



Rekomendacja nr 72/2017

z dnia 14 listopada 2017 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis (Paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiolka 1 ml (100 mg/ml), Synagis (Paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiolka 0,5 ml (100 mg/ml), , w ramach programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1)”

Prezes Agencji nie rekomenduje objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis (Paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiolka 1 ml (100 mg/ml), Synagis (Paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiolka 0,5 ml (100 mg/ml), , w ramach programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1)”

Uzasadnienie rekomendacji

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

Ocena ekonomiczna wskazała, że zastosowanie paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV jest technologią nieefektywną kosztowo niezależnie od zastosowania instrumentu podziału ryzyka. Warto także wskazać, że przedstawiony model ekonomiczny zawiera niejasności co do populacji docelowej względem zaproponowanego programu lekowego. Ponadto zastrzeżenia budzi fakt przyjęcia dożywnotnego horyzontu czasowego w modelu oraz założenie o możliwości zakażenia wirusem RSV tylko w jednym sezonie zakażeń, co może powodować przeszacowanie wyników zdrowotnych.

Kluczowym aspektem rozpatrywanego wniosku jest kwestia rozszerzenia obecnie obowiązującego programu lekowego o populację dzieci urodzonych w wieku ciążowym zawierającym się w przedziale od 28 tygodni 1 dzień do 32 tygodni. Należy podkreślić, że rozszerzenie populacji docelowej może stanowić znaczne obciążenie budżetu płatnika publicznego. Zgodnie z założeniami w analizie wpływu na budżet populacja w której obecnie



finansowany jest Synagis wynosi ok. 1300 pacjentów. Rozszerzenie kryteriów kwalifikacji może spowodować wzrost populacji nawet do ok. 4800 osób (populacja łączna).

Należy w tym miejscu podkreślić, że analiza kliniczna nie dostarcza jednoznacznych wyników dot. skuteczności klinicznej w populacji, o którą rozszerzony ma zostać program lekowy. Analiza kliniczna wnioskodawcy dotyczy całej populacji w zakresie oceny ryzyka hospitalizacji, która objęta byłaby programem lekowym po jego rozszerzeniu, tym samym znaczna część wyników odnosi się do populacji, która jest już uwzględniona w obecnie finansowanym programie lekowym. Natomiast 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. Należy mieć także na uwadze ograniczenia analizy, której głównym jest brak badań odnoszących się ściśle do wnioskowanej populacji, jak również brak oceny w badaniu punktu końcowego o istotnym znaczeniu klinicznym, tj. częstości występowania zgonów wśród dzieci uczestniczących w badaniu.

Aktualnie w populacji dzieci urodzonych przedwcześnie (28-32 tyg.) brak jest profilaktyki zakażeń wirusem RS, co wskazuje na niezaspokojone potrzeby w populacji. Odnalezione rekomendacje kliniczne jednoznacznie wskazują paliwizumabu jako jedyną dostępną formę profilaktyki zakażeń wirusem RS wśród wcześniaków. Jednocześnie wyniki analizy klinicznej mogą wskazywać na wyższą skuteczność paliwizumabu nad brakiem profilaktyki we wnioskowanym wskazaniu w populacji ogólnej (≤ 32 tyg.) w zakresie ryzyka hospitalizacji. Dlatego też Prezes Agencji, w sytuacji zapewnienia przez wnioskodawcę efektywności kosztowej, przychyliłaby się do objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis.

Przedmiot wniosku

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

- Synagis (Paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiolka 1 ml (100 mg/ml), kod EAN: 8054083006109, cena zbytu netto: [REDACTED]
- Synagis (Paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiolka 0,5 ml (100 mg/ml), kod EAN: 8054083006093, cena zbytu netto: [REDACTED]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1)”, z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie w ramach istniejącej grupy limitowej 1073.0 – Paliwizumab. Wniosek zawiera instrument dzielenia ryzyka.

Problem zdrowotny

Oddechowy wirus syncytialny

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

Zakażenia wirusem RSV mają charakter sezonowy i w klimacie umiarkowanym pojawiają się w okresie od października do kwietnia. 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.

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%.

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

Dysplazja oskrzelowo-płucna

Dysplazja oskrzelowo-płucna (ang. *bronchopulmonary dysplasia*, BPD), kod ICD-10: P27.1, jest chorobą przewlekłą, która rozwija się u wcześniaków zespołem zaburzeń oddychania (ang. *respiratory distress syndrome*, RDS) leczonych tlenoterapią i wentylacją mechaniczną z dodatnimi ciśnieniami (ang. *positive pressure ventilation*, PPV). Dysplazja oskrzelowo-płucna powstaje wskutek toksycznego działania tlenu i barotraumatyzacji wywołanej przez PPV.

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.

Alternatywna technologia medyczna

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

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, do którego kwalifikowane są dzieci które w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyły pierwszego roku życia i spełniają następujące kryteria:

- wiek ciążowy ≤ 28 tygodni, 0 dni (ICD-10 P07.2)

lub

- dysplazja oskrzelowo-płucna (ICD-10 P27.1)

Wnioskodawca w ramach analiz jako komparator dla paliwizumabu wybrał brak profilaktyki/placebo, co należy uznać za wybór zasadny.

Opis wnioskowanego świadczenia

Paliwizumab to humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw wirusowi RS.

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

- u dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV,
- u dzieci poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w okresie poprzednich 6 miesięcy
- u dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.

Wnioskowane wskazanie stanowi zawężenie wskazania rejestracyjnego i jednocześnie rozszerzenie obecnie finansowanego programu lekowego.

Kryteria wnioskowanego programu lekowego 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.

Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Ocenę skuteczności paliwizumabu przeprowadzono w porównaniu z placebo. Do analizy włączono:

- 2 randomizowane badania kliniczne IMPact-RSV, Tavsus 2014. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła 1502 i 84 osoby, zaś okres obserwacji wynosił w badaniu IMPact-RSV 150 dni oraz dwa sezony zakażeń wirusem RS w badaniu Tavsus 2014. Zgodnie z oceną błędów systematycznego za pomocą narzędzia Cochrane Collaboration, tylko w jednej z poniższych kategorii - selektywne raportowanie wyników w jednym z nich występuje wysokie ryzyko błędów we włączonych badaniach. Podsumowując jakość ogólną głównych badań analizy można stwierdzić, że w IMPact-RSV cechuje niskie ryzyko błędów natomiast w przypadku badania Tavsus 2014, ryzyko błędów jest nieznane;
- 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). Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła 64 - 3502 osoby, zaś okres leczenia wynosił w zależności od badania 12 miesięcy lub od 1 do 5 sezonów zakażeń wirusem RS.

Skuteczność

W badaniach IMPact-RSV, Tavsus 2014 raportowano różnice istotne statystycznie na korzyść wnioskowanej technologii medycznej dla analizowanych punktów końcowych, obejmujących:

- zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w populacji ogółem:
 - o 55% w badaniu IMPact-RSV; RR[95%CI](ryzyko względne, ang. *relative risk*)=0,45 [0,31; 0,66]; NNT[95%CI] (liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego ang. *number needed to treat*) =18 [12; 36],

- o 95 % w badaniu Tavsus 2014; RR[95%CI]=0,05 [0,003; 0,83]; NNT[95%CI]=5 [3; 10];
- zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w subpopulacjach z badania IMpact-RSV:
 - o 61% u dzieci w wieku ≤6 mies., RR[95%CI]= 0,39 [0,24; 0,63]; NNT[95%CI] =17 [11; 38];
 - o 78 % u wcześniaków bez BPD, RR[95%CI]= 0,22 [0,10; 0,48]; NNT[95%CI]= 16 [10; 38];
 - o 38 % u dzieci z BPD, RR[95%CI]= 0,62 [0,40; 0,95]; NNT[95%CI]= 21 [11; 386];
 - o 54 % u dzieci urodzonych ≤32. tyg. ciąży, RR[95%CI]= 0,46 [0,31; 0,69]; NNT[95%CI]= 17 [11; 38] ;
- zmniejszenie ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia RSV u wcześniaków bez BPD według wieku ciążowego z badania IMpact-RSV:
 - o 72% u dzieci w <32 tyg., RR[95%CI]= 0,28 [0,09; 0,83]; NNT[95%CI] =21 [11; 1324];
 - o 73% u dzieci w 28-31 tyg., RR[95%CI]= 0,27 [0,08; 0,90]; RD[95%CI]= -0,05 [-0,10; 0,002] (wynik nieistotny statystycznie)
 - o 80% u dzieci w 29-32 tyg., RR[95%CI]= 0,20 [0,06; 0,65]; NNT[95%CI] =17 [9; 94];
 - o 80% u dzieci w 29-33 tyg., RR[95%CI]= 0,20 [0,08; 0,52]; NNT[95%CI]= 14 [9; 44];
 - o 82% u dzieci w 32-34 tyg., RR[95%CI]= 0,18 [0,06; 0,56]; NNT[95%CI]= 12 [7; 40];
 - o 82% u dzieci w 32-35 tyg., RR[95%CI]= 0,18 [0,06; 0,55]; NNT[95%CI]= 13 [8; 43];
- redukcję o 67 % ryzyka pobytu na oddziale intensywnej terapii, RR=0,43 [0,21; 0,90]; NNT=59 [30; 1949] – badanie IMpact-RSV populacja ogółem
- zmniejszenie liczby dni hospitalizacji w przeliczeniu na 100 pacjentów w grupie paliwizumabu (36,4 vs 62,6 dni), p<0,001, oraz w przypadkach (badanie IMpact-RSV populacja ogółem):
 - konieczności stosowania u pacjentów tlenoterapii (30,3 vs 50,6 dni), p<0,001;
 - występowania u chorych objawów o nasileniu ≥ 3 wg skali LRI (29,6 vs 47,4 dni), p<0,001;
- redukcję ryzyka hospitalizacji bez względu na przyczynę:
 - o 20% w badaniu IMpact-RSV populacja ogółem, RR=0,80 [0,67; 0,94]; NNT=17 [10; 71];
 - o 92% w badaniu Tavsus 2014 w pierwszym sezonie populacja ogółem, RR=0,09 [0,01; 0,64]; NNT=4 [3; 9];
- redukcję o 26% ryzyka hospitalizacji z przyczyn oddechowych RR=0,74 [0,59; 0,92]; NNT=18 [10; 69] – badanie IMpact-RSV populacja ogółem.

W zakresie zmniejszenia liczby dni pobytu na oddziale intensywnej terapii, uzyskano wynik na niekorzyść paliwizumabu (13,3 vs 12,7 dni), p<0,001;

Brak istotnie statystycznych różnic odnotowano w zakresie:

- ryzyka hospitalizacji w badaniu IMpact-RSV w podgrupach: dzieci w wieku >6 mies., dzieci urodzonych >32. tyg. ciąży;;
- ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia RSV u wcześniaków bez BPD w wieku ciążowym: <28, <29, 29–30, 29–31, 33–34, 33–35 tyg.;
- ryzyka wentylacji mechanicznej;

- ryzyka hospitalizacji bez względu na przyczynę w drugim sezonie zakażeń w badaniu Tavsus 2014;
- ryzyka hospitalizacji z przyczyn oddechowych, niezwiązanej z RSV;
- ryzyka hospitalizacji niezwiązanej z RSV.

Bezpieczeństwo

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.

W badaniu IMpact RSV odnotowano występowanie zdarzeń niepożądanych ogółem u ok. 96% włączonych do badania chorych, a ok. 11% 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.

W większości z ocenianych punktów końcowych w zakresie bezpieczeństwa nie odnotowano różnic pomiędzy porównywanymi interwencjami, aczkolwiek stosowanie paliwizumabu wiązało się ze znamienne wyższym (o 23%) ryzykiem wystąpienia kataru (RR = 1,23 [1,02; 1,48]) oraz ponad dwukrotnie wyższym ryzykiem wystąpienia łagodnego lub umiarkowanego wzrostu poziomu ALAT (RR = 2,25 [1,05; 4,79]).

Zgodnie z wynikami badania obserwacyjnego Pedraz 2003 ryzyko zgonu ogółem w grupie paliwizumabu było znamienne niższe (o 78%) niż w grupie kontrolnej (RR = 0,22 [0,09; 0,55], NNT = 93 [59; 223]). Natomiast w przypadku zgonu spowodowanego zakażeniem RSV w grupie otrzymującej profilaktykę paliwizumabem nie zaraportowano żadnego przypadku, zaś w grupie kontrolnej był jeden taki przypadek (RR = 0,27 [0,01; 6,75]).

W badaniu Korbal 2003 zaraportowano jeden przypadek śmiertelny w grupie chorych bez profilaktyki paliwizumabem (zgon w przebiegu posocznicy bakteryjnej). W badaniu Chi 2014 zaraportowano 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.

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

Odnalezione na stronie Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration) informacje zawierały ostrzeżenie o możliwości występowania anafilaksji, ostrych reakcji nadwrażliwości, reakcji w miejscu wstrzyknięcia. Na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz Europejskiej Agencji Leków (ang. European Medicines Agency) nie odnaleziono alertów bezpieczeństwa dot. paliwizumabu.

Z danych uzyskanych przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess wynika, że najczęściej zgłaszane działania niepożądane związane ze stosowaniem paliwizumabu obejmują: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania.

Skuteczność praktyczna

Wyniki włączonych do oceny skuteczności praktycznej badań wskazują, że:

- W badaniu Grimaldi 2007 uzyskano istotny statystycznie wynik na korzyść profilaktyki paliwizumabem w porównaniu do jej braku w zakresie częstości występowania zakażeń RSV (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.
- W jednym z badaniu 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, $p < 0,01$).
- Na podstawie badań Hervas 2012 oraz Pedraz 2003 można stwierdzić, że profilaktyka paliwizumabem zmniejsza ryzyko hospitalizacji z powodu zakażeń RSV wymagających przyjęcia na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii – OAiT (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).
- 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]).
- 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 zastosowanie profilaktyki paliwizumabem wiązało się 2-krotną redukcją ryzyka hospitalizacji.

Ograniczenia analizy

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

- W badaniu IMPact RSV nie oceniano jednak punktu końcowego o istotnym znaczeniu klinicznym tj. częstości występowania zgonów wśród dzieci uczestniczących w badaniu. Wykazano natomiast skuteczność paliwizumabu w zakresie ograniczenia częstości hospitalizacji z powodu zakażeń RSV w populacji ogółem. Wykazano skuteczność paliwizumabu w zakresie ograniczenia częstości hospitalizacji z powodu zakażeń RSV,
- Analiza kliniczna nie zawiera badań, które ściśle odpowiadają 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, co utrudnia wnioskowanie w zakresie zasadności poszerzenia kryteriów kwalifikacji do programu lekowego. W ramach włączonych do analizy badań przeprowadzono analizę w podgrupach, jednak jej wyniki nie pozwalają na jednoznaczne wnioskowanie co do zasadności finansowania ocenianej technologii medycznej. Należy zwrócić uwagę, że w kontekście aktualnie refundowanego programu lekowego oraz wnioskowanego rozszerzenia populacji kwalifikującej się do programu, zasadne jest, aby przegląd systematyczny dotyczył 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. Warto także wskazać, że badania uwzględnione w ramach analizy skuteczności praktycznej charakteryzują się dużą różnorodnością, przede wszystkim w zakresie kryteriów włączenia do badania oraz charakterystyki populacji (wieku ciążowego

oraz schorzeń współistniejących). Różnice te wpływają istotnie na wnioskowanie z analizy.

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

- W przypadku niektórych badań (np. Preis 2016) włączonych do analizy skuteczności praktycznej brak jest danych na temat sposobu dawkowania paliwizumabu. Niemniej jednak w większości badań był on stosowany w ramach narodowych programów profilaktycznych, więc można przypuszczać, że dawkowanie zgodne było z ChPL.
- 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 wskazało fałszywie negatywne wyniki testów na obecność RSV).
- 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 Tavsu 2014 jest próbą o niskiej wiarygodności metodologicznej, tj. cechuje je nieznanne ryzyko błędu wg Cochrane. Ponadto zostało ono przeprowadzone zostało na niewielkiej populacji liczącej 80 dzieci urodzonych do 32 tyg. ciąży.

Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka

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



Ocena ekonomiczna, w tym szacunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych

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

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

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

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

Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 zł.(3 x44838 zł).

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

Analiza ekonomiczna paliwizumabu vs. braku profilaktyki została przeprowadzona z wykorzystaniem techniki kosztów-użyteczności. W analizie przyjęto dożywni horyzont czasowy. Analiza została przeprowadzona z perspektywy płatnika publicznego oraz perspektywy wspólnej (płatnika i pacjenta, która była jednoznaczna z perspektywą płatnika). W analizie uwzględniono koszty: paliwizumabu, podania leku, 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, długoterminowych powikłań RSV (astma).

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie paliwizumabu w miejsce braku profilaktyki jest droższe i skuteczniejsze. Oszacowany inkrementalny współczynnik kosztu-użyteczności (ICUR) wyniósł z perspektywy NFZ:

- 193 153 zł/QALY przy uwzględnieniu proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS)
- 211 765 PLN /QALY bez uwzględnienia RSS.

Wartości te znajdują się powyżej progu opłacalności, o którym mowa w ustawie o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej oszacowana przez wnioskodawcę wartość progowa ceny zbytu netto leku, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, jest równy wysokości progu , o którym mowa w art. 12 pkt 13 i art. 19 ust. 2 pkt 7 ustawy wynosi:

- Synagis 50 mg – 1 317,78 PLN
- Synagis 100 mg – 2 635,57 PLN

Oszacowana wartość progowa jest niższa od wnioskowanej ceny zbytu netto.

Wyniki jednokierunkowej analizy wrażliwości wskazują, że 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 wnioskowania.

Wyniki 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.

Ograniczenia analizy

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

- Przedstawiony model ekonomiczny zawiera niejasności co do populacji docelowej. W założeniach wskazano, że populację 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. Natomiast na rysunku obrazującym pierwszą fazę modelu populację stanowią „dzieci poniżej 1. roku życia urodzone ≤ 32 wGA lub dzieci z BPD”, 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.

- Zastrzeżenie budzi 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.
- 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.
- Wątpliwości budzą także użyteczności przyjęte w poszczególnych fazach modelu. W badaniu Greenough 2004 uwzględnionym w analizie badano populację węższą niż wnioskowana (wcześniaki urodzone przed 32 tygodniem ciąży z BPD). Kolejnym zastrzeżeniem jest fakt, że 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). Ponadto w różnych analizach obniżenie wartości użyteczności przypisane jest różnym okresom na podstawie tego samego badania.
- W analizie ekonomicznej (zarówno w wariancie podstawowym jak i analizie wrażliwości) nie uwzględniono powtórnych hospitalizacji i związanych z nimi kosztów z powodu zakażeń wirusem RS w kolejnych latach życia dziecka.

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

- 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. Należy jednak wskazać, że obliczenia te 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. 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 analizy klinicznej wnioskodawcy (np. Chi 2014, Prais 2016).
- W analizie ekonomicznej 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 wewnętrznym Ginekologiczno-Położniczego Szpitala Klinicznego w Poznaniu. 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 obecnego programu lekowego wyniosła 1030,7 g.

Obliczenia własne Agencji

W związku ze zidentyfikowanymi ograniczeniami analizy ekonomicznej przeprowadzono obliczenia własne Agencji, w których przyjęto następujące założenia:

- średnia masa ciała wynosząca 6,88 kg (na podstawie średniej masy ciała dziecka biorącego udział w programie lekowym w 2016 roku, dane NFZ);
- średnia liczba dawek przyjmowana przez pacjentów wynosząca 3,64 (na podstawie danych za sezon 2016/2017, dane NFZ);
- ryzyko zgonu dzieci hospitalizowanych na poziomie 1,47% (korekta błędu obliczeniowego w modelu);
- horyzont analizy wynoszący 5 i 16 lat (okres obniżonej użyteczności);
- częstość hospitalizacji dla pacjentów stosujących paliwizumab wynosząca 2,85%.

Spośród ww. scenariuszy, 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.

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 (ICUR bez RSS 275 734 zł/QALY, z RSS 248 184 zł/QALY) i liczba dawek (ICUR bez RSS 163 824 zł/QALY, z RSS 147 485 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.

Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844)

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

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

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

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

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

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

wyższych środków na leczenie danego problemu zdrowotnego, czy też wiąże się z uzyskaniem oszczędności w budżecie płatnika.

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

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

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia finansowania ze środków publicznych preparatu Synagis wnioskodawca przedstawił w 3-letnim horyzoncie czasowym. Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Liczbę pacjentów, u których wnioskowana technologia będzie stosowana w przypadku pozytywnej decyzji oszacowano 3 247, 3 521, 3 557 osób. W analizie wnioskodawcy uwzględniono następujące kategorie kosztowe: koszt leku, koszt podania leku, koszt leczenia powikłań wymagających hospitalizacji.

Podjęcie pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych produktu leczniczego Synagis (paliwizumab) w ramach nowego programu lekowego, spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego:

- w wariantcie analizy bez uwzględnienia RSS, o ok. 34,1 mln zł, 38,5 mln zł i 38,8 mln zł odpowiednio w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.
- w wariantcie z uwzględnieniem RSS, o ok. [redacted] zł, [redacted] zł i [redacted] zł w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego.

Przeprowadzona analiza wrażliwości wykazała, że największy wpływ na wzrost wydatków inkrementalnych ma wariant uwzględniający koszty niezużytej 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, w którym spadają one o 0,2%. Zgodnie z powyższym, warianty uwzględniające koszty niezużytych części opakowań mają największy wpływ na wyniki, jednak niewykorzystane części substancji czynnych nie podlegają rozliczeniu i nie stanowią kosztu dla płatnika, a dla świadczeniodawcy.

Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- Porównanie liczebności populacji z danymi otrzymanymi z NFZ jest obarczone dużą niepewnością, gdyż oszacowania wnioskodawcy zostały przedstawione w podziale na sezony zgodnie z sezonami zakażeń RSV i cyklem szczepień. Z kolei dane uzyskane od NFZ dotyczące liczby pacjentów biorących udział w programie lekowym 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 powielona. Zgodnie z udostępnionymi przez NFZ danymi za pierwsze półrocze 2017 roku 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.

- W scenariuszu nowym wnioskodawca założył liczebność populacji wynoszącą ok. 3500 pacjentów w kolejnych latach przyjętego horyzontu czasowego. Biorąc natomiast pod uwagę oszacowania ekspertów, którzy wskazują liczebność pacjentów w przedziale 2000-6000 osób rocznie, należy mieć na uwadze niepewności związane z oszacowaniami w analizie.
- 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.
- W modelu 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. Założenie to może nie odpowiadać rzeczywistej sytuacji (większa śmiertelność okołoporodowa u wcześniaków).
- W analizie przyjęto, że wcześniak zostaje wypisany ze szpitala, gdy osiągnie masę ciała co najmniej 1,9 kg. Natomiast dane NFZ wskazują, że średnia masa pacjentów w momencie kwalifikacji do programu wyniosła 1030,7 g.

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

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

Uwagi do zapisów programu lekowego

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.

Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

W ramach analizy racjonalizacyjnej (AR) wnioskodawca zaproponował rozwiązanie oparte na założeniu, że głównym źródłem oszczędności pozwalającym na pokrycie wydatków związanych z pozytywną decyzją refundacyjną stanowić będzie obniżenie limitu finansowania spowodowane wprowadzeniem do refundacji odpowiedników generycznych dla trastuzumabu.

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, co może pokryć w całości wydatki związane z refundacją produktu Synagis.

Omówienie rekomendacji wydawanych w innych krajach w odniesieniu do ocenianej technologii

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 8 wytycznych klinicznych dotyczących profilaktyki zakażeń wirusem RS:

- Polskie Towarzystwo Neonatologiczne – PTN
- National Perinatal Association - NPA
- American Academy of Pediatrics AAP
- Canadian Paediatric Society - CPS
- Public Health Agency of Canada PHAC
- Consensus conference on the appropriateness of palivizumab prophylaxis in respiratory syncytial virus disease - CC
- Italian Society of Neonatology - INS
- Prescrire 2004

Spośród odnalezionych wytycznych 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 subpopulacje. 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 stosowania 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.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne:

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

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

w stosunku do obserwowanych efektów klinicznych oraz na fakt, że wyniki badań nad efektami stosowania paliwizumabu mogą być przestarzałe i przez to mniej wiarygodne, biorąc pod uwagę postępy w opiece nad noworodkami.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę 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.

Podstawa przygotowania rekomendacji

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 31.01.2017r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLA.4600.628.2016.6.MB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1ml., EAN: 8054083006109; Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 0,5ml., EAN: 8054083006093; na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1844) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 130/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku SYNAGIS (paliwizumab) kod EAN: 8054083006093, w ramach programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1)” nr 131/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku SYNAGIS (paliwizumab) kod EAN: 8054083006109, w ramach programu lekowego „Profiaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1)”

Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 130/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku SYNAGIS (paliwizumab) kod EAN: 8054083006093, w ramach programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1)”
2. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 131/2017 z dnia 13 listopada 2017 roku w sprawie oceny leku SYNAGIS (paliwizumab) kod EAN: 8054083006109, w ramach programu lekowego „Profiaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1)”
3. Raport nr OT.4351.3.2017 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Synagis (paliwizumab) we wskazaniu: Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P 07.2, P 07.3, P 27.1), Analiza weryfikacyjna” Warszawa, 2 listopada 2017r.