Kod EAN	Wartość roczna
Trastuzumabum	Herceptin	150 mg	5909990855919	42 798 884 PLN
Trastuzumabum	Herceptin	600 mg	5902768001037	0,00 PLN*
Oszczędności				42 798 884 PLN

* opakowanie Herceptin 600 mg jest refundowane od 1 lipca 2016, zatem nie zidentyfikowano danych o liczbie zrefundowanych opakowań ani kwocie refundacji

W wyniku obniżenia limitu finansowania w przedstawionej powyżej grupie limitowej spowodowanego wprowadzeniem do refundacji odpowiedników po wygaśnięciu ochrony patentowej leku oryginalnego, oszacowano łączne oszczędności dla NFZ w wysokości: 42,8 mln zł.

Tabela 45. Podsumowanie analizy racjonalizacyjnej

Kategoria	2017/2018	2018/2019	2019/2020
Razem wyniki inkrementalne BIA (z RSS)			
Oszczędności związane z wprowadzeniem pierwszego odpowiednika	-42 798 884 PLN	-42 798 884 PLN	-42 798 884 PLN
Razem			

Jak wynika z przeprowadzonej analizy racjonalizacyjnej wnioskodawcy, dodatkowe wydatki płatnika publicznego związane z refundacją preparatu Synagis mogą zostać pokryte w całości z ww. oszczędności. Oszacowany wynik inkrementalny to ok. [] w sezonie 2017/2018, ok. [] w sezonie 2018/2019 roku oraz ok. [] w sezonie 2019/2020.

Przedstawione w analizie wnioskodawcy powyższe rozwiązania dotyczące refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, które spowodują uwolnienie środków publicznych w wielkości odpowiadającej co najmniej wzrostowi kosztów ponoszonych przez podmiot zobowiązany do finansowania świadczeń ze środków publicznych, w związku z rozpoczęciem finansowania ze środków publicznych leku Synagis finansowanego w ramach programu lekowego, w opinii analityków Agencji wydają się mało prawdopodobne do wprowadzenia. Opisane przez wnioskodawcę założenia obejmują wprowadzenie do refundacji odpowiedników generycznych/biopodobnych po wygaśnięciu ochrony patentowej leku oryginalnego. Brak jest jednak rzeczywistych podstaw, by sądzić, że owe odpowiedniki zostaną w wprowadzone na rynek w najbliższym czasie. Termin wygaśnięcia ochrony patentowej dla wymienionego w AR preparatu upłynął już w 2014 roku.

8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 46. Najważniejsze różnice w zapisach programów lekowych – obowiązującego programu i projektu nowego programu

Projekt programu	Obowiązujący program	Uwagi
Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy którzy: a) w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli pierwszego roku życia* i spełniają następujące kryteria:		Zmiana zapisu, tj. usunięcie fragmentu „0 dni” sugeruje, że autorzy projektu programu lekowego w tym punkcie zamierzali rozszerzyć populację o dzieci z wiekiem ciążowym 28 tyg. 1 dzień do 28 tyg. 6 dni. Jednakże nie pozwala na to przywołany kod ICD-10: P07.2, który obejmuje wiek ciążowy krótszy niż 28 tygodni („mniej niż 196 pełnych dni”). Zgodnie z kodem P07.2 nieścisłość występuje także w zapisie aktualnego programu lekowego, w którym słownie podano wiek ciążowy ≤ 28 tygodni, podczas gdy kod P07.2 oznacza < 28 tygodni.
i. wiek ciążowy ≤ 28 tygodni (ICD-10 P07.2)	wiek ciążowy ≤ 28 tygodni, 0 dni (ICD-10 P07.2)	
a) w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS nie ukończyli szóstego miesiąca życia i spełniają kryterium: i. wiek ciążowy 29-32 tygodni (ICD-10 P07.3).	-	Rozszerzenie populacji w tym punkcie o dzieci z wiekiem ciążowym 29-32 tygodni (ICD-10 P07.3) w zestawieniu z zapisami przedstawionymi wyżej może skutkować wykluczeniem z programu dzieci z wiekiem ciążowym 28 tyg. 1 dzień do 28 tyg. 6 dni. Ponadto występują różnice w sposobie określenia wieku dzieci – w populacji, o którą program miałby być rozszerzony „w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS” (co jest zgodne z zapisami ChPL Synagis), w populacji już objętej programem „w momencie rozpoczęcia immunizacji”. W nowej populacji wiek dzieci (poniżej 6 miesięcy) jest zgodny z zapisami ChPL, w populacji już objętej programem – jest wyższy.

* należy zwrócić uwagę, że w populacji już objętej programem lekowym wiek dzieci (poniżej 12 miesięcy) jest wyższy niż wskazują zapisy ChPL Synagis („poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV”)

9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji refundacyjnych dotyczących stosowania preparatu Synagis (paliwizumab) we wskazaniu profilaktyka zakażeń wirusem RS, 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>

Wykorzystano słowa kluczowe: palivizumab, paliwizumab, Synagis. W wyniku przeprowadzanego wyszukiwania nie odnaleziono nowych rekomendacji, które nie byłyby opisane we wcześniejszych raportach Agencji dotyczących wnioskowanej technologii (w różnych wskazaniach). W poniższej tabeli zestawiono cztery najważniejsze rekomendacje refundacyjne uwzględnione w analizach weryfikacyjnych Synagis pochodzących z 2016, 2015 i 2012 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. 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.

Tabela 47. Rekomendacje refundacyjne dla Synagis (paliwizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
OMH 2016 (Kanada)	Profilaktyka ciężkich infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS.	Rekomendacja pozytywna dla dopuszczenia preparatu Synagis do refundacji w we wskazaniu profilaktycznego stosowania w celu zapobiegania ciężkim infekcjom dolnych dróg oddechowych spowodowanych zakażeniem RSV. <u>Uzasadnienie:</u> Brak uzasadnienia. 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.
G-BA 2008 (Niemcy)	Profilaktyka ciężkich, wymagających hospitalizacji infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS u dzieci < 24 m.ż w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń: <ul style="list-style-type: none"> • z istotnymi hemodynamicznie CHD; • z dysplazją oskrzelowo-płucną do 6 miesięcy przed rozpoczęciem sezonu zakażeń, które wymagały podaży tlenu, sterydów, leków rozszerzających oskrzela lub diuretyków. 	Rekomendacja pozytywna dla finansowania preparatu Synagis z funduszy ubezpieczenia zdrowotnego we wskazaniu profilaktycznego stosowania w celu zapobiegania ciężkim infekcjom dolnych dróg oddechowych spowodowanych zakażeniem RSV. <u>Uzasadnienie:</u> 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.

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<p>HAS 2002, 2004, 2007 (Francja)</p>	<p>Profilaktyka ciężkich infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS wymagających hospitalizacji u dzieci:</p> <p>2000:</p> <ul style="list-style-type: none"> • urodzonych w ≤35 tyg. ciąży, w wieku <6 m.ż w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń, • <2 r.ż. i wymagających leczenia ze względu na dysplazję oskrzelowo-płucną przez ostatnie 6 miesięcy. <p>2004:</p> <ul style="list-style-type: none"> • urodzonych w ≤35 tyg. ciąży urodzonych w ≤35 tyg. ciąży, w wieku < 6 m.ż w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń, • <2 r.ż. i wymagających leczenia ze względu na dysplazję oskrzelowo-płucną przez ostatnie 6 miesięcy. • <2 r.ż. z istotnym hemodynamicznie CHD <p>2007:</p> <ul style="list-style-type: none"> • urodzonych w ≤35 tyg ciąży, w wieku w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń, • <2 r.ż. i wymagających leczenia ze względu na dysplazję oskrzelowo-płucną przez ostatnie 6 miesięcy, • <2 r.ż. z istotnym hemodynamicznie CHD 	<p><u>Rekomendacje pozytywne</u></p> <p>2000: Komitet rekomenduje włączenie produktu Synagis na listę leków refundowanych oraz na listę leków zatwierdzonych do użytku w szpitalach i jednostkach opieki zdrowotnej w profilaktyce ciężkich infekcji dolnych dróg oddechowych wirusem RS wymagających hospitalizacji, u dzieci z grupy wysokiego ryzyka chorób wywoływanych przez RSV, u dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> • < 6 m.ż. w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego, urodzonych w ≤35 tygodniu ciąży, z dysplazją oskrzelowo-płucną, • <2 r.ż., urodzonych w ≤35 tyg. ciąży, z dysplazją oskrzelowo-płucną i otrzymujące długotrwałe leczenie od początku sezonu zakażeń. <p>2004: Komitet rekomenduje włączenie produktu Synagis na listę leków refundowanych oraz na listę leków zatwierdzonych do użytku w szpitalach i jednostkach opieki zdrowotnej w populacji dzieci w wieku poniżej 2 r.ż. z istotną hemodynamicznie CHD, zdefiniowaną przez Francuskie Towarzystwo Kardiologiczne.</p> <p>2007: Komitet rekomenduje utrzymanie leku Synagis na liście leków zatwierdzonych do użytku w szpitalach i jednostkach opieki zdrowotnej w populacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci <2. r.ż. z istotną hemodynamicznie CHD zgodnie z definicją Francuskiego Towarzystwa Kardiologicznego, • dzieci <2. r.ż. w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV oraz wiek ciążowy ≤32 tyg. wymagające podaży tlenu >28 dni po urodzeniu ze współistniejącą dysplazją oskrzelowo-płucną wymagającą leczenia w ciągu ostatnich 6 mies, • niemowlęta <6. mies. życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV oraz w wieku ciążowym ≤32 tyg. wymagające podaży tlenu >28 dni po urodzeniu.
<p>PBAC 2005 (Australia)</p>	<p>Profilaktyczne stosowanie paliwizumabu u:</p> <ul style="list-style-type: none"> • dzieci <2 r.ż. z istotną hemodynamicznie CHD; • dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną; • niemowląt w wieku <3 mies. oraz w wieku ciążowym ≤35 tyg. 	<p><u>Rekomendacja negatywna</u></p> <p>Koszt terapii paliwizumabem w stosunku do obserwowanych efektów klinicznych jest zbyt wysoki. Zwrócono również uwagę na fakt, że wyniki badań nad efektami stosowania paliwizumabu mogą być przestarzałe i przez to mniej wiarygodne, biorąc pod uwagę postępy w opiece nad noworodkami. PBAC stwierdza również, że długoterminowy wpływ profilaktyki paliwizumabem na późniejsze powikłania – jakim jest zachorowanie na astmę – jest niepewny, co znacząco zwiększa poziom ryzyka przyjętego w modelu ekonomicznym.</p>

Źródło: AWA Synagis 2016, 2015, 2012.

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 48. 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	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Belgia	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Bulgaria	100%	Brak ograniczeń	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	NIE
Chorwacja	Brak refundacji	Brak refundacji	Brak refundacji	Brak refundacji	Brak refundacji	Brak refundacji
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	100%	Brak ograniczeń	NIE
Czechy	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Dania	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Estonia	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Finlandia	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Francja	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Grecja	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	100%	Brak ograniczeń	NIE
Hiszpania	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Holandia	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Irlandia	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Islandia	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Liechtenstein	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	NIE
Litwa	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Luksemburg	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	NIE
Łotwa	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Malta	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Niemcy	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Norwegia	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Portugalia	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Rumunia	100%	Brak ograniczeń	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	NIE
Słowacja	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Słowenia	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Szwajcaria	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Szwecja	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Węgry	100%	Brak ograniczeń	NIE	Nie dotyczy	Nie dotyczy	NIE
Wielka Brytania	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE
Włochy	100%	Brak ograniczeń	NIE	100%	Brak ograniczeń	NIE

*Pogrubieniem czcionki zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUTOSTAT za 2016 rok (<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en>, dostęp: 27.07.2017). Za kraje o poziomie PKB zbliżonym do Rzeczypospolitej Polskiej Agencja uznaje kraje europejskie o produkcie krajowym brutto przypadającym na jednego mieszkańca (PKB per capita) w granicach +/-15% PKB per capita Polski

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Synagis (paliwizumab) w ampułce 0,5 ml (50 mg) jest finansowany w 26 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Lek w ampułce 1 ml (100 mg) jest finansowany w 25 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Paliwizumab w dawce 0,5 ml jest refundowany w 7 krajach o zbliżonej wartości PKB do Polski, tj. Estonii, Litwie, Łotwie, Portugalii, Rumunii, Słowacji i na Węgrzech.

Natomiast w dawce 1 ml jest finansowany w 5 krajach (za wyjątkiem Rumunii i Węgier). 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 zestawiono w tabeli powyżej.

11. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 31.01.2017 r., znak PLA.4600.628.2016.6.MB (data wpływu do AOTMiT 31.01.2017 r.), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa AOTMiT na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz. U. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Synagis (Paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiolka 1 ml (100 mg/ml), kod EAN: 8054083006109;
- Synagis (Paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiolka 0,5 ml (100 mg/ml), kod EAN: 8054083006093.

Synagis miałby być dostępny w ramach programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1)”. Kryteria kwalifikacji do programu obejmują świadczeniobiorców, którzy w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli pierwszego roku życia w wieku ciążowym ≤ 28 tygodni (ICD-10 P07.2) lub z dysplazją oskrzelowo-płucną (ICD-10 P27.1) oraz świadczeniobiorców, którzy w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS nie ukończyli szóstego miesiąca życia w wieku ciążowym 29 - 32 tygodnie (ICD-10 P07.3). W praktyce oznacza to rozszerzenie populacji docelowej pacjentów kwalifikujących się do zastosowania profilaktyki z wykorzystaniem paliwizumabu, w porównaniu do aktualnie finansowanego PL.

Problem zdrowotny

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. Śmiertelność niemowląt z powodu zakażenia RSV wynosi 2-3%, ale u dzieci z grup ryzyka może być większa.

Alternatywne technologie medyczne

W analizie klinicznej wnioskodawca jako technologię alternatywną dla preparatu Synagis uwzględnił placebo/ brak profilaktyki, ze względu na brak obecności na rynku innych preparatów zapobiegających zarażeniu wirusem RS. Jest to podejście zgodne z polskimi i zagranicznymi wytycznymi postępowania terapeutycznego oraz opiniami ekspertów klinicznych.

Skuteczność kliniczna i praktyczna

W AKL wnioskodawcy przedstawiono dwa główne badania randomizowane (*IMpact-RSV i Tavsus 2014*) oraz 25 badań obserwacyjnych, w celu oceny skuteczności i bezpieczeństwa leku paliwizumabu, stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej syncytialnym wirusem oddechowym (RSV) w populacji:

a) dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji i spełniające następujące kryteria:

- o wiek ciążowy ≤ 28 . tyg. lub
- o dysplazja oskrzelowo-płucna.

b) dzieci poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS i spełniające następujące kryterium:

- o wiek ciążowy 29-32. tyg.

Należy zwrócić uwagę, że w kontekście aktualnie refundowanego programu lekowego, najistotniejsze jest omówienie wyników skuteczności klinicznej w populacji dzieci bez BPD urodzonych od 28 tyg. 1 dzień do 32 tyg. ciąży. Jednocześnie przedstawione przez wnioskodawcę wyniki nie potwierdzają jednoznacznie korzyści z zastosowania paliwizumabu ww. populacji docelowej, o którą miałby zostać rozszerzony aktualny PL (tj. dzieci w wieku ciążowym od 28 tyg. 1 dzień do 32 tyg.).

W badaniach oceniających skuteczność i bezpieczeństwo paliwizumabu w porównaniu z placebo (*IMpact-RSV*) i brakiem profilaktyki (*Tavsus 2014*) w zapobieganiu zakażeniom wirusem RS u dzieci przedwcześnie urodzonych wykazano m.in.:

- stosowanie paliwizumabu zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu zakażenia RSV o 55% w stosunku do placebo (RR = 0,45 [0,31; 0,66]; $p < 0,001$),
- stosowanie paliwizumabu zmniejsza częstość hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii w porównaniu do grupy placebo (1% vs 3%),
- nie odnotowano znamiennej różnicy pomiędzy grupami w zakresie ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia RSV z koniecznością wentylacji mechanicznej,
- łączna liczba dni hospitalizacji w przeliczeniu na 100 pacjentów, w grupie paliwizumabu była niższa niż w grupie placebo (36,4 vs 62,6 dni),
- statystycznie istotne zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia RSV występowało w podgrupie dzieci urodzonych <32. tyg. ciąży, zatem w populacji która objęta byłaby programem lekowym po jego rozszerzeniu, przy czym wartość NNT dla zaobserwowanej różnicy w odsetku dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia RSV (1,8% vs 6,6%) była bardzo wysoka i wynosiła 21 [11; 1324].

Należy podkreślić, że przytoczone wyżej wyniki dotyczą szerszej populacji, niż populacja o którą aktualnie obowiązujący program miałby być rozszerzony. Na ich podstawie nie można jednoznacznie wnioskować o skuteczności pawilizumabu u dzieci w wieku ciążowym od 28 tyg. 1 dzień do 32 tyg.

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza skuteczności praktycznej paliwizumabu w populacji dzieci urodzonych do 32. tyg. ciąży (z/bez BPD) również wykazała redukcję ryzyka występowania zakażeń RSV wymagających hospitalizacji w grupach stosujących profilaktykę pawilizumabem, w porównaniu do grup, gdzie jej nie zastosowano. Można zatem przyjąć, że w praktyce klinicznej korzyści z zastosowania paliwizumabu są zbliżone do korzyści uzyskanych w badaniach eksperymentalnych (wysoka wiarygodność zewnętrzna badania *IMpact-RSV*).

Analiza kliniczna wnioskodawcy dotyczy całej populacji, która objęta byłaby programem lekowym po jego rozszerzeniu, tym samym znaczna część wyników odnosi się do populacji, która już uwzględniona w obecnie finansowanym PL. Skuteczność we właściwej populacji docelowej (tj. dzieci w wieku ciążowym od 28 tyg. 1 dzień do 32 tyg.) nie została jednoznacznie potwierdzona. Analiza w podgrupach ze względu na wiek ciążowy wskazuje, że w części podgrup mieszczących się w populacji, o którą program lekowy miałby być rozszerzony, różnice między paliwizumabem a placebo nie osiągnęły istotności statystycznej, co również utrudnia wnioskowanie z analizy.

W badaniach włączonych do AKL głównym punktem końcowym była częstość hospitalizacji z powodu RSV, w analizie skuteczności klinicznej brak natomiast wyników dotyczących istotnych klinicznie punktów końcowych takich jak jakość życia oraz przeżycie całkowite pacjentów (liczbę zgonów raportowano jedynie w analizie bezpieczeństwa).

Analiza bezpieczeństwa

W badaniu *IMpact-RSV* zareportowano łącznie 9 zgonów, w tym 4 w grupie paliwizumabu (0,4%) oraz 5 w grupie placebo (1%). W badaniu *Tavsu 2014* natomiast nie odnotowano wystąpienia zgonów wśród chorych włączonych do badania. W badaniu *IMpact-RSV* spośród wszystkich występujących działań niepożądanych 10% uznano za związane z leczeniem. W większości z ocenianych AE nie odnotowano różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, aczkolwiek stosowanie paliwizumabu wiązało się ze znamienne wyższym ryzykiem wystąpienia kataru (RR = 1,23 [1,02; 1,48]) oraz łagodnego lub umiarkowanego wzrostu poziomu AIAT (RR = 2,25 [1,05; 4,79]).

W zakresie oceny bezpieczeństwa paliwizumabu w postaci liofilizowanej oraz płynnej w analizie wnioskodawcy uwzględniono jedno randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie fazy IV (*Makari 2014*). Badanie przeprowadzono wśród dzieci w wieku ≤ 6 mies. urodzonych do 35. tyg. ciąży (85% dzieci włączonych do badania) oraz dzieci w wieku ≤ 24 mies. z CLD (15% dzieci włączonych do badania). Wykazano, że ryzyko wystąpienia ciężkich zdarzeń niepożądanych w grupach stosujących paliwizumab w postaci liofilizowanej oraz płynnej było porównywalne i wyniosło odpowiednio 5,9% i 8,5% (RR = 0,70 [0,34; 1,41]). W badaniu zareportowano wystąpienie jednego zgonu z powodu asfiksji (stan niedoboru tlenu) w grupie stosującej liofilizowany paliwizumab. Autorzy publikacji uznali, że nie był on związany z podaniem badanej interwencji. Odnotowano, że najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane ($\geq 1\%$ w jednej z badanych grup) to: infekcje wirusowe, niewydolność oddechowa, zapalenie oskrzeli oraz zapalenie żołądka i jelit. Nie było istotnych statystycznie różnic między grupami.

Zgodnie z ChPL Synagis: do bardzo często ($\geq 1/10$) występujących działań niepożądanych należą: gorączka i wysypka. Z kolei często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$) występujące działania niepożądane to: bezdech oraz odczyn w

miejscu podania. Ponadto podkreśla się, że najcięższe działania niepożądane, występujące podczas stosowania paliwizumabu to anafilaksja i inne ostre reakcje nadwrażliwości (w niektórych przypadkach zgłaszano zgony - działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu o *nieznanej* częstości).

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

Oszacowany przez wnioskodawcę ICUR dla porównania paliwizumab vs brak profilaktyki wyniósł 211 795 zł/QALY w wariancie bez RSS i 193 153 zł/QALY w wariancie z RSS. W obu wariantach ICUR znajduje się powyżej progu opłacalności. 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 1 272,26 zł za opakowanie 50 mg, zarówno z, jak i bez RSS. Oszacowana wartość 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 przede wszystkim oszacowań wartości wejściowych parametrów uwzględnionych w modelu oraz jego struktury. Największą niepewnością obarczone są parametry dotyczące częstości hospitalizacji pacjentów z powodu zakażenia RSV oraz ryzyko zgonu dzieci hospitalizowanych, a także użyteczności stanów zdrowia przyjętych w modelu i związane z nimi okresy obniżonej użyteczności.

Zdaniem analityków Agencji przyjęta w modelu wartość śmiertelności (5,26%), nie została obliczona właściwie. Do modelu wnioskodawcy implementowano wartość otrzymaną w wyniku obliczeń własnych analityków Agencji, wykonanych w oparciu o te same publikacje źródłowe (śmiertelność równa 1,47%). W wariancie tym ICUR wzrósł o ok. 135,5% i wyniósł ponad 450 tys. zł/QALY (z RSS).

Liczne wątpliwości analityków Agencji budzą także wartości użyteczności przyjęte w modelu na podstawie badania *Greenough 2004*. Stanom w kolejnych fazach modelu przypisano użyteczność innych stanów, badanych przy wykorzystaniu kwestionariusza HUI2 – pacjentom niehospitalizowanym z powodu zakażenia RSV przypisano wartość pacjentów hospitalizowanych w przyczyn innych niż zakażenie wirusem RS.

W opinii analityków Agencji do ograniczeń analizy należy także brak uwzględnienia w AW innej długości horyzontu czasowego, przy założeniu, że hospitalizacja z powodu zakażenia RSV powoduje obniżenie użyteczności tylko w pewnym okresie, po którym pacjentom przypisuje się wartości użyteczności jak w populacji generalnej, przy równoczesnym braku dowodów naukowych na występowanie długoterminowych powikłań spowodowanych zakażeniem wirusem RS (AE wnioskodawcy str. 40). Z tego względu postanowiono sprawdzić wartość ICUR w scenariuszu, w którym horyzont czasowy równy jest okresowi obniżonej użyteczności. W przypadku 5-letniego horyzontu czasowego ICUR przekracza 590 000 zł/QALY (z RSS).

Podsumowując, należy stwierdzić, że wartość ICUR zależy od szeregu czynników, których wartości trudno oszacować, w związku z czym wyniki CUA przedłożonej przez wnioskodawcę obarczone są dużą niepewnością.

Wpływ na budżet płatnika publicznego

AWB przedłożona przez wnioskodawcę wykazała, iż w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji refundacyjnej dla leku Synagis dojdzie do wzrostu wydatków płatnika publicznego o ok. 34,1 mln zł, 38,5 mln zł i 38,8 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego w wariancie bez RSS oraz o ok. [redacted], [redacted] i [redacted] w wariancie uwzględniającym RSS. W analizie wrażliwości największy wpływ na wyniki ma przyjęcie scenariusza, w którym uwzględniono koszty niezużytej części opakowania (zaokrąglenie w górę względem opakowania 100 mg) – wzrost wydatków inkrementalnych o ok. 57% w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Do ograniczeń analizy należy między innymi niepewność oszacowań liczebności populacji, wynikająca głównie ze sposobu wyliczeń opartych na sezonach, nie zaś na latach kalendarzowych. Względem aktualnie obowiązującego programu lekowego populacja docelowa w zaproponowanym PL jest szersza i zwiększa liczebność obecnie leczonej w programie populacji ponad trzykrotnie. Dodatkowo opinie przekazane przez ekspertów są nieco rozbieżne, jednak stosunkowo zbliżone do wartości przyjętej w AWB wnioskodawcy. Również określenie rocznej wielkości dostaw w wniosku refundacyjnym może być niewystarczające biorąc pod uwagę oszacowania w AWB wnioskodawcy.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Zapisu programu lekowego są tak skonstruowane, że rozszerzeniu programu może mieć pewną lukę - nieuwzględnione w programie będą dzieci z wiekiem ciążowym 28 tyg. 1 dzień do 28 tyg. 6 dni. - ze względu na przywołane w programie kody ICD-10.

Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej

W AWA uwzględniono 4 rekomendacje finansowe. W pozytywnych (Niemcy, Kanada, Francja) zwraca się głównie uwagę na brak alternatywnych technologii lekowych oraz zmniejszenie przez paliwizumab częstości hospitalizacji w porównaniu z placebo. 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.

Uwagi dodatkowe

Nd.

12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Ostatecznie zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji spełniały wszystkie wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

Tabela 49. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>Informacje zawarte w analizach nie są aktualne na dzień złożenia wniosku w zakresie skuteczności i bezpieczeństwa technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych (§ 2. ust. 1 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> W analizie klinicznej nie uwzględniono danych odnoszących się do efektywności praktycznej pochodzących z rejestrów pacjentów, przedstawionych m.in. w publikacjach:</p> <ul style="list-style-type: none"> a. Mitchell, Ian, et al. "CARESS: the Canadian registry of palivizumab." <i>The Pediatric infectious disease journal</i> 30.8 (2011): 651-655; b. Frogel, Michael, et al. "Improved outcomes with home-based administration of palivizumab: results from the 2000–2004 palivizumab outcomes registry." <i>The Pediatric infectious disease journal</i> 27.10 (2008): 870-873.; c. Parnes, C., et al. "Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry." <i>Pediatric pulmonology</i> 35.6 (2003): 484-489.; d. Simon, A., H. Nowak, and R. Sterz. "Use of palivizumab in Germany: data from 2002–2007." <i>Klinische Pädiatrie</i> 223.05 (2011): 292-298.; e. Pinquier, D., et al. "Palivizumab immunoprophylaxis: use in clinical practice, safety and beneficial effects in France." <i>Archives de pediatrie: organe officiel de la Societe francaise de pediatrie</i> 16.11 (2009): 1443-1452. <p>Niezasadne jest odrzucenie danych pochodzących z rejestrów ze względu na metodykę jako badań jednoramiennych. Dane te odnoszą się do efektywności praktycznej wnioskowanej technologii, a ich uwzględnienie jest wymagane w aktualnych wytycznych HTA.</p> <p>Ponadto w analizie bezpieczeństwa nie uwzględniono publikacji: Chen, Jinghan Jenny, et al. "Serious adverse events in the Canadian registry of children receiving palivizumab (CARESS) for respiratory syncytial virus prevention." <i>PloS one</i> 10.8 (2015): e0134711.</p>	TAK	Analizę kliniczną uzupełniono o wyniki opisowej analizy efektywności rzeczywistej.
<p>Analiza wrażliwości w analizie ekonomicznej (AE) nie zawiera określenia zakresów zmienności wykorzystanych do uzyskania oszacowań, o których mowa w ust.2 pkt.5, oraz oszacowań, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, uzyskanych przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności, o których mowa w pkt 1, zamiast wartości użytych w analizie podstawowej (§ 5 ust. 9 pkt 2 i 3 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> zgodnie z informacją zawartą w ChPL (rozdział 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania 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,</p>	TAK	<p>- W uzupełnieniu wyjaśniono, iż utracona dawka leku z otwartego opakowania nie stanowi kosztu dla płatnika. Wobec tego nie ma konieczności uwzględnienia jej w analizie z perspektywy NFZ. Jednocześnie przedstawiono wariant analizy wrażliwości zakładający zużycie całkowitej liczby opakowań.</p> <p>- Średnią masę ciała uwzględniono w analizie wrażliwości.</p>

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
<p>niewykorzystany lek we fiolce nie nadaje się do ponownego użycia. Do obliczeń w analizie wnioskodawcy wykorzystano cenę za miligram preparatu, nie uwzględniając liczby zużytych opakowań, które zgodnie z ChPL są przeznaczone do jednorazowego pobrania. Dodatkowo w jednokierunkowej analizie wrażliwości nie uwzględniono parametru jakim jest średnia masa ciała (parametr ten uwzględniono jedynie w probabilistycznej analizie wrażliwości, natomiast w jednokierunkowej analizie wrażliwości testowano jedynie zmianę początkowej masy ciała).</p>		
<p>Analiza ekonomiczna nie została przeprowadzona w dwóch wariantach, w tym z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (§ 5. ust. 10 pkt 1 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> w analizie ekonomicznej nie wskazano dla jakiej perspektywy przeprowadzono analizę wrażliwości, podkreślono ponadto że wyniki przedstawiono oddzielnie z perspektywy NFZ oraz z łącznej perspektywy NFZ i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. W rzeczywistości w analizie znajdują się wyniki dla jednego wariantu bez wskazania perspektywy oszacowań.</p>	TAK	Ustalono, że wyniki z obu perspektyw są tożsame.
<p>Analiza wpływu na budżet nie zawiera minimalnego i maksymalnego wariantu oszacowania, o którym mowa w pkt 6 (§ 6 ust. 1 pkt 7 Rozporządzenia). <u>Wyjaśnienie:</u> zgodnie z informacją zawartą w ChPL (rozdział 6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania 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, niewykorzystany lek we fiolce nie nadaje się do ponownego użycia. Do obliczeń w analizie wnioskodawcy wykorzystano cenę za miligram preparatu, nie uwzględniając liczby zużytych opakowań, które zgodnie z ChPL są przeznaczone do jednorazowego pobrania.</p>	TAK	W uzupełnieniu wyjaśniono, iż utracona dawka leku z otwartego opakowania nie stanowi kosztu dla płatnika. Wobec tego nie ma konieczności uwzględniania jej w analizie z perspektywy NFZ. Jednocześnie przedstawiono wariant analizy wrażliwości zakładający zużycie całkowitej liczby opakowań.

13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

Poniżej przedstawiono wykaz niezgodności ocenianych analiz względem Wytycznych HTA AOTMiT 2016 r.

Informacje wstępne:

- nie podano informacji o konfliktach interesów autorów rekomendacji klinicznych opisanych w analizie problemu decyzyjnego.

Analiza problemu decyzyjnego:

- nie powiązано istotnych wskazań i interwencji z kodami i ICD-10 (szczegóły rozdz. 8 AWA).

Analiza kliniczna:

- Populacja w badaniach klinicznych nie odpowiada populacji docelowej z wniosku.

Analiza ekonomiczna:

- Część badań wykorzystanych w modelu do szacowania parametrów z zakresu skuteczności paliwizumabu nie została uwzględniona w AKL;
- W ramach analizy wrażliwości nie testowano zmiany długości przyjętego horyzontu czasowego;
- Brak informacji o zastosowaniu korekty połowy cyklu.

Analiza wpływu na budżet:

- Nie przedstawiono wyników analizy dla różnych cen wnioskowanego leku, m.in. zalecane jest przedstawienie wyników dla różnych propozycji cenowych ocenianego leku, np. dla ceny progowej określonej w analizie ekonomicznej.

14. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Borecka 2016** Borecka R, Lauterbach R, Helwich E. (2016) Czynniki związane z przestrzeganiem zaleceń (compliance) profilaktyki zakażeń RS (RSV) przy użyciu PLV - dane z Polski. *Developmental Period Medicine* XX(3):181–190.
- CARESS** Paes B, Mitchell I, Li A, Lanctôt KL, CARESS Investigators. (2012) A comparative study of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in premature infants within the Canadian Registry of Palivizumab (CARESS). *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 31(10):2703–2711
- Chang 2010** Chang SG, Park MS, Yu JE. (2010) Outcomes of Palivizumab Prophylaxis for Respiratory Syncytial Virus Infection in Preterm Children with Bronchopulmonary Dysplasia at a Single Hospital in Korea from 2005 to 2009. *Journal of Korean Medical Science* 25(2):251–256.
- Chi 2014** Chi H, Hsu C-H, Chang J-H, Chiu N-C, Hung H-Y, Kao H-A, Weng L-C, Huang F-Y, Chiu Y-Y, Chang L-Y, Huang L-M. (2014) A novel six consecutive monthly doses of palivizumab prophylaxis protocol for the prevention of respiratory syncytial virus infection in high-risk preterm infants in Taiwan. *PLoS ONE* 9(6):e100981.
- Faldella 2010** Faldella G, Alessandrini R, Aquilano G, Vandini S, Lanari M, Silvestri M, Pistorio A, Rossi GA. (2010) Hospitalization for lower respiratory tract disease in preterm infants: effects of prophylaxis with palivizumab. *J Chemother* 22(1):30–35.
- Fanos 2009** Fanos V, Scarcella A, Puddu M, Gallini F, Tuminelli F, Bragetti P, Gallina MR, Quartulli L, Benincori N, Citro G, Via LD, Barera G, Di Luzio Papparatti U, Merolla R, Romano GV, i in. (2009) Respiratory disorders and hospitalization rates during the second RSV season in preterm infants who received palivizumab prophylaxis during their first RSV season. *J Chemother* 21(3):302–310
- Farber 2016** Farber HJ, Buckwold FJ, Lachman B, Simpson JS, Buck E, Arun M, Valadez AM, Ruiz T, Alonzo J, Henry A, Cos-Okpalla N, Nguyen K, Brendel W, Small J, Glomb WB. (2016) Observed Effectiveness of Palivizumab for 29-36-Week Gestation Infants. *Pediatrics* 138(2):.
- FDA 1998** (1998) FDA. Palivizumab - annotated clinical review of biological license application. BLA number: 97-1359. Dostęp: <http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm113384.pdf>.
- Grimaldi 2004** Grimaldi M, Gouyon B, Michaut F, Huet F, Gouyon J-B, Burgundy Perinatal Network. (2004) Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis: epidemiologic variations associated with the initiation of palivizumab in severely premature infants with bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 23(12):1081–1085.
- Grimaldi 2007** Grimaldi M, Gouyon B, Sagot P, Quantin C, Huet F, Gouyon J-B, Burgundy Perinatal Network. (2007) Palivizumab efficacy in preterm infants with gestational age < or = 30 weeks without bronchopulmonary dysplasia. *Pediatr. Pulmonol.* 42(3):189–192.
- Han 2015** Han YM, Seo HJ, Choi SH, Jung YJ, Ahn SY, Yoo HS, Sung SI, Shim JW, Lee YK, Ko SY, Shin SM, Hwang JH, Lee JH, Choi BM, Kim ES, i in. (2015) Effect of Prophylactic Palivizumab on Admission Due to Respiratory Syncytial Virus Infection in Former Very Low Birth Weight Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. *J. Korean Med. Sci.* 30(7):924–931.
- Henckel 2004** Henckel E, Luthander J, Berggren E, Kapadia H, Naver L, Norman M, Bennet R, Er ksson M. (2004) Palivizumab prophylaxis and hospitalization for respiratory syncytial virus disease in the Stockholm infant population, 1999 through 2002. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 23(1):27–31.
- Hervas 2012** Hervas D, Reina J, Yañez A, Valle JM, Figuerola J, Hervás JA. (2012) Epidemiology of hospitalization for acute bronchiolitis in children: differences between RSV and non-RSV bronchiolitis. *European Journal of Clinical Microbiology & Infectious Diseases* 31(8):1975–1981.
- IMpact RSV** Notario G, Vo P, Gooch K. (2014) Respiratory syncytial virus-related hospitalization in premature infants without bronchopulmonary dysplasia: subgroup efficacy analysis of the IMpact-RS V trial by gestational age group. *Pediatric Health, Medicine and Therapeutics* 5:43–48.
- Klimek 2009** Klimek M, Kwinta P, Kruczek P, Pietrzyk JJ. (2009) [Respiratory syncytial virus prophylaxis among preterm infants--four seasons' experience]. *Prz. Lek.* 66(1–2):34–38.
- Korbal 2003** Korbal P, Mkołajczak A, Szymański W. (2003) [Effectiveness of passive immunisation against respiratory syncytium virus in a group of premature infants with birth weight below 1000 grams]. *Ginekol. Pol.* 74(10):1154–1159.
- Krilov 2014** Krilov LR, Masaquel AS, Weiner LB, Smith DM, Wade SW, Mahadevia PJ. (2014) Partial palivizumab prophylaxis and increased risk of hospitalization due to respiratory syncytial virus in a Medicaid population: a retrospective cohort analysis. *BMC Pediatr* 14:261.
- Lacaze-Masmonteil 2002** Lacaze-Masmonteil T, Rozé J-C, Fauroux B, French Pediatricians' Group of Sunagis Patients' Name-Based Programs. (2002) Incidence of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in high-risk children: follow-up of a national cohort of infants treated with Palivizumab as RSV prophylaxis. *Pediatr. Pulmonol.* 34(3):181–188.

- Lacaze–Masmonteil 2003** Lacaze-Masmonteil T, Seidenberg J, Mitchell I, Cossey V, Cihar M, Csader M, Baarsma R, Valido M, Pollack PF, Groothuis JR, Second Season Safety Study Group. (2003) Evaluation of the safety of palivizumab in the second season of exposure in young children at risk for severe respiratory syncytial virus infection. *Drug Saf* 26(4):283–291.
- Lacaze–Masmonteil 2004** Lacaze-Masmonteil T, Truffert P, Pinquier D, Daoud P, Goldfarb G, Vicaut E, Fauroux B. (2004) Lower respiratory tract illness and RSV prophylaxis in very premature infants. *Arch. Dis. Child.* 89(6):562–567.
- Navér 2004** Navér L, Eriksson M, Ewald U, Linde A, Lindroth M, Schollin J. (2004) Appropriate prophylaxis with restrictive palivizumab regimen in preterm children in Sweden. *Acta Paediatr.* 93(11):1470–1473.
- Oh 2002** Oh PI, Lanctôt KL, Yoon A, Lee DSC, Paes BA, Simmons BS, Parison D, Manzi P, Composs Investigators. (2002) Palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus in Canada: utilization and outcomes. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 21(6):512–518.
- Oncel 2012** Oncel MY, Mutlu B, Kavurt S, Baş AY, Demirel N, Akyol M, Erdeve O, Dilmen U. (2012) Respiratory syncytial virus prophylaxis in preterm infants: a cost-effectiveness study from Turkey. *Turk. J. Pediatr.* 54(4):344–351.
- Oncel 2013** Oncel MY, Arayici S, Simsek GK, Calisici E, Erdeve O, Uras N, Oguz SS, Dilmen U. (2013) Risk Factors for Hospitalization due to Lower Respiratory Tract Infection in Preterm Infants on Palivizumab Prophylaxis. *Iran J Pediatr* 23(6):693–700.
- Paes 2013** Paes B, Mitchell I, Li A, Harimoto T, Lanctôt KL. (2013) Respiratory-related hospitalizations following prophylaxis in the Canadian registry for palivizumab (2005-2012) compared to other international registries. *Clin. Dev. Immunol.* 2013:917068.
- Palivizumab Outcomes Registry** Frogel M, Nerwen C, Cohen A, VanVeldhuisen P, Harrington M, Boron M, Palivizumab Outcomes Registry Group. (2008) Prevention of hospitalization due to respiratory syncytial virus: results from the Palivizumab Outcomes Registry. *J Perinatol* 28(7):511–517.
- Palivizumab Study Group** Parnes C, Guillermin J, Habersang R, Nicholes P, Chawla V, Kelly T, Fishbein J, McRae P, Goessler M, Gatti A, Calcagno JA, Eki C, Harris KA, Joyave J, McFarland K, i in. (2003) Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease in 2000-2001: results from The Palivizumab Outcomes Registry. *Pediatr. Pulmonol.* 35(6):484–489.
- Pedraz 2003** Pedraz C, Carbonell-Estrany X, Figueras-Aloy J, Quero J, IRIS Study Group. (2003) Effect of palivizumab prophylaxis in decreasing respiratory syncytial virus hospitalizations in premature infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 22(9):823–827.
- Prais 2016** Prais D, Kaplan E, Klinger G, Mussaffi H, Mei-Zahav M, Bar-Yishay E, Stafler P, Steuer G, Sirota L, Blau H. (2016) Short- and Long-term Pulmonary Outcome of Palivizumab in Children Born Extremely Prematurely. *Chest* 149(3):801–808.
- Resch 2006** Resch B, Gusenleitner W, Müller WD, Haas J. (2006) Observational study of respiratory syncytial virus-associated hospitalizations and use of palivizumab in premature infants aged 29-32 weeks. *Eur. J. Clin. Microbiol. Infect. Dis.* 25(2):120–122.
- Romero 2003** Romero JR. (2003) Palivizumab prophylaxis of respiratory syncytial virus disease from 1998 to 2002: results from four years of palivizumab usage. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 22(2 Suppl):S46-54.
- Rutkowska 2011** Rutkowska M, Helwich E, Borecka R, Gadzinowski J, Polak K, Czyżewska M, Kościeszka A, Kornacka M, Klimek M. (2011) Częstość zakażeń układu oddechowego u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną otrzymujących profilaktycznie paliwizumab. *Pediatr Pol* 86(4):317–325.
- Singleton 2003** Singleton R, Dooley L, Bruden D, Raelson S, Butler JC. (2003) Impact of palivizumab prophylaxis on respiratory syncytial virus hospitalizations in high risk Alaska Native infants. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 22(6):540–545.
- Tavsu 2014** Tavsu I, Gursoy T, Dirman S, Erbil N, Ovali F. (2014) Palivizumab prophylaxis: does it have any influence on the growth and development of the infants? *Am J Perinatol* 31(8):667–672.
- Turti 2012** Turti TV, Baibarina EN, Degtiareva EA, Keshishyan ES, Lobzin YV, Namazova-Baranova LS, Prodeus AP, Gudkov KM, Schulz GA, Notario GF. (2012) A prospective, open-label, non-comparative study of palivizumab prophylaxis in children at high risk of serious respiratory syncytial virus disease in the Russian Federation. *BMC Res Notes* 5:484.
- Winchester 2002** Winchester L, García L, García I, Concepción CB. (2002) Prevention of respiratory syncytial virus infection among Puerto Rican infants. *P R Health Sci J* 21(3):191–193.

Rekomendacje kliniczne i finansowe

- AAP 2014** RSV Policy Statement —Updated Guidance for Palivizumab Prophylaxis Among Infants and Young Children at Increased Risk of Hospitalization for Respiratory Syncytial Virus Infection. *Pediatrics* 2014;134(2):415–420
- CC 2016** Pignotti MS, Carmela Leo M, Pugi A et al. Consensus conference on the appropriateness of palivizumab prophylaxis in respiratory syncytial virus disease. *Pediatr Pulmonol.* 2016 Oct;51(10):1088-1096.
- CPS 2015** Robinson JL, Le Saux N; Canadian Paediatric Society, Infectious Diseases and Immunization Committee. Preventing hospitalizations for respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Child Health* 2015;20(6):321-33. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4578474/>

G-BA 2008 Rekomendacja finansowa G-BA w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis), 28.11. 2008 Dostęp: <https://www.g-ba.de/>

HAS 2002 Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis), 6 listopad 2002; Dostęp: <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; Dostęp: <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; Dostęp: http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/synagis_ct_5014.pdf.

INS 2015 Bollani L, Baraldi E, Chirico G et al. and on behalf of the Italian Society of Neonatology. Revised recommendations concerning palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus (RSV). Ital J Pediatr. 2015; 41: 97.

NPA 2018 Goldstein M et al. National Perinatal Association 2018 Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention Clinical Practice Guideline: An Evidence-Based Interdisciplinary Collaboration. Neonatology Today. 2017 (12)10: 1-14. <http://www.neonatologytoday.net/newsletters/nt-oct17.pdf>

OMH 2016 Rekomendacja OMH w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis), 2016 Dostęp: 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. Dostęp: <http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2005-03/2005-03-pbac-outcomes-subsequent.pdf>.

PHAC 2015 Public Health Agency of Canada. Canadian Immunization Guide. Part 5 - Passive Immunization. 2015. <https://www.canada.ca/en/public-health/services/canadian-immunization-guide.html>

Prescrire 2004 Palivizumab: moderate reduction in hospitalisation rate. Prescrire International 2004; 13 (74): 213-216 <http://english.prescrire.org/en/B125E5CBD3E475E5ED43630477539EE7/Download.aspx>

PTN 2017 Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Wydanie II (2017) zaktualizowane i uzupełnione.

Pozostałe publikacje

AWA Synagis 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) http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/205/AWA/205_AWA_OT_4351_36_2016_SYNAGIS_palivizumab_30_12_BIP.pdf (data dostępu: 31.10.2017)

Bocca-Tjeertes 2012 Bocca-Tjeertes IFA, van Buuren S, Bos AF, i in. Growth of preterm and full-term children aged 0-4 years: integrating median growth and variability in growth charts. The Journal of Pediatrics. 2012; 161(3):460–465.e1.

Borszewska-Kornacka 2012 Borszewska-Kornacka M. K., Seliga-Siwecka J. Kryteria zwolnienia noworodka do domu i opieka “powypisowa”. Standardy medyczne/Pediatrics. 2012, t.9, 519-526

Chirico 2009 Chirico G, Ravasio R, Sbarigia U. Cost-utility analysis of palivizumab in Italy: results from a simulation model in the prophylaxis of respiratory syncytial virus infection (RSV) among high-risk preterm infants. Italian Journal of Pediatrics. 2009;av; 35(1):4

ChPL Synagis Charakterystyka Produktu Leczniczego Synagis

Golicki 2015 Golicki D, Niewada M. General population reference values for 3-level EQ-5D (EQ-5D-3L) questionnaire in Poland. Polskie Archiwum Medycyny Wewnętrznej. 2015;af; 125(1–2):18–26.

Greenough 2004 Greenough A, Alexander J, Burgess S, i in. Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection. Archives of Disease in Childhood. 2004;c; 89(7):673–678

Nuijten 2007 Nuijten MJC, Wittenberg W, Lebmeier M. Cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis. Pharmacoeconomics. 2007;ck; 25(1):55–71

Nuijten 2009 Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands. Journal of Medical Economics. 2009;aw; 12(4):291–300

Nuijten 2010 Nuijten MJ, Wittenberg W. Cost effectiveness of palivizumab in Spain: an analysis using observational data. The European journal of health economics: HEPAC: health economics in prevention and care. 2010;ax; 11(1):105–115

Ravasio 2006 Ravasio R, Lucioni C, Chirico G. Cost-effectiveness analysis of palivizumab versus no prophylaxis in the prevention of respiratory syncytial virus infections among premature infants, with different gestational ages. Pharmacoeconomics Italian Research Articles. 2006;au; 8(2):105–117

Wang 2008 Wang D, Cummins C, Bayliss S, i in. Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. Health Technology Assessment (Winchester, England). 2008;ay; 12(36):iii, ix–x, 1-86.

Zarządzenie nr 66/2016/DGL	Zarządzenie Nr 66/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)
Zarządzenie nr 71/2016/DSOZ	Zarządzenie Nr 71/2016/DZOS Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 r. w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
Zarządzenie nr 73/2017/DSOZ	Zarządzenie Nr 73/2017/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne
Zarządzenie nr 74/2017/ DGL	Zarządzenie nr 74/2017/ DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 22 sierpnia 2017 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe)

15. Załączniki

- Zał. 1. Analiza Kliniczna - Paliwizumab (Synagis) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci urodzonych ≤ 32 . tyg. ciąży lub u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną, Wersja 1.0, [REDACTED] Kraków, wrzesień 2016;
- Zał. 2. Analiza Ekonomiczna - Paliwizumab (Synagis) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci urodzonych ≤ 32 . tygodniem ciąży lub u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną, Wersja 1.0, [REDACTED], Kraków, luty 2017;
- Zał. 3. Analiza wpływu na budżet - Paliwizumab (Synagis) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci urodzonych ≤ 32 . tygodniem ciąży lub u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną, Wersja 1.0, [REDACTED], Kraków, październik 2016;
- Zał. 4. Analiza racjonalizacyjna - Paliwizumab (Synagis) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci urodzonych ≤ 32 . tygodniem ciąży lub u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną, Wersja 1.0, [REDACTED] Kraków, wrzesień 2016;
- Zał. 5. Uzupełnienia do raportu HTA dla Synagis zgodnie z uwagami AOTMiT przekazane pismem z dnia 29 września 2017 r.