



**Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji**  
**Wydział Oceny Technologii Medycznych**

**Wniosek o objęcie refundacją**  
**leku Synagis (paliwizumab)**  
**we wskazaniu:**

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

Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4331.14.2018

Data ukończenia: 26 lipca 2018 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 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z art. 11 ust. 4 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2018 r., poz. 419).

**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 r., poz.1764 z późn. zm.) w zw. z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

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

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

## Wykaz wybranych skrótów

<b>AAP</b>	Amerykańska Akademia Pediatrii (American Academy of Pediatrics)
<b>ADRs</b>	działania niepożądane (ang. adverse drug reactions)
<b>AE</b>	analiza ekonomiczna
<b>AEs</b>	zdarzenia niepożądane (ang. adverse events)
<b>Agencja / AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
<b>AKL</b>	analiza kliniczna
<b>AR</b>	analiza racjonalizacyjna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>bd</b>	brak danych
<b>BPD</b>	dysplazja oskrzelowo-płucna (ang. Broncho-Pulmonary Dysplasia)
<b>CD</b>	cena detaliczna
<b>CEA</b>	analiza kosztów efektywności (ang. cost effectiveness analysis)
<b>CER</b>	współczynnik kosztów efektywności (ang. cost effectiveness ratio)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>CHD</b>	wrodzona wada serca (ang. congenital Heart Disease)
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CLD</b>	przewlekła choroba płuc (ang. chronic Lung Disease)
<b>CPS</b>	Kanadyjskie Stowarzyszenie Pediatrików (Canadian Paediatric Society)
<b>CUA</b>	analiza kosztów użyteczności (ang. cost utility analysis)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (Food and Drug Administration)
<b>G-Ba</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HIV</b>	Wirus zespołu nabytego braku odporności (ang. Human Immunodeficiency Virus)
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>hsCHD</b>	hemodynamicznie istotna wrodzona wada serca (ang. Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease)
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICER</b>	inkrementalny współczynnik kosztów efektywności (ang. incremental cost effectiveness ratio)
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>IQWiG</b>	Institut für Qualität und Wirtschaftlichkeit im Gesundheitswesen
<b>IS</b>	wynik/różnica istotna statystycznie

<b>ITT</b>	analiza zgodna z intencją leczenia (ang. Intention-To-Treat)
<b>JGP</b>	System Jednorodnych Grup Pacjentów
<b>Komparator</b>	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
<b>KROK</b>	Krajowy Rejestr Operacji Kardiochirurgicznych
<b>Lek</b>	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz.U. z 2016 r., poz. 2142, z późn. zm.)
<b>LY</b>	lata życia (ang. life years)
<b>m.c.</b>	masa ciała
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>mITT</b>	zmodyfikowana analiza zgodna z intencją leczenia (ang. modified Intention-To-Treat)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<b>N</b>	liczebność próby
<b>n</b>	liczebność pacjentów ze zdarzeniem
<b>NCPE</b>	National Centre for Pharmacoeconomics
<b>nd</b>	nie dotyczy
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia
<b>NICE</b>	National Institute for Health and Care Excellence
<b>NNH</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego niekorzystnego punktu końcowego (ang. number needed to harm)
<b>NNT</b>	liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. number needed to treat)
<b>nRCT</b>	badanie nierandomizowane (ang. non-Randomized Controlled Trial)
<b>NS</b>	wynik/różnica nieistotna statystycznie (ang. Not Significant)
<b>OB</b>	okres obserwacji
<b>OIOM</b>	oddział intensywnej opieki medycznej
<b>OMH</b>	Ontario Ministry of Health and Long-Term Care
<b>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)
<b>p</b>	poziom istotności statystycznej
<b>PBAC</b>	Australijska agencja HTA (Pharmaceutical Benefits Advisory Committee)
<b>pCODR</b>	pan-Canadian Oncology Drug Review
<b>PHAC</b>	Kanadyjska Agencja Zdrowia Publicznego (Public Health Agency of Canada)
<b>PHARMAC</b>	Pharmaceutical Management Agency
<b>PHE</b>	Angielska Agencja ds. Zdrowia Publicznego (Public Health England)
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PL</b>	program lekowy
<b>PLC</b>	placebo
<b>PLV</b>	paliwizumab
<b>PO</b>	poziom odpłatności

<b>PSAE</b>	pierwszorządowe, ciężkie działanie niepożądane (ang. primary serious adverse event)
<b>PSUR</b>	okresowy rejestr działań niepożądanych (ang. periodic safety update report)
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RB</b>	korzyść względna (ang. relative benefit)
<b>RCT</b>	badanie kliniczne z randomizacją (ang. randomized clinical trial)
<b>RD</b>	różnica ryzyka (ang. risk difference)
<b>Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej</b>	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)
<b>Rozporządzenie ws. wymagań minimalnych</b>	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)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>RSS</b>	instrument dzielenia ryzyka (ang. risk sharing scheme)
<b>RSV</b>	syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus)
<b>RSV-IG</b>	immunoglobulina ludzka przeciwko RSV (ang. respiratory syncytial virus immune globulin)
<b>SAE</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SE</b>	błąd standardowy (ang. standard error)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SSP</b>	Szwajcarskie Towarzystwo Pediatriczne (Swiss Society of Paediatrics)
<b>Technologia</b>	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
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<b>UPL</b>	uzgodniony program lekowy
<b>URPL</b>	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
<b>Ustawa o refundacji</b>	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.)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2017 r., poz. 1938)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (World Health Organization)
<b>WLF</b>	wysokość limitu finansowania
<b>Wnioskodawca</b>	wnioskodawca w rozumieniu art. 2 pkt 27 ustawy o refundacji
<b>Wytyczne AOTMiT</b>	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

<b>Wykaz wybranych skrótów .....</b>	<b>3</b>
<b>Spis treści .....</b>	<b>6</b>
<b>1. Informacje o wniosku .....</b>	<b>8</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia .....</b>	<b>9</b>
2.1. Korespondencja w sprawie .....	9
2.2. Kompletność dokumentacji .....	9
<b>3. Problem decyzyjny .....</b>	<b>10</b>
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 .....	11
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii .....	11
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 .....	16
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej .....	17
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne .....	19
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne .....	19
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych .....	23
3.5. Refundowane technologie medyczne .....	27
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę .....	27
<b>4. Ocena analizy klinicznej .....</b>	<b>28</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	28
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia .....	28
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania .....	29
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	30
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	30
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy .....	31
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa .....	32
4.2.1. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy .....	32
4.2.2. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy .....	33
4.2.2.1. Wyniki analizy skuteczności .....	33
4.2.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	35
4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł .....	37
4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa .....	37

4.2.3.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	38
4.3.	Komentarz Agencji .....	40
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>41</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	41
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy .....	41
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	43
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	45
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	45
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	46
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	46
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	51
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy .....	53
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	53
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	54
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	54
5.4.	Komentarz Agencji .....	54
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>55</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	55
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	55
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	56
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy.....	58
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	59
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy .....	61
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	62
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	65
6.4.	Komentarz Agencji .....	65
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....</b>	<b>66</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>67</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>68</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>70</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>71</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>75</b>
<b>13.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA .....</b>	<b>76</b>
<b>14.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>77</b>
<b>15.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>79</b>

## 1. Informacje o wniosku

---

Data (DD.MM.RRRR) i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia 07.06.2018  
przekazującego kopię wniosku wraz z analizami PLR.4600.810.2018.16.MB  
PLR.4600.811.2018.16.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), 100 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka 1 ml, (100mg/ml), kod EAN 8054083006109;
  - Synagis (paliwizumab), 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka 0,5 ml, (100mg/ml), kod EAN 8054083006093;
- Wnioskowane wskazanie:  
„Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24)”

---

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), 100 mg, 1 fiolka 1 ml, (100mg/ml): [redacted]
- Synagis (paliwizumab), 50 mg, 1 fiolka 0,5 ml, (100mg/ml): [redacted]

---

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

[redacted]

---

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
- analiza ekonomiczna
- analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
- analiza racjonalizacyjna
- inne: analiza problemu decyzyjnego

---

Podmiot odpowiedzialny

AbbVie Deutschland GmbH & Co. KG

Knollstrasse

67061 Ludwigshafen

Niemcy

---

Wnioskodawca

AbbVie Polska Sp. z o.o.

ul. Postępu, 21b

02-676, Warszawa



## 2. Przedmiot i historia zlecenia

### 2.1. Korespondencja w sprawie

Pismem z dnia 07.06.2018, znak PLR.4600.810.2018.16.MB i PLR.4600.811.2018.16.MB (data wpływu do AOTMiT 08.06.2018), 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. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

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)”

Analizy załączone do wniosku nie spełniały wymagań zawartych w rozporządzeniu ws. minimalnych wymagań, o czym Wnioskodawca został poinformowany przez Agencję pismem z dnia 26.06.2018, znak OT.4331.14.2018.MR.12. Agencja wezwała Wnioskodawcę do przedłożenia stosownych uzupełnień. Uzupełnienia zostały przekazane Agencji w dniu 02.07.2018.

### 2.2. Kompletność dokumentacji

Zweryfikowane przez analityków Agencji zostały następujące analizy:

- Analiza problemu decyzyjnego dla leku Synagis stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, [redacted] Kraków, 2018.
- Analiza efektywności klinicznej dla leku Synagis stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, [redacted] Kraków, 2018.
- Analiza ekonomiczna dla leku Synagis stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, [redacted] Kraków, 2018.
- Analiza wpływu na system ochrony dla leku Synagis stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, [redacted] Kraków, 2018.
- Analiza racjonalizacyjna dla leku Synagis stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, [redacted] Kraków, 2018.
- Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Synagis zgodnie z uwagami AOTMiT.

### 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

<b>Nazwa handlowa, postać i dawka – opakowanie – kod EAN</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Synagis (paliwizumab), 100 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fio ka 1 ml, (100mg/ml), kod EAN 8054083006109;</li> <li>Synagis (paliwizumab), 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fio ka 0,5 ml, (100mg/ml), kod EAN 8054083006093</li> </ul>
<b>Kod ATC</b>	J06BB16 Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny, specyficzne immunoglobuliny
<b>Substancja czynna</b>	paliwizumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	„Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24)”
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka paliwizumabu wynosi 15 mg/kg mc., podawane raz w miesiącu w sezonie spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV.</p> <p>Objętość roztworu paliwizumabu (wyrażona w ml), którą należy podawać raz w miesiącu = [masa ciała pacjenta w kg] pomnożona przez 0,15.</p> <p>Jeśli to możliwe, pierwszą dawkę należy podać przed rozpoczęciem sezonu występowania zakażeń RSV. Kolejne dawki należy podawać co miesiąc przez cały sezon występowania zakażeń RSV. Nie ustalono skuteczności paliwizumabu w innych dawkach niż 15 mg/kg mc. lub innego dawkowania niż co miesiąc przez cały sezon występowania zakażeń RSV.</p> <p>Większość doświadczeń dotyczących stosowania paliwizumabu, łącznie z głównymi badaniami klinicznymi III fazy, uzyskano podając produkt leczniczy 5 razy podczas jednego sezonu. Dostępne dane dotyczące podawania więcej niż 5 dawek produktu są ograniczone i dlatego nie ustalono korzyści profilaktycznych wynikających z podawania więcej niż 5 dawek.</p> <p>Aby uniknąć ryzyka powtórnej hospitalizacji, zaleca się, aby dzieci otrzymujące paliwizumab, hospitalizowane z powodu zakażenia RSV, otrzymywały co miesiąc dawkę paliwizumabu przez cały sezon zakażeń RSV.</p> <p>U dzieci poddawanych operacji na otwartym sercu z użyciem krążenia pozaustrojowego zaleca się wstrzyknięcie paliwizumabu w dawce 15 mg/kg mc. jak najszybciej po ustabilizowaniu się stanu pacjenta po operacji, w celu zapewnienia odpowiedniego stężenia paliwizumabu w surowicy. Dzieciom, pozostającym w grupie wysokiego ryzyka występowania choroby wywołanej przez RSV, kolejne dawki należy podawać co miesiąc do końca sezonu występowania zakażeń RSV.</p>
<b>Droga podania</b>	Wstrzyknięcie domięśniowe
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Paliwizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem klasy IgG1<sub>1k</sub> skierowanym przeciw epitopowi w antygenowym miejscu A białka fuzyjnego syncytialnego wirusa oddechowego (RSV). To humanizowane przeciwciało monoklonalne zbudowane jest z sekwencji ludzkich (95%) i mysich (5%) przeciwciał. Wykazuje silne działanie neutralizujące wirus i hamujące fuzję, w przypadku obydwu podtypów syncytialnego wirusa oddechowego, tzn. szczepów A i B.</p> <p>Stężenia paliwizumabu w surowicy wynoszące około 30 µg/ml hamowały w 99% replikację RSV w tkance płucnej szczura z rodzaju Sigmodon.</p>

Źródło: ChPL Synagis

Oprócz wnioskowanego produktu leczniczego dopuszczone do obrotu są również:

- Synagis 100 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań;
- Synagis 50 mg proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań.

Źródło: ChPL Synagis.

### 3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii

Tabela 2. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

<b>Pozwolenie na dopuszczenie do obrotu</b>	13 sierpnia 1999, EMA – pierwsze pozwolenie 20 października 2003, EMA – pozwolenie na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu 13 sierpnia 2009 r. – data ostatniego przedłużenia pozwolenia na dopuszczenie do obrotu
<b>Zarejestrowane wskazania do stosowania</b>	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: - 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.
<b>Status leku sierocego</b>	nd
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania.

Źródło: ChPL Synagis

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Synagis we wnioskowanym wskazaniu był oceniany przez Agencję dwukrotnie (Zlecenie: 205/2016 oraz 048/2015 w BIP AOTMiT). Szczegóły podano w tabeli poniżej.

Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 2/2017 z dnia 10 stycznia 2017 r.</b>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> 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><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></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. W modelu przyjęto założenie, o jednokrotnym zakażeniu w trakcie sezonu co może prowadzić do przeszacowania efektów zdrowotnych. Dodatkowo w ramach analizy nie uwzględniono kosztów wynikających z utraty niewykorzystanego produktu leczniczego (tzw. wastage), co może wpływać na przeszacowanie efektów zdrowotnych.</p> <p>Należy także podkreślić, że w Rekomendacji nr 43/2015 dotyczącej oceny pawilizumabu (Synagis) w takim samym wskazaniu Prezes Agencji wskazał na konieczność zapewnienia efektywności kosztowej wnioskowanej technologii medycznej, co w obecnym wniosku nie zostało uwzględnione, pomimo oparcia wnioskowania dot. skuteczności i bezpieczeństwa na tych samych dowodach naukowych.</p> <p>Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet może nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika ze względu na niepewność związana z rzeczywistą liczbą pacjentów, którzy zostaną włączeni do wnioskowanego programu lekowego. Wynika ona zarówno z rozbieżności pomiędzy opiniami ekspertów oraz oszacowaniami wnioskodawcy.</p> <p>Analiza kliniczna wskazuje na wyższą skuteczność paliwizumabu nad brakiem profilaktyki w zapobieganiu zakażeniom wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca. Wyniki badania Feltes 2003 wskazują, że paliwizumab wpływa na zmniejszenie liczby hospitalizacji z powodu zakażeń RSV we wnioskowanej populacji. Zastrzeżenie budzi jednak profil bezpieczeństwa wskazanego preparatu, gdyż nie można wykluczyć, że jego stosowanie przyczynia się do zwiększenia liczby infekcji spowodowanej innymi czynnikami patogennymi.</p> <p><b>Aktualnie w populacji pediatrycznej z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca obecnie brak jest profilaktyki zakażeń wirusem RS, co wskazuje na niezaspokojone potrzeby w populacji. Odnalezione rekomendacje kliniczne jednoznacznie wskazują paliwizumab jako jedyną dostępną formę profilaktyki zakażeń wirusem RS. Jednocześnie wyniki analizy klinicznej wskazują na wyższą skuteczność paliwizumabu nad brakiem profilaktyki we wnioskowanym wskazaniu. Dlatego też Prezes Agencji w sytuacji zapewnienia przez wnioskodawcę efektywności kosztowej, rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis w ramach programu „Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg</b></p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p><b>oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca” (ICD-10 Q20-Q24)</b></p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 3/2017, 4/2017 z dnia 9 stycznia 2017 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości <b>uznaje za zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis (paliwizumabum), roztwór do wstrzykiwań, (...) w ramach programu lekowego, we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24), 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><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Paliwizumab jest humanizowanym, monoklonalnym przeciwciałem klasy IgG1k, (zbudowanym z sekwencji ludzkich i mysich przeciwciał), które poprzez związanie się z antygenowym miejscem A białka fuzyjnego syncytialnego wirusa oddechowego (RSV) powoduje blokadę połączenia się wirusa z komórką organizmu, zapobiegając zakażeniu.</p> <p>Śmiertelność niemowląt z powodu zakażenia RSV wynosi 2-3%, ale u dzieci z grup ryzyka może być większa. W przypadku niemowląt z hemodynamicznie istotnymi wadami serca, w zależności od źródła, śmiertelność szacowana jest na 5,2%.</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.</p> <p>W ostatnich kilku latach, szczególnie w USA, gdzie opierając się na szerokich danych epidemiologicznych z kilku stanów, mocno ograniczono wskazania do podawania leku zdrowym wcześniakom, praktycznie ograniczając profilaktykę do bardzo chorych niemowląt.</p> <p>Zgodnie z tym trendem, Synagis jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS przy wykorzystaniu produktu leczniczego paliwizumab (Synagis)”, realizowanego jako świadczenie gwarantowane dla populacji niemowląt z przewlekłą chorobą płuc, które nie ukończyły 3 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 30 tygodnia oraz dla populacji niemowląt z przewlekłą chorobą płuc, które nie ukończyły 6 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 28 tygodnia.</p> <p>Obecne zlecenie dotyczy programu lekowego „Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24)”, w ramach którego lek otrzymują dzieci poniżej jednego roku życia z jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego, z umiarkowanym i ciężkim pierwotnym nadciśnieniem płucnym oraz z sinicznymi wadami serca, z przezskórnym utlenowaniem krwi tętnicznej &lt;80%. Włączenie chorego dziecka do programu wymaga opinii konsultanta wojewódzkiego w dziedzinie kardiologii dziecięcej w porozumieniu z konsultantem krajowym w dziedzinie kardiologii dziecięcej na podstawie dokumentacji z ośrodka prowadzącego leczenie.</p> <p>Rada Przejrzystości zwraca jednak uwagę na brak zapisów w powyższym programie lekowym dotyczących: minimalnej efektywnej liczby dawek, zasadności kontynuacji podaży paliwizumabu w kolejnym sezonie u tego samego dziecka, czy liczby dawek, które należy podać po operacji serca.</p> <p>Została zmieniona formuła leku, który obecnie jest w ampułkach już rozpuszczony, co jest zaletą. Poprzedni wymagał przed podaniem dodania załączonego rozpuszczalnika.</p> <p>W opinii eksperta kardiologa dziecięcego liczba dzieci odpowiadająca tym powyższym kryteriom, które będą wymagać podawania leku paliwizumab, wynosi ok. 150 rocznie.</p> <p>Wszyscy eksperci zalecają stosowanie profilaktyki przeciwciałami monoklonalnymi anty RSV u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.</p> <p>Infekcja RSV bardzo często związana jest z koniecznością hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii, co może opóźnić ratującą życie operację kardiologiczną oraz przyczynić się do pogorszenia stanu zdrowia dziecka. Zwrócono uwagę, że w okresie rekonwalescencji pooperacyjnej, w okresie obniżonej odporności organizmu, zakażenie może być bardzo niebezpieczne dla zdrowia i życia dziecka z wrodzoną wadą serca. W większości krajów Europy profilaktyka przeciwko RSV jest prowadzona u wszystkich dzieci z wrodzoną hemodynamicznie istotną 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.</p> <p>Paliwizumab jest refundowany w 10 krajach Unii Europejskiej – w tym w 3 krajach o podobnym</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<p>do Polski PKB per capita.</p> <p>Rada uważa zaproponowany RSS za niewystarczający i proponuje obniżenie koszty leku i capping.</p> <p>W związku z powyższym Rada przyjęła stanowisko jak wyżej.</p>
<p><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 43/2015 z dnia 25 maja 2015 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis, palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50mg, 1 fiol.+1 amp., EAN: 5909990815616, Synagis , palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiol+1 amp., EAN: 5909990815715, we wskazaniu zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-1-Q20-Q24) na wskazanych we wniosku warunkach.</p> <p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis, palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50mg, 1 fiol.+1 amp., EAN: 5909990815616, Synagis , palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiol+1 amp., EAN: 5909990815715, we wskazaniu zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-1-Q20-Q24) 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><u>Uzasadnienie rekomendacji:</u></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 p/wirusowi RS w podanym wskazaniu.</p> <p>Ocena ekonomiczna wskazała, że zastosowanie paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV jest technologią droższą od obecnie stosowanej, ale jednocześnie skuteczniejszą. Technologia ta może być opłacalna przy obniżeniu ceny i zastosowaniu 100 letniego horyzontu czasowego, który może być trudny do osiągnięcia w rzeczywistych warunkach, ze względu na fakt, że modelowanie nie uwzględnia możliwości wystąpienia innych niż astma schorzeń, które mogą wpłynąć na skrócenie oczekiwanej długości życia, a wynających chociażby z profilu bezpieczeństwa paliwizumabu (...).</p> <p>Wobec powyższych wątpliwości, i biorąc pod uwagę trudną do uwzględnienia w modelowaniu różnorodność przypadków klinicznych, obniżenie ceny paliwizumabu (bezpośrednie lub z wykorzystaniem instrumentu dzielenia ryzyka) ma na celu zapewnienie, że inkrementalny wskaźnik kosztów-efektywności (użyteczności) w warunkach praktyki klinicznej zbliży się do progu opłacalności.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 68/2015, 69/2015 z dnia 25 maja 2017 r.</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis (palivizumabum), proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, (...), we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (ICD-10, Q20-Q24), 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><u>Uzasadnienie stanowiska:</u></p> <p>Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność, jak również, bezpieczeństwo stosowania paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS. Brak jest innych skutecznych metod zapobiegających zakażeniom RSV. Sezonowe (od października do kwietnia) podawanie w comiesięcznych odstępach (do 5x) przyczynia się do istotnej redukcji zarówno zakażeń, jak i ciężkich powikłań, zmniejszając wybitnie okresy hospitalizacji. Wszyscy eksperci zalecają stosowanie profilaktyki przeciw ciałami 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>

### 3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

#### 3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania

Tabela 4. Wnioskowany sposób finansowania

<b>Proponowana cena zbytu netto</b>	Synagis (paliwizumab), 100 mg, 1 fio ka 1 ml, (100mg/ml): [redacted] Synagis (paliwizumab), 50 mg, 1 fio lka 0,5 ml, (100mg/ml): [redacted]
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	Lek stosowany w ramach programu lekowego.
<b>Poziom odpłatności</b>	Bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	Obecnie produkt leczniczy Synagis znajduje się na wykazie leków refundowanych (grupa limitowa 1073.0, Palivizumab). Wnioskowane warunki refundacji obejmują pozostanie produktu leczniczego Synagis w obecnej grupie limitowej.
[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	„Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24)”
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	Kwalifikację do programu zatwierdza konsultant wojewódzki w dziedzinie kardiologii dziecięcej w porozumieniu z konsultantem krajowym w dziedzinie kardiologii dziecięcej na podstawie dokumentacji z ośrodka prowadzącego leczenie. Do programu kwalif kują się dzieci poniżej 12 miesiąca życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca z: a) jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego lub b) umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym lub c) sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%. Immunizację należy rozpocząć przed ukończeniem pierwszego roku życia.
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Lek podawany jest podczas sezonu zakażeń wirusem RS (od 1 października do 30 kwietnia) co miesiąc, maksymalnie 5 dawek. Świadczeniobiorca otrzymuje paliwizumab w trakcie pobytu na oddziale lub w ambulatorium. Po operacji serca z użyciem krążenia pozaustrojowego zaleca się podanie kolejnej dawki leku, jak najszybciej po ustabilizowaniu się stanu pacjenta.
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	a) objawy nadwrażliwości na paliwizumab lub jakkolwiek ze składn ków występujących w preparacie; b) objawy nadwrażliwości na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne; c) brak zgody opiekuna prawnego pacjenta.
<b>Dawkowanie</b>	Lek podawany jest w dawce 15 mg/kg masy ciała, we wstrzyknięciu domięśniowym, raz w miesiącu.
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b>	Kliniczne potwierdzenie istotnej hemodynamicznie, wrodzonej wady serca.

<b>Monitorowanie leczenia</b>	Dzieci zakwalifikowane do leczenia paliwizumabem wymagają oceny stanu ogólnego pacjenta (wywiad i badanie fizykalne) przed otrzymaniem kolejnej dawki leku.
<b>Monitorowanie programu:</b>	<ol style="list-style-type: none"> <li>1) Gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawianie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia;</li> <li>2) Uzupełnianie danych zawartych w rejestrze (SMPT) dostępnym za pomocą aplikacji internetowej udostępnionej przez OW NFZ, z częstotliwością zgodną z opisem programu oraz na zakończenie leczenia;</li> <li>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.</li> </ol>

### 3.1.2.3. Ocena analityków Agencji

Wnioskowane warunki objęcia refundacją, tj. kategoria refundacyjna, przynależność do grupy limitowej i poziom odpłatności, są zgodne z zapisami ustawy o refundacji. Lek Synagis (paliwizumab) jest obecnie refundowany w ramach programu lekowego B.40.: „Profilaktyka Zakażeń Wirusem RS (ICD-10 P 07.2, P 07.3, P 27.1)”, w obrębie grupa limitowej - 1073.0, Palivizumab.

Zapisy programu lekowego, dotyczące kryteriów kwalifikacji do programu, zawężają populację docelową w stosunku do tej zgodnej z ChPL Synagis, która obejmuje dzieci poniżej 2 r.ż. urodzonych z ciężkimi wadami serca (do programu kwalifikują się dzieci poniżej 12 miesiąca życia). Wnioskowane warunki refundacji obejmują pozostanie produktu leczniczego Synagis w obecnej grupie limitowej.

Tabela 6.

AWA Synagis do zlecenia nr 205/2016 AOTMiT (OT.4351.36.2016)	Niniejsza AWA do zlecenia nr 102/2018 AOTMiT (OT.4331.14.2018)
<div style="background-color: yellow; height: 100px; width: 100%;"></div>	<div style="background-color: yellow; height: 100px; width: 100%;"></div>

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Wrodzone wady serca (CHD ang. *congenital heart disease*) definiuje się jako nieprawidłowości strukturalne w obrębie wielkich naczyń serca lub klatki piersiowej, o realnym lub potencjalnym znaczeniu funkcjonalnym. CHD może być hemodynamicznie istotne, jeśli znacząco oddziałuje na perfuzję krwi lub wpływa na krążenie. Do wnioskowanego programu lekowego kwalifikują się dzieci z następującymi rozpoznaniem wg. kodu ICD-10:

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

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

Dzieci z CHD należą do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia ciężkiej choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej infekcją wirusem RS. W tej grupie pacjentów przebieg choroby jest cięższy, dochodzi do częstszych powikłań i jest większe ryzyko zgonu.

### Etiologia i patogeneza

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

### Rozpoznanie

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

### Obraz kliniczny, przebieg naturalny, powikłania i rokowanie

Wirus RS może wywoływać zakażenie wszystkich odcinków układu oddechowego. Następstwa zależą od wieku pacjenta, stanu układu immunologicznego i chorób towarzyszących. Zakażenia zwykle są bezobjawowe albo przebiegają łagodnie, pod postacią infekcji górnych dróg oddechowych bądź przeziębienia, szczególnie u starszych dzieci i dorosłych. Możliwy jest jednak ciężki przebieg, z zapaleniem oskrzelików i zapaleniem płuc.

Zakażenie wirusem RS następuje drogą kropelkową, również kontaktową, np. przez ręce personelu zakażone wydalinami chorego, czego skutkiem mogą być zakażenia szpitalne. Epidemie pozaszpitalne zdarzają się zimą i wczesną wiosną. Chorują głównie dzieci do 4 r.ż. Zaraźliwość trwa do 8 dni, a nawet do 4 tygodni u dłużej chorujących. W przebiegu zakażenia RSV pojawiają się przeciwciała w surowicy, ich miano może narastać w okresie do 6 tygodni, szczególnie w klasie IgA i IgG. U młodszych niemowląt narastanie miana przeciwciał może być niewielkie. Nabyta odporność komórkowa nie chroni przed reinfekcją, a odpowiedź immunologiczna limfocytów CD4 i CD8, w tym wydzielanie cytokin, może nawet zaostrzać objawy choroby w przebiegu naturalnej reinfekcji lub po eksperymentalnym szczepieniu przeciw RSV.

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

### Epidemiologia

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

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



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

### Leczenie

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

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

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

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

Źródło: AWA Synagis 2015 zlecenie 048/2015 w BIP AOTMiT; AWA Synagis 2016 zlecenie 205/2016 w BIP AOTMiT

### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

Liczba pacjentów z rozpoznaniem ICD – 10: Q20 – Q24 w latach 2014 – 2017 r., według danych NFZ\* otrzymanych pismem z dnia 06.07.2018 r. znak: DGL.4450.155.2018, przedstawiono w tabelach poniżej.

\*W związku z faktem, że dziecko w pierwszym okresie życia może posługiwać się identyfikatorem opiekuna prawnego, a następnie numerem PESEL istnieje ryzyko, iż przedstawione dane mogą nie odzwierciedlać w pełni danych rzeczywistych.

Równocześnie Departament Gospodarki Lekami uprzejmie informuje, iż przekazywane dane nie stanowią opinii Prezesa Funduszu w zakresie, o którym mowa w art. 31a ust. 1 pkt 7 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2015 r. poz. 581.), tj. w zakresie skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia, w tym dla podmiotów zobowiązanych do finansowania świadczeń opieki zdrowotnej ze środków publicznych.

W dokumencie AWA Synagis – zlecenie 205/2016 AOTMiT wskazano także, iż należy zwrócić uwagę, że z udostępnionych przez NFZ danych nie można wnioskować o stopniu zaawansowania choroby u pacjentów oraz niezbędności wykonania zabiegów kardiologicznych.

**Tabela 7. Liczbę pacjentów w wieku ≤ 1 r.ż. (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie wg ICD – 10: Q20 – Q24 (z rozszerzeniami) określone u pacjentów jako rozpoznanie główne w latach 2014 – 2017 (z podziałem na lata i poszczególne kody rozpoznań)**

Kod ICD-10	Nazwa ICD-10	2014	2015	2016	2017
Q20	WRODZONE WADY ROZWOJOWE JAM I POŁĄCZEŃ SERCOWYCH/	1 502	1 403	1 254	1 177
Q21	WRODZONE WADY ROZWOJOWE PRZEGRÓD SERCA	29 959	29 737	30 988	31 821
Q22	WRODZONE WADY ROZWOJOWE ZASTAWKI PNIA PŁUCNEGO I ZASTAWKI TRÓJDZIELNEJ	1 512	1 469	1 503	1 548
Q23	WRODZONE WADY ROZWOJOWE ZASTAWKI DWUDZIELNEJ	1 273	1 266	1 388	1 349

Kod ICD-10	Nazwa ICD-10	2014	2015	2016	2017
Q24	INNE WRODZONE WADY ROZWOJOWE SERCA	1 283	1 174	1 148	1 074
Łącznie		33 828	33 569	34 936	35 724

**Tabela 8. Liczbę pacjentów w wieku ≤ 1 r.ż. (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie (główne bądź współistniejące) wg ICD – 10: Q20 – Q24 (z rozszerzeniami) oraz rozpoznanie J12.1, J20.5 lub J21.0 (główne bądź współistniejące) w latach 2014 – 2017 (z podziałem na lata i poszczególne kody rozpoznań)**

Kod ICD-10	Nazwa ICD-10	2014	2015	2016	2017
Q20	WRODZONE WADY ROZWOJOWE JAM I POŁĄCZEŃ SERCOWYCH/	15	20	13	24
Q21	WRODZONE WADY ROZWOJOWE PRZEGRÓD SERCA	225	296	327	487
Q22	WRODZONE WADY ROZWOJOWE ZASTAWKI PNIA PŁUCNEGO I ZASTAWKI TRÓJDZIELNEJ	10	15	16	30
Q23	WRODZONE WADY ROZWOJOWE ZASTAWKI DWUDZIELNEJ	15	14	19	23
Q24	INNE WRODZONE WADY ROZWOJOWE SERCA	20	20	15	31

**Tabela 9. Liczbę pacjentów w wieku ≤ 1 r.ż. (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) hospitalizowanych z przyczyną główną hospitalizacji określoną jako J12.1, J20.5 lub J21.0 u których postawiono rozpoznanie (główne) wg ICD – 10: Q20 – Q24 (z rozszerzeniami) w latach 2014 – 2017 (z podziałem na lata)**

Rok realizacji	Liczba pacjentów	Liczba hospitalizacji
2014	200	201
2015	328	331
2016	351	359
2017	513	525

**Tabela 10. Liczbę pacjentów w wieku ≤ 1 r.ż. (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta) hospitalizowanych z przyczyną główną hospitalizacji określoną jako J12.1, J20.5 lub J21.0 u których postawiono rozpoznanie (główne bądź współistniejące) wg ICD – 10: Q20 – Q24 w latach 2014 – 2017 (z podziałem na lata)**

Rok realizacji	Liczba pacjentów
2014	381
2015	632
2016	737
2017	729
Łącznie	1 587

#### Eksperci kliniczni

**Tabela 11. Liczba dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca wg opinii ekspertów**

Ekspert kliniczny	Obecna liczba chorych w Polsce	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku w Polsce	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
<b>Prof. dr hab. Jacek Białkowski</b> Konsultant Krajowy w kardiologii dziecięcej	Brak danych dotyczących całego kraju. W okresie 2016-2018 przeprowadzono badanie epidemiologiczne w woj. Podkarpackim (w opracowaniu).	W opracowaniu dane dot. woj. Podkarpackiego	Brak danych. Wg prof. Maruszewskiego Rejestr KROK w 2017 356 niemowląt operowanych z wady (nie odczytano słowa – Opinia Eksperta napisana ręcznie).	-
<b>Prof. dr hab. Ewa Helwich</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	Wg szacowanych danych liczba hemodynamicznie istotnych wrodzonych wad serca w Polsce wynosi 150-300 rocznie.	Wg rejestru kardiologicznego liczba dzieci operowanych z powodu wady wrodzonej serca w 1. Roku życia wynosi	Oceniam, że liczba niemowląt z hemodynamicznie istotną wadą serca, które wymagają profilaktyki w sezonie zwiększonego ryzyka	-

		ok. 350	zachorowań na RSV wynosi 150-20 dzieci (szacunek własny).	
--	--	---------	---	--

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowo opinie ekspertów klinicznych przedstawione w AWA Synagis do zlecenia nr 205/2016 AOTMiT dotyczące liczebności populacji wnioskowanej, dla wskazania tożsamego z omawianym w niniejszej analizie weryfikacyjnej Agencji.

**Tabela 12. Liczebność populacji wnioskowanej na podstawie opinii ekspertów klinicznych przedstawione w AWA Synagis – zlecenie 205/2016 AOTMiT**

Roczna liczebność populacji, u której wnioskowana technologia może być zastosowana	
<b>Prof. dr hab. Ewa Helwich</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	<ul style="list-style-type: none"> <li>ok. <u>300-350 dzieci</u></li> <li>na podstawie rejestru głównych typów operacji kardiologicznych w 2011r. w poszczególnych ośrodkach w Polsce. Kardiologia i Torakochirurgia Polska 2012; 2:284-285</li> </ul>
<b>Prof. dr hab. Jacek Białkowski</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii dziecięcej	ok. <u>150 dzieci</u> na rok
<b>Prof. dr hab. n. med. Jadwiga Moll</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii dziecięcej	<ul style="list-style-type: none"> <li>Szacunkowo ok. <u>300 pacjentów</u> rocznie (do 2 r.ż.) z wadą serca</li> <li>Ok. 2 tys. wcześniaków ur. przed 35 tyg. życia</li> <li>Wg. raportu KROK</li> </ul>
<b>Prof. dr hab. Ryszard Lauterbach</b> Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neonatologii	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie więcej niż <u>300 niemowląt</u> w ciągu roku</li> <li>na podstawie danych zawartych w rejestrze procedur kardiologicznych KROK, liczebność populacji obejmującej wszystkich pacjentów z wrodzonymi wadami serca,</li> </ul>
<b>Prof. nadzw. dr hab. n. med. Teresa Jackowska</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii	<ul style="list-style-type: none"> <li>nie więcej niż <u>300 pacjentów</u></li> <li>na podstawie danych z rejestru KROK</li> </ul>

### 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](http://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](http://www.nzgg.org.nz/search));
- Trip, (<https://www.tripdatabase.com/>);
- Agency for Healthcare Research and Quality (AHRQ), ([www.ahrq.gov](http://www.ahrq.gov));
- Stronę internetową Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego (PTN), ([www.neonatologia.edu.pl/](http://www.neonatologia.edu.pl/));
- Stronę internetową Polskiego Towarzystwa Wakcynologii (PTW), ([ptwakc.org.pl](http://ptwakc.org.pl)).

Wykorzystano słowa kluczowe: respiratory syncytial virus, RSV, bronchiolitis, wirus syncytium nabłonka oddechowego, wirus RS, palivizumab, paliwizumab, Synagis.

Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 16.07.2018 r. Dokonano aktualizacji najważniejszych wytycznych klinicznych odnalezionych przez Agencję podczas opracowania wcześniejszych analiz weryfikacyjnych dla leku Synagis dotyczących zapobiegania zakażeniom wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie

wrodzoną wadą serca. Najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych opublikowanych w przeciągu ostatnich pięciu lat przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 13. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
PTN 2017 (Polska)	<p>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego dotyczą standardów opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce.</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 zalecanym jest 5 dawek leku w miesięcznych odstępach. Skuteczność takiej strategii wykazano w randomizowanych, wielośrodkowych badaniach klinicznych: Impact Trial i Cardiac Synagis Study. (...)</i></p> <p><u>Obraz kliniczny zakażeń o etiologii RSV</u></p> <p><i>Zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia, wymagającego hospitalizacji i wentylacji mechanicznej, istnieje u dzieci urodzonych przedwcześnie, z dysplazją oskrzelowo-płucną (ang. bronchopulmonary dysplasia, BPD) i istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.</i></p> <p><i>U pacjentów z wrodzoną wadą serca zakażenia dolnych dróg oddechowych zwielokrotniają zachorowalność i śmiertelność. Wykazano, że zakażenie RSV może być przyczyną opóźnienia operacji kardiologicznej u 35% dzieci, a każde odroczenie operacji zwiększa ryzyko poważnych powikłań, w tym nadciśnienia płucnego. Ze względu na brak możliwości skutecznego leczenia zapalenia oskrzelików preferowane są metody zapobiegania niespecyficznego i specyficznego (paliwizumab).</i></p> <p><u>Immunizację przeprowadza się jednorazowo i należy rozpocząć ją przed ukończeniem przez dziecko 1 r.ż.</u> 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. Istnieje wtedy opcja, aby profilaktykę w ramach programu lekowego przeprowadzić w następnym 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.</p> <p><u>Kierunki zmian w Polsce</u></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 rozszerzenia populacji kwalifikowanej do sezonowej profilaktyki zachorowań na RSV, przede wszystkim o dzieci urodzone między 29. a 32. t.c., <u>jak również dzieci z hemodynamicznymi istotnymi wadami serca.</u></i></p>
PGE 2016 NPOA (Polska)	<p>Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego.</p> <p>Ostre zapalenie oskrzeli u dzieci i dorosłych oraz oskrzeli ków u niemowląt:</p> <p>Pacjent hospitalizowany z powodu zakażenia RSV powinien zostać umieszczony w osobnym pomieszczeniu lub być kohortowany z innymi pacjentami zakażonymi tym wirusem [BII]*.</p> <p>Niemowlęta i dzieci poniżej 2 roku życia hospitalizowane z powodu zakażenia dolnych dróg oddechowych powinny zostać poddane izolacji kontaktowej w okresie wstępowania objawów choroby [BII].</p> <p>W szczególności konieczne jest odseparowanie dzieci z zakażeniami dróg oddechowych od dzieci z czynnikami ryzyka rozwoju ciężkiego zapalenia oskrzelików [AII]. Osoby zajmujące się dzieckiem muszą zachować higienę rąk (mycie wodą z mydłem, ew. odkażanie preparatami na bazie alkoholu).</p> <p><u>W pierwszym roku u dzieci zagrożonych ciężkim przebiegiem zakażenia RSV (niemowlęta z hemodynamicznie istotną chorobą serca lub przewlekłą chorobą płuc) należy stosować profilaktykę zakażeń RSV paliwizumabem.</u></p> <hr/> <p>Kategoryzacja rekomendacji wg ich siły i jakości dowodów wspierających została oparta na zaleceniach Amerykańskiego Towarzystwa Chorób Zakaźnych (ang. <i>Infectious Diseases Society of America</i>) i United States Public Health Service.</p> <p>Wydawnictwo sfinansowane ze środków będących w dyspozycji Ministra Zdrowia w ramach programu zdrowotnego pn.: „Narodowy Program Ochrony Antybiotyków na lata 2011-2015”.</p>
MGE 2017 (Świat)	<p>Opracowanie stanowi zalecenia międzynarodowej grupy ekspertów z dziedziny kardiologii dziecięcej.</p> <p>Eksperti zauważają, że decyzję o włączeniu profilaktyki u dzieci z CHD powinni podejmować kardiolodzy dziecięcy w oparciu o lokalne wytyczne, gdyż te mogą się różnić pomiędzy poszczególnymi krajami.</p> <p>Pracownicy służby zdrowia powinni zapoznać się z odpowiednimi krajowymi wytycznymi, aby zaspokoić potrzeby</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>immunoprofilaktyki u dzieci z CHD [1a]<sup>A</sup></p> <p>Immunoprofilaktykę przeciw poważnym chorobom związanym z zakażeniem RSV należy rozważyć u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>dzieci poniżej 2 roku życia z nieoperowaną hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (hsCHD), które wymagają leczenia zastoinowej niewydolności serca; z siniczą postacią choroby, z utlenowaniem krwi tętniczej &lt;85% oraz z nadciśnieniem tętniczym, lub u których występują objawowe nieprawidłowości w drogach oddechowych [1a];</li> <li>dzieci w pierwszym roku życia, operowanych chirurgicznie z powodu CHD z szczałkowymi defektami lub u dzieci w wieku od 1-2 lat do 6 miesięcy po operacji lub indywidualnie na podstawie historii choroby pacjenta. Należy rozważyć podanie dawki paliwizumabu bezpośrednio po zabiegu z użyciem krążenia pozaustrojowego z uwagi na obserwowane zmniejszenie stężenia paliwizumabu w surowicy do poziomu niezapewniającego dostatecznej ochrony [1a; 1b];</li> <li>dzieci młodszych niż 2 lata leczonych z powodu idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego (za pomocą np. leków rozszerzających naczynia płucne, tlenem, lekami moczopędnymi lub antykoagulantami), idiopatycznego tętniczego nadciśnienia płucnego (zdefiniowanego jako spoczynkowe średnie ciśnienie w tętnicy płucnej &gt; 25 mm Hg od zakończenia pierwszych kilku miesięcy życia) lub z nadciśnieniem płucnym związanym z CHD lub nadciśnieniem wtórnym związanym z kardiomiopatią [1a; 1b];</li> <li>dzieci młodszych niż 1 rok z kardiomiopatiami wymagającymi leczenia, w tym z zastoinową niewydolnością serca i wymagającymi podaży tlenu [2a; 2b];</li> <li>dzieci w wieku poniżej 2 lat z udokumentowaną hsCHD, kardiomiopatiami lub innymi formami choroby niedokrwiennej serca, które obecne wytyczne określają jako powody do wdrożenia profilaktyki. Chociaż dzieci z nawracającymi zaburzeniami rytmu i kanaloopatiami nie są kandydatami do immunoprofilaktyki przeciwko poważnym chorobom z powodu zakażenia RSV jako takiego [3,4];</li> <li>dzieci młodszych niż 2 lata, które znajdują się na liście oczekujących na przeszczep serca lub dzieci w wieku poniżej 2 lat w pierwszym roku po przeszczepieniu serca [3];</li> <li>dzieci w wieku poniżej 2 lat z chorobą genetyczną lub chorobą towarzyszącą, które mają hsCHD, niezależnie od pierwotnej diagnozy [2a];</li> <li>dzieci w wieku poniżej 12 miesięcy, które są hospitalizowane z powodu zabiegów chirurgicznych lub innych przyczyn medycznych lub hospitalizowanych na oddziale intensywnej opieki w okresie okołoperacyjnym, aby zapobiec rozprzestrzenianiu się zakażenia RSV podczas epidemii RSV u wszystkich pacjentów z CHD [3, 4]</li> </ul> <p><sup>A</sup>Oxford Centre for Evidence-based Medicine – Levels of Evidence <a href="https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/">https://www.cebm.net/2009/06/oxford-centre-evidence-based-medicine-levels-evidence-march-2009/</a> [dostęp 18.07.2018 r.]</p>
<p><b>NPA 2018* (USA)</b></p> <p>*wytyczne na rok 2018 opublikowane w 2017 roku</p>	<p>Wytyczne dotyczą zapobiegania zakażeniom wirusem RS.</p> <p>Wytyczne dla dzieci z wrodzoną wadą serca dotyczą dzieci poniżej 24 m.ż.</p> <p>Pacjenci, u których zalecana jest profilaktyka przed zakażeniem RSV (na podstawie silnych dowodów naukowych):</p> <p>Wykazano, że niemowlęta z CHD odnoszą korzyści ze stosowania paliwizumabu. Stopień i ciężkość choroby serca mogą wpływać na decyzję o podjęciu profilaktyki RSV. Sinicza postać choroby serca jest dla pacjenta znacznym ryzykiem, ponieważ dostarczanie tlenu jest już upośledzone. Chociaż w przypadku niesinicznych wad serca wykazano zwiększone względne ryzyko, dla związanego z zakażeniem RSV przyjęciem do szpitala, w porównaniu z siniczą postacią choroby, wskaźniki przyjęć do szpitali dla obu grup pacjentów, u których zastosowano paliwizumab, są podobne.</p> <p>Niemowlęta z złożonymi CHD (ang. Complex Congenital Heart Disease, CCHD) są zagrożone i powinny być brane pod uwagę do podjęcia profilaktyki przed zakażeniem RSV, włączając w to dzieci z: zespołem niedorozwoju lewego lub prawego serca; wspólnym pniem tętniczym; tetralogią Fallota; arterią płucną; przełożeniem wielkich pni tętniczych; przerwanym łukiem aorty; ubytkiem przegrody międzykomorowej; przetrwałym przewodem tętniczym z wykazaną niewydolnością serca; kardiomiopatiami, arytmiami mogącymi powodować zaburzenia hemodynamiczne i niemowlęta, które są potencjalnymi kandydatami do przeszczepu serca.</p> <p>Dzieci po przeszczepie serca są szczególnie narażone na zakażenie RSV i powinny zostać objęte profilaktyką.</p> <p>Aby wykluczyć niemowlę z otrzymania paliwizumabu, niemowlę musi posiadać udokumentowane zrzeczenie od leczenia zapewnione przez kardiologa certyfikowanego przez radę, które potwierdza, iż wada serca jest hemodynamicznie nieistotna i tym samym brak jest dodatkowego ryzyka dla zakażenia RSV.</p> <p>W sezonie zakażeń RSV dzieci, które otrzymały pozaustrojową oksygenację membranową (ang. Extracorporeal Membrane Oxygenation, ECMO) lub jakakolwiek inną formę obejścia sercowego powinny otrzymać comiesięczną profilaktykę. Jeśli dziecko przyjmuje paliwizumab podczas aktywnego sezonu RSV, dodatkową dawkę profilaktyki należy rozważyć, gdy tyko dziecko zakończy stosowanie krążenia pozaustrojowego.</p> <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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>CPS 2015 (Kanada)</b> (potwierdzone w 2018 r.)</p>	<p>Wytyczne dotyczą zapobiegania hospitalizacji związanych z infekcjami RSV.</p> <p>W wytycznych zwrócono uwagę, że ze względu na minimalny wpływ paliwizumabu na częstość hospitalizacji w wyniku zakażenia RSV, profilaktyka paliwizumabem jest rekomendowana wyłącznie u dzieci z grup najwyższego ryzyka.</p> <p>Prawidłowa higiena rąk w domu i unikanie kontaktu dzieci wysokiego ryzyka z osobami z zakażeniami układu oddechowego, są praktyczne, i pozostają najważniejsze dla profilaktyki RSV. Należy zachęcać do karmienia piersią i unikania narażenia na dym papierosowy. Biorąc pod uwagę, że skuteczność paliwizumabu wynosi &lt;50% w grupach największego ryzyka (CLD lub CHD) i że większość hospitalizacji występuje u zdrowych niemowląt, należy ukierunkować więcej edukacji na takie strategie profilaktyczne.</p> <p>Profilaktykę paliwizumabem zaleca się u: dzieci z hemodynamicznie istotną CHD lub CLD, które wymagają podawania diuretyków, leków rozszerzających oskrzela, sterydów lub podaży tlenu, <u>zaleca się rozpoczęcie profilaktyki paliwizumabem poniżej 12. m.ż. w momencie rozpoczęcia sezonu RSV.</u></p> <p>Ponieważ częstość występowania RSV zmniejsza się w drugim roku życia, paliwizumab nie jest wskazany podczas drugiego sezonu RSV u niemowląt z CHD lub u zdecydowanej większości dzieci z CLD (z wyjątkiem tych, które nadal są lub odstawiają uzupełniający tlen w okresie ostatnich trzech miesięcy).</p>
<p><b>PHE 2015 (Anglia)</b></p>	<p>Wytyczne angielskiej agencji rządowej ds. Zdrowia Publicznego (PHE) zostały sformułowane przez komitet ekspertów ds. szczepień i immunizacji (Joint Committee on Vaccination and Immunisation, JCVI).</p> <p>Celem biernej immunizacji jest ochrona zagrożonych niemowląt, u których zakażenie RSV może spowodować ciężką chorobę lub śmierć oraz ochrona wszystkich dzieci w wieku poniżej 24 miesięcy z ciężkim zespołem złożonego niedoboru odporności (ang. Severe Combined Immunodeficiency Syndrome, SCID).</p> <p>Na podstawie analizy stosunku kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych profilaktyka paliwizumabem (Synagis®) jest zalecana do stosowania u wszystkich dzieci w następujących grupach:</p> <p>Dzieci z grupy wysokiego ryzyka związanego z występowaniem wrodzonych wad serca (CHD):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Wcześnieiki z hemodynamicznie istotną, niesiniczą postacią CHD (w zależności od wieku na początku sezonu zakażeń RSV określonego szczegółowo w wytycznych);</li> <li>• Siniczne i niesinicze CHD z dodatkowo występującymi chorobami współistniejące, szczególnie w przypadku zaburzeń wielonarządowych</li> </ul>
<p><b>AAP 2014 (USA)</b> (reewaluacja w 2017 r.)</p>	<p>Wytyczne dotyczą profilaktyki hospitalizacji związanych z zakażeniem wirusem RS u niemowląt i dzieci z grup zwiększonego ryzyka zakażeniem.</p> <p>Dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.</p> <p>Niektóre dzieci w wieku 12 miesięcy lub młodsze z hemodynamicznie istotną CHD mogą odnieść korzyści z profilaktyki paliwizumabem. Dzieci z hemodynamicznie istotną CHD, które najprawdopodobniej skorzystają na immunoprofilaktyce, obejmują:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niemowlęta z sinicznymi wadami serca, które otrzymują leki kontrolujące zastoinową niewydolność serca i u których konieczne będzie przeprowadzenie zabiegu kardiochirurgicznego;</li> <li>• niemowlęta z umiarkowanym do ciężkiego nadciśnieniem płucnym.</li> </ul> <p>Decyzje dotyczące profilaktyki paliwizumabem u niemowląt z sinicznymi wadami serca w pierwszym roku życia mogą być podejmowane w porozumieniu z kardiologiem dziecięcym.</p> <p>Zalecenia te dotyczą niemowląt kwalifikujących się do profilaktyki paliwizumabem w pierwszym roku życia, urodzonych w ciągu 12 miesięcy od rozpoczęcia sezonu RSV.</p> <p>Profilaktyki zakażeń RSV nie należy stosować u pacjentów z CHD, u których nie ma dodatkowych czynników ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia wirusem RS, tj. u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci z nieistotną hemodynamicznie chorobą serca (m.in.: ubytek przegrody międzyprzedsionkowej typu otworu wtórnego, mały ubytek przegrody międzykomorowej, zwężenie prawego ujścia tętniczego, niepowikłane zwężenie zastawki aortalnej, łagodna koarktacja aorty, przetrwały przewód tętniczy);</li> <li>• niemowląt po korekcji wady serca, chyba że wymagają dalszego leczenia farmakologicznego niewydolności serca;</li> <li>• niemowląt z łagodną kardiomiopatią niewymagającą farmakoterapii;</li> <li>• dzieci w 2. roku życia.</li> </ul> <p>Pacjenci stosujący profilaktykę paliwizumab, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny w krążeniu pozaustrojowym i wymagają kontynuowania profilaktyki, powinni otrzymać dodatkową dawkę paliwizumabu (15 mg/kg m.c.) po zabiegu z użyciem krążenia pozaustrojowego lub na zakończenie pozaustrojowej oksygenacji membranowej. Dotyczy to niemowląt i dzieci poniżej 24 m.ż.</p> <p>Profilaktykę z użyciem paliwizumabu można również rozważyć u dzieci poniżej 2. r.ż., u których przeprowadzono transplantację serca w czasie sezonu zakażeń wirusem RS.</p>
<p><b>PHAC 2014 (Kanada)</b></p>	<p>Konsensus ekspertów komitetów poparty oceną jakości dostępnych dowodów naukowych i danych na temat immunizacji.</p> <p>Profilaktyczne podanie paliwizumabu powinno być rekomendowane, w celu zmniejszenia ryzyka poważnych zakażeń RSV wymagających hospitalizacji i podawania tlenu u wybranych niemowląt i dzieci poniżej 24 r.ż. z CLD oraz hemodynamicznie istotną CHD (postać sinicza i niesinicza choroby).</p> <p>U dzieci stosujących profilaktykę paliwizumabem, u których przeprowadzono zabieg chirurgiczny w krążeniu pozaustrojowym, zaleca się podanie dodatkowej dawki paliwizumabu wkrótce po powrocie do stanu stabilnego, jeśli kontynuowanie profilaktyki jest nadal wskazane.</p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	Nie zaleca się stosowania profilaktyki u dzieci z niepowłanymi małymi ubytkami międzykomorowymi czy międzyprzedsionkowymi, jak również z nieistotnymi hemodynamicznie CHD, do których należy m.in. przetwóży przewod tętniczy.

Skróty: **AAP** - American Academy of Pediatrics; **CHD** – wrodzone wady serca (ang. congenital heart disease); **CLD** – przewlekła choroba płuc (ang. chronic lungs disease); **CPS** - Canadian Paediatric Society; **MGE** – Międzynarodowa Grupa Ekspertów; **m.ż.** – miesiąc życia; **NPA** - National Perinatal Association; **NPOA** - Narodowy Program Ochrony Antybiotyków; **PGE** – Polska Grupa Ekspertów; **PHAC** - Public Health Agency of Canada; **PHE** - Public Health England; **PTN** – Polskie Towarzystwo Neonatologiczne; **r. ż.** – rok życia

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

Wytyczne: PTN 2017, PGE 2016, AAP 2014 oraz PHAC 2014 zalecają stosowanie paliwizumabu u pacjentów z populacji wnioskowanej (zgodnej z uzgodnionym programem lekowym).

Zalecenia NPA 2018 wskazują, aby profilaktykę za pomocą paliwizumabu stosować u dzieci poniżej 24 m.ż. z siniczą postacią choroby, niemowląt ze złożonymi CHD (ang. Complex Congenital Heart Disease, CCHD) i u dzieci po przeszczepie serca.

Wytyczne CPS 2015 zalecają stosowanie paliwizumabu u dzieci poniżej 12. m.ż. w momencie rozpoczęcia sezonu RSV z hemodynamicznie istotną CHD lub CLD, które wymagają podawania diuretyków, leków rozszerzających oskrzela, sterydów lub podaży tlenu.

Natomiast wytyczne PHE z 2015 roku wskazują, aby paliwizumab podawać wcześniakom z hemodynamicznie istotną, niesiniczą postacią CHD (w zależności od wieku na początku sezonu zakażeń RSV określonego szczegółowo w wytycznych) oraz dzieciom z siniczą i niesiniczą postacią CHD z dodatkowo występującymi chorobami współistniejące, szczególnie w przypadku zaburzeń wielonarządowych.

### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Wystąpiono o opinię do 5 ekspertów klinicznych. Otrzymano dwie odpowiedzi od ekspertów klinicznych oraz jedno stanowisko organizacji reprezentujących pacjentów, które przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 14. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych**

Ekspert	Prof. dr hab. Jacek Białkowski Konsultant Krajowy w kardiologii dziecięcej	Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii
Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe	Zmniejszenie objawów i chorobowości związanych z infekcjami RSV u dzieci w wrodzonych wadami serca (WWS)	<p><u>Istotny klinicznie punkt końcowy:</u> Zmniejszenie ryzyka ciężkich, zagrażających życiu zakażeń RSV w grupie dzieci z wws. Zmniejszenie ryzyka odroczenia terminu korekcji kardiochirurgicznej z powodu zachorowania na RSV. Zmniejszenie ryzyka zachorowania we wczesnym okresie pooperacyjnym.</p> <p><u>Minimalna różnica odczuwalna przez chorego:</u> Ochrona przed zachorowaniem nie dopuszcza do dodatkowego obciążenia niewydolnego układu krążenia w warunkach wrodzonej, hemodynamicznie istotnej, wady serca i może być warunkiem przeżycia.</p>
Technologie opcjonalne	Brak	<p><u>Aktualnie stosowane technologie medyczne:</u> Brak jest możliwości profilaktyki (brak szczepień) oraz brak skutecznego leczenia przyczynowego. Odsetek pacjentów stosujących aktualnie stosowane technologie medyczne: Profilaktyka zbyt droga, aby mogła być stosowana bez refundacji. Pojedyncze dzieci objęte były profilaktyką opłacaną przez fundacje.</p>
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	-	Brak dostępnych skutecznych opcji leczenia.

<b>Ekspert</b>	<b>Prof. dr hab. Jacek Białkowski</b> Konsultant Krajowy w kardiologii dziecięcej	<b>Prof. dr hab. Ewa Helwich</b> Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	Zastosowanie Synagisu w odniesieniu do wyselekcjonowanej grupy chorych powinno być skuteczną metodą profilaktyki WWS	Akredytacja ośrodków kardiologicznych do podawania paliwizumabu w sezonie ryzyka zachorowania.
Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii	Wg przeprowadzonych badań własnych (grant Sekcji Kard. Dziec. PTK) do programu powinny kwalifikować się jedynie dzieci <6 miesiąca życia (dane jeszcze nie opublikowane). Podobne wskazania (tj. ten przedział wiekowy) obowiązują w profilaktyce RSV za pomocą Synagisu w Szwecji.	Konieczność szkolenia personelu w ośrodkach akredytowanych, obejmująca także wdrożenie do programu SMPT i organizacja przetargu na zakup preparatu Synagis.
Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?	jw.	Ścisłe zdefiniowane kryteria kwalifikacji zapobiegają nadużyciom i niewłaściwemu stosowaniu profilaktyki w programie lekowym.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?	jw.	Wśród wszystkich dzieci z wrodzonymi wadami serca te z hemodynamicznie istotnymi wadami, bo są one najmniej ustabilizowane krążeniowo.
Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?	jw.	Dzieci z nieistotnymi hemodynamicznie wadami serca mają mniejsze ryzyko ciężkiego zachorowania w okresie niemowlęcym.
Proszę wymienić kluczowe przyczyny, dla których, we wskazaniu podanym na początku formularza, wnioskowana technologia: a) powinna być finansowana ze środków publicznych	Domniemana poprawa zdrowotności dzieci z WWS. Podobna profilaktyka za pomocą Synagisu obowiązuje w większości krajów UE.	Dzieci z wrodzoną hemodynamicznie istotną wadą serca są jedyną grupą ryzyka zakażeń RSV, w której mimo licznych światowych i polskich rekomendacji oraz o brzymiej potrzeby klinicznej, do tej pory nie wprowadzono w Polsce możliwości profilaktyki w ramach programu lekowego.  Istotna hemodynamicznie wrodzona wada serca w znaczący sposób upośledza funkcjonowanie układu krążenia i wymaga interwencji kardiologicznej. Stwierdzono, że zakażenie RSV może być przyczyną opóźnienia operacji kardiologicznej aż u 35% takich dzieci. Stwarza to większe ryzyko powikłań pooperacyjnych, w tym nadciśnienia płucnego.
b) nie powinna być finansowana ze środków publicznych	-	-

Tabela 15. Stanowisko organizacji reprezentujących pacjentów w sprawie refundacji leku Synagis (paliwizumab)

<b>Stanowisko Pani Katarzyny Parafianowicz, Prezes Zarządu Fundacja Serce Dziecka, Przewodniczący Rady Fundacji</b>	
Proszę określić najbardziej dotkliwe objawy ocenianego stanu klinicznego z punktu widzenia chorego.	Wirus RS jest groźnym czynnikiem wywołującym ostrą niewydolność oddechową u dzieci z wrodzonymi wadami serca. Ta grupa dzieci jest w sposób szczególny narażona na zakażenie wirusem RS. Infekcja wywołana przez wirus RS bardzo często związana jest z koniecznością hospitalizacji w oddziale intensywnej terapii, może opóźnić ratującą życie operację kardiologiczną oraz przyczynić się do pogorszenia stanu zdrowia dziecka. Z kolei w okresie rekonwalescencji pooperacyjnej w okresie obniżonej odporności organizmu zakażenie może być bardzo niebezpieczne dla zdrowia i życia dziecka z wrodzoną wadą serca.
Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?	Niestety aktualnie nie ma żadnego alternatywnego postępowania klinicznego, dlatego też dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca każdego roku zapadają na choroby układu oddechowego wynikające z zakażenia wirusem RSV. Immunizacja jest jedynym sposobem zabezpieczenia tej szczególnej grupy dzieci przed infekcjami układu oddechowego.
Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia	Refundacja Synagisu dla dzieci z wrodzonymi wadami serca.



<b>Stanowisko Pani Katarzyny Parafianowicz, Prezes Zarządu Fundacja Serce Dziecka, Przewodniczący Rady Fundacji</b>	
mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?	
Proszę wskazać, odnośnie których aspektów choroby pacjenci oczekują poprawy po zastosowaniu nowej technologii.	<p>Każda infekcja u dziecka z wrodzoną wadą serca zaburza plan jego leczenia, co w konsekwencji jest niebezpieczne dla jego zdrowia i rokowań. Fundacja Serce Dziecka obserwowała już wiele przypadków dzieci z wrodzoną wadą serca, których operacja została opóźniona z powodu zakażenia układu oddechowego. To poważna komplikacja medyczna i duży stres dla rodziny. Zakażenie wirusem RS może prowadzić do ostrej niewydolności oddechowej, wywołanej zapaleniem oskrzeli ków, co dodatkowo naraża dziecko na konieczność hospitalizacji w oddziale OIOM, zaburza funkcjonowanie rodziny, wymaga zwolnienia z pracy dla rodzica i zupełnie niepotrzebnie obciąża budżet państwa z powodu konieczności intensywnej terapii dzieci niewydolnych oddechowo. Niweczy również wysiłek oraz finanse związane z leczeniem kardiologicznym.</p> <p>Immunizacja sprzyja lepszemu funkcjonowaniu dziecka, utrzymaniu jego planu leczenia i leczenia kardiologicznego, wzmacnia jego odporność, zabezpiecza przed infekcjami wywołanymi przez wirusa RS i chroni przed dodatkowymi hospitalizacjami na innych oddziałach. Sfinansowanie immunizacji zmniejszyłoby również stres rodziców związany z ryzykiem infekcji oraz traumę jaką jest opieka nad ciągle chorym dzieckiem.</p>
Proszę wskazać jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii.	Program jest prowadzony za granicą oraz w Polsce dla dzieci urodzonych przedwcześnie i nie mamy żadnych informacji o problemach wynikających z podawania paliwizumabu.
Inne uwagi.	<p>Fundacja otrzymuje wiele próśb od rodziców dzieci z wrodzonymi wadami serca w sprawie sfinansowania profilaktyki anty RSV. Profilaktyka ta jest dostępna dla tej grupy dzieci we wszystkich krajach Unii Europejskiej. Lekarze kardiologów w Polsce, od lat zabiegają o stworzenie programu lekowego, który obejmie profilaktyką anty RSV. dzieci z wrodzonymi wadami serca Rodzice są informowani przez kardiologów o możliwych powikłaniach ze strony układu oddechowego na skutek ciężkiego zakażenia wirusem RS, dlatego zwracają się do Fundacji z prośbą o sfinansowanie tej profilaktyki. Niestety Fundacja z pozyskiwanych środków nie jest w stanie zabezpieczyć zapotrzebowania dla wszystkich dzieci z wrodzonymi wadami serca. Jednocześnie rodzice nie są w stanie pokryć kosztów profilaktyki z własnych środków, ponieważ rodziny z dziećmi z wrodzonymi wadami serca i tak są ogromnie obciążone kosztami związanymi z opieką nad chorym dzieckiem. Opieka nad dzieckiem podczas jego hospitalizacji wiąże się z koniecznością poniesienia kosztów hotelu, wyżywienia, dojazdów oraz zorganizowaniem opieki nad rodzeństwem chorego dziecka. Co więcej, często opieka nad dzieckiem z wrodzoną wadą serca uniemożliwia pracę zawodową i zarobkowanie jednemu z rodziców. Sfinansowanie profilaktyki anty RSV przez Państwo byłoby prawdziwą inwestycją w zdrowie, pozwoliłoby im na szybszą rekonwalescencję, a co najważniejsze pozwoliłoby na uniknięcie dodatkowych hospitalizacji na oddziałach OIOM z powodu zakażenia. Warto podkreślić, że pobyt w szpitalu z powodu zakażeń wirusem po pierwsze niejednokrotnie powoduje odroczenie operacji, co może skutkować gorszym rokowaniem leczenia wady serca, a po drugie wiąże się z ogromnymi kosztami opieki szpitalnej podczas pobytu na OIOM-ie. Hospitalizacja dziecka jest o brzyźmią traumą zarówno dla dziecka jak i jego rodziny, dlatego warto jest zadbać o to by dzieci z wadami serca, które z powodu swojej choroby i tak często przebywają w szpitalach nie były narażone na niepotrzebne, dodatkowe pobyty. Dlatego profilaktyka zakażeń wirusem RSV jest tak istotna.</p>

W tabeli poniżej przedstawiono dodatkowo opinie ekspertów klinicznych przedstawione w AWA Synagis do zlecenia nr 205/2016 AOTMiT, dla wskazania tożsamego z omawianym w niniejszej analizie weryfikacyjnej Agencji.

**Tabela 16. Przegląd interwencji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu według opinii ekspertów klinicznych przedstawione w AWA Synagis – zlecenie 205/2016 AOTMiT**

Ekspert	Prof. dr hab. Ryszard Lauterbach Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. Jacek Białkowski Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii dziecięcej	Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. Jadwiga Moll Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii dziecięcej	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii
<b>Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce</b>	„Aktualnie nie stosuje się żadnych form profilaktyki zakażeń wywołanych wirusem RS w grupie dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca”	„Brak”	Brak uzasadnienia	„Nie ma alternatywnej metody leczenia zakażeń wirusem RSV. Jediną metodą dostępną jest bierna immunoprofilaktyka.”	„Dzieci z wrodzoną istotną hemodynamicznie wadą serca nie mają obecnie stosowanej profilaktyki zakażeń wirusem RS.”

Ekspert	Prof. dr hab. Ryszard Lauterbach Konsultant Wojewódzki w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. Jacek Białkowski Konsultant Krajowy w dziedzinie kardiologii dziecięcej	Prof. dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii	Prof. dr hab. Jadwiga Moll Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii dziecięcej	Prof. nadzw. dr hab. n. med. Teresa Jackowska Konsultant Krajowy w dziedzinie pediatrii
<b>Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce najprawdopodobniej zostanie zastąpiona przez wnioskowaną</b>	„Brak aktywnego postępowania profilaktycznego w tej grupie pacjentów.”	„Wprowadzenie szczepień przeciw RSV (ciągle w opracowaniu).”	„Ze względu na brak skutecznych metod leczenia zakażeń RSV jedynym sposobem uzyskania kontroli nad infekcjami RSV jest profilaktyka. Jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń RSV jest paliwizumab - humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-RSV.”	„Wg mojej wiedzy nie są znane inne metody leczenia (np. szczepienie).”	„Ze względu na brak skutecznych metod leczenia zakażeń RSV jedynym sposobem uzyskania kontroli nad infekcją RSV (w tym zapobieganie pow. kłaniom) jest profilaktyka. Obecnie jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń RSV jest paliwizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne anty – RSV”
<b>Najtańsza technologia stosowana w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	„Stosowanie paliwizumabu jest jedyną na świecie metodą profilaktyki zakażeń wirusem RS.”	„Brak”	„Brak jest innych technologii zapobiegania zakażeniom spowodowanym przez RSV”	„Profilaktyka RSV paliwizumabem jest jedyną w tym zakresie.”	„Brak innej technologii”
<b>Technologia uważana za najskuteczniejszą wśród stosowanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	„Stosowanie paliwizumabu jest jedyną na świecie metodą profilaktyki zakażeń wirusem RS.”	„Jedynie aktualnie dostępna technologia zapobiegania infekcji RSV.”	„Profilaktyczne stosowanie paliwizumabu jest skuteczne w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanych przez RSV. Paliwizumab zmniejsza ryzyko konieczności hospitalizacji z powodu” ciężkich pow. kłani zakażeń RSV u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.	„Profilaktyka RSV paliwizumabem jest jedyną w tym zakresie.”	„Brak innej technologii”
<b>Technologia rekomendowana w wytycznych postępowania klinicznego uznawanych w Polsce we wnioskowanym wskazaniu</b>	Paliwizumab	Wskazano paliwizumab jako jedyną rekomendowaną aktualnie technologię.	Brak uzasadnienia	W 2005 r. wytyczne Dobrzańska, Helwich, Kawalec zalecają stosowanie wyżej wymienionego leku u dzieci z hemodynamicznie istotną wadą serca.	„W większości krajów europejskich paliwizumab (Synagis) jest zalecany dla dzieci z hemodynamicznie istotnymi wrodzonymi wadami serca oraz powszechnie stosowany w tym wskazaniu”

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.06.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.07.2018 obecnie brak jest finansowanych ze środków publicznych w Polsce produktów leczniczych we wnioskowanym wskazaniu.

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.06.2018 w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.07.2018 r. lek Synagis (paliwizumab) jest refundowany w ramach programu lekowego „Profilaktyka Zakażeń Wirusem RS (ICD-10 P 07.2, P 07.3, P 27.1)” – załącznik B.40. Obwieszczenia. Szczegółowe dane kosztowe przedstawia tabela poniżej.

**Tabela 17. Dane kosztowe –Synagis (paliwizumab) – na podstawie Obwieszczenia MZ na dzień 01.07.2018 r.**

Nazwa, postać i dawka leku	Zawartość opakowania	Kod EAN	Urzędowa cena zbytu netto [PLN]	Cena hurtowa brutto [PLN]	Limit finansowania [PLN]
<b>1073.0, Palivizumab</b>					
Synagis, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	0,5 ml	8054083006093	1954,69	2052,42	2052,42
Synagis, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml	1 ml	8054083006109	3909,38	4104,85	4104,85

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

**Tabela 18. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru**

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
Brak profilaktyki/ placebo	<p>„Zgodnie z wytycznymi przeprowadzania analiz HTA [85] selekcja komparatorów, z jakimi należy porównać ocenianą interwencję, powinna odbywać się w oparciu o standardy i wytyczne postępowania klinicznego, a wybrane komparatory powinny stanowić interwencje, które w warunkach praktyki klinicznej w Polsce mogą zostać zastąpione przez PLV. Ponadto zgodnie z treścią rozporządzenia Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, ocenianą interwencję należy porównać z co najmniej jedną refundowaną technologią opcjonalną. [86]</p> <p>Podjęciem się wyboru komparatorów w przedmiotowym problemie decyzyjnym, należy mieć na uwadze fakt, iż ze względu na brak dostępnych i skutecznych metod leczenia przyczynowego infekcji wirusem RS, jedyną opcją postępowania jest profilaktyka. Aktualnie jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń wirusem RS jest przeciwciało monoklonalne – PLV. Wszystkie wytyczne praktyki klinicznej na świecie, jak również wytyczne polskie, rekomendują stosowanie PLV u dzieci z grup wysokiego ryzyka, do których zaliczają się dzieci z istotną hemodynamicznie CHD.</p> <p>Wobec braku alternatywnej opcji, komparatorem w analizach oceny technologii medycznej dla PLV, stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej RSV u dzieci w wieku &lt;1 r.ż. z hemodynamicznie istotną CHD, powinien być brak profilaktyki połączony z postępowaniem objawowym. W analizach oceny technologii medycznych PLV powinien zostać porównany z brakiem aktywnej profilaktyki, co odpowiada grupie placebo w badaniach RCT.”</p>	<p><b>Wybór komparatora uznano za zasadny.</b></p> <p>Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych i wytycznymi postępowania klinicznego zaproponowany komparator dla paliwizumabu we wnioskowanym wskazaniu uznano za właściwy.</p> <p>Nie zidentyfikowano innej technologii medycznej zalecanej do stosowania i refundowanej we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.</p> <p>Komparator przyjęty dla AKL, AE i BIA jest spójny.</p>

## 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

##### Cel analizy klinicznej wg Wnioskodawcy

„Celem analizy klinicznej była ocena skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu (Synagis®), stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej syncytialnym wirusem oddechowym (respiratory syncytial virus, RSV) w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (ICD-10: Q20 - Q24) z:

- jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego,
- umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym,
- sinicznymi wadami serca, z przezskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%

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)*”.

Tabela 19. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	Dzieci poniżej 1. r.ż. z hsCHD z: o jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego, o umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym, o sinicznymi wadami serca, z przezskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%. Z uwagi na ograniczoną dostępność doniesień naukowych, do analizy włączano wszystkie badania, niezależnie od kryterium wiekowego. Uwzględniono również badania, które raportowały wyniki dla populacji pacjentów z CHD, bez określonej istotności hemodynamicznej. Do analizy kwalifikowano także prace, w których populację badaną opisano szerzej, w przypadku gdy w badaniu przedstawiono analizę w warstwach i możliwa była ekstrakcja danych dla populacji docelowej zdefiniowanej na potrzeby niniejszego przeglądu.	-	Populacja zgodna z uzgodnionym programem lekowym (UPL).
Interwencja	PLV w postaci płynnej, w dawce 15 mg/kg m.c., podawany raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV, maksymalnie 5 dawek. Ze względu na ograniczoną dostępność danych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa PLV w postaci płynnej do analizy klinicznej kwalifikowano wszystkie badania bez względu na postać PLV (płynną lub liofilizowaną). Podejście takie jest uzasadnione w świetle wyników prac potwierdzających biorównoważność obu form PLV	-	Zgodnie z UPL oraz ChPL Synagis.
Komparatory	<ul style="list-style-type: none"> <li>• placebo,</li> <li>• brak profilaktyki,</li> <li>• brak komparatora.</li> </ul>	-	Wybór zasadny. Komentarz dot. doboru komparatorów znajduje się w rozdziale 3.6. „Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę”.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalizacje związane z RSV,</li> <li>Hospitalizacje z powodu RSV wymagające przyjęcia na OIOM,</li> <li>Hospitalizacje z powodu RSV wymagające mechanicznej wentylacji,</li> <li>Hospitalizacje z powodu RSV wymagające suplementacji tlenem,</li> <li>Hospitalizacje bez względu na przyczynę,</li> <li>Hospitalizacje z powodu infekcji dróg oddechowych patogenem innym niż RSV,</li> <li>Zdarzenia niepożądane – AE, SAE (ogółem, szczegółowe, związane z leczeniem),</li> <li>Zdarzenia niepożądane szczególnego zainteresowania – infekcje ogółem, infekcje wirusowe, bakteryjne, infekcje górnych lub dolnych dróg oddechowych,</li> <li>Utrata z badania,</li> <li>Zgony (ogółem, związane z RSV).</li> </ul>	-	Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w aktualnych polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych.
<b>Typ badań</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>przeglądy systematyczne,</li> <li>randomizowane badania kliniczne z zaślepieniem lub bez zaślepienia,</li> <li>prospektywne eksperymentalne badania nierandomizowane, w tym również prace bez grup kontrolnych, oceniające skuteczność kliniczną,</li> <li>badania obserwacyjne oceniające efektywność PLV w rzeczywistej praktyce klinicznej (real world data; RWD), w tym również prace bez grup kontrolnych.</li> </ul> <p>Do przeglądu włączano zarówno prace opublikowane w postaci pełnych tekstów, raportów, jak również doniesień konferencyjnych.</p>	Opisy przypadków, listy do redakcji, artykuły wstępne (editorial), analizy kosztowe i ekonomiczne.	Brak uwag.
<b>Inne kryteria</b>	Badania opublikowane w języku angielskim lub polskim	-	Brak uwag.

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

W przeglądzie systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę, w celu odnalezienia badań pierwotnych, dokonano przeszukania m.in. w:

- MEDLINE (przez PubMed),
- EMBASE,
- Biomed Central (przez Pubmed),
- The Cochrane Library:
- CENTRAL (The Cochrane Central Register of Controlled Trials),
- The Cochrane Database of Systematic Reviews;
- Rejestry badań klinicznych (Clinicaltrials.gov, ClinicalTrialsRegister.eu),
- Strony internetowe producentów leków (AbbVie, Medimmune, AstraZeneca),
- Strony internetowe wybranych agencji rządowych (EMA, FDA, NICE).

Jako datę wyszukiwania podano 21 marzec 2018 r.

W opinii analityków Agencji wyszukiwanie Wnioskodawcy zostało przeprowadzone prawidłowo w zakresie, do którego odnosi się ocena (wykorzystane hasła, sposób ich łączenia).

Analitycy Agencji przeprowadzili wyszukiwanie weryfikacyjne w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz wnioskowanej populacji. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone dnia 17 lipca 2018 r.

W wyniku wyszukiwania analitycy Agencji nie odnaleźli dodatkowych badań, które mogłyby zostać włączone do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy.

### 4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo paliwizumabu w porównaniu z placebo w profilaktyce zakażeń wirusem RS u dzieci poniżej 2. r.ż., z istotną hemodynamicznie CHD (Feldes 2003).

Dodatkowo kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniało: 1 badania nierandomizowane, 23 badania typu RWD (ang. Real-World Data) oraz 12 przeglądów systematycznych.

Należy zaznaczyć, iż produkt leczniczy Synagis był oceniany we wnioskowanym wskazaniu dwukrotnie, w 2015 roku\*, a także w 2016 roku\*\*. Wyniki głównego badania oceniającego skuteczność paliwizumabu są tożsame dla jego wcześniejszych ocen, natomiast odmienne są włączone do analizy badania o niższej jakości metodologicznej.

\*AWA dla leku Synagis – nr zlecenia 205/2016 w BIP AOTMIIT

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/205/AWA/205\\_AWA\\_OT\\_4351\\_36\\_2016\\_SYNAGIS\\_paliwizumab\\_30\\_12\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/205/AWA/205_AWA_OT_4351_36_2016_SYNAGIS_paliwizumab_30_12_BIP.pdf) [dostęp: 18.07.2018]

\*\*AWA dla leku Synagis – nr zlecenia 048/2015 w BIP AOTMIIT

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/048/AWA/048\\_AWA\\_OT-4351-11\\_Synagis\\_profilaktyka\\_RSV\\_15.05.2015\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/048/AWA/048_AWA_OT-4351-11_Synagis_profilaktyka_RSV_15.05.2015_BIP.pdf) [dostęp: 18.07.2018]

#### 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 20. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Feldes 2003</b></p> <p><u>Źródło finansowania:</u></p> <p>MedImmune Inc.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane placebo badanie kliniczne prowadzone w układzie grup równoległych;</li> <li>Wieloośrodkowe, liczba ośrodków: 76 ośrodków w 7 krajach, w tym w Polsce (6 ośrodków, 150 pacjentów);</li> <li>Opis metody randomizacji: Tak (randomizacja centralna za pomocą systemu IVRS, 1:1 ze stratyfikacją ze względu na miejsce badania oraz rodzaj wady serca);</li> <li>Zaślepienie: Tak, zaślepienie podwójne;</li> <li>Analiza: ITT</li> <li>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i></li> <li>Okres obserwacji: 150 dni;</li> <li>Grupa paliwizumab (PLV) podawany 15 mg/kg m.c. domięśniowo, co 30 dni, 5 dawek</li> <li>Grupa placebo (PLC) o takim samym wyglądzie i objętości jak paliwizumab, podawane domięśniowo co 30 dni, 5 dawek</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>wiek ≤24 mies.;</li> <li>udokumentowana istotna hemodynamicznie CHD;</li> <li>CHD nieoperowana lub po częściowej korekcji.</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niestabilny stan serca lub układu oddechowego, włączając ciężkie wady nierokujące przeżycia lub wymagające transplantacji serca,</li> <li>hospitalizacja, chyba że przewidywano opuszczenie szpitala w ciągu 21 dni,</li> <li>operacja w ciągu 2 tyg. przed randomizacją,</li> <li>wymagana mechaniczna wentylacja, pozaustrojowe utlenowanie krwi,</li> <li>utrzymanie ciągłego dodatniego ciśnienia w drogach oddechowych lub inne mechaniczne wsparcie układu oddechowego lub serca,</li> <li>inne towarzyszące nieprawidłowości niesercowe lub niewydolność organów, rokujące przeżyciem &lt;6 mies. Lub niestabilne nieprawidłowości w funkcjonowaniu organów,</li> <li>infekcja HIV,</li> <li>ostra infekcja RSV lub inna ostra infekcja lub choroba,</li> <li>wcześniejsze stosowanie paliwizumabu lub innego przeciwciała monoklonalnego,</li> <li>przyjmowanie substancji będących w trakcie badań klinicznych w ciągu ostatnich 3 mies.,</li> </ul>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hospitalizacje związane z RSV;</li> </ul> <p><u>Pozostałe (wybrane):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>czas trwania hospitalizacji związanych z RSV</li> <li>hospitalizacje związane z RSV wymagające podaży tlenu</li> <li>hospitalizacje związane z RSV, wymagające przyjęcia na OIOM,</li> <li>hospitalizacje związane z RSV, wymagające stosowania mechanicznej wentylacji,</li> <li>bezpieczeństwo.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
		<ul style="list-style-type: none"> <li>uczestnictwo w badaniu dotyczącym innego leku lub czynnika biologicznego,</li> <li>przyjmowanie immunoglobuliny podawanej dożylnie (IGIV), np. RSV-IG (RespiGam), w ciągu 3 mies. przed randomizacją, lub przewidywana konieczność stosowania IGIV, RSV-IG lub paliwizumabu (w sposób niezaślepiony) w trakcie trwania badania,</li> <li>mały ubytek przegrody międzykomorowej lub międzyprzedsionkowej bez kompl kacji, przetrwały przewod tętniczy.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u> Grupa PLV: 639 Grupa PLC: 648</p>	

Szczegółowy opis wskazanego w tabeli badań znajduje się w rozdziale 14.2.1.1. „Randomizowane próby kliniczne”.

Opis badania 1 badania nierandomizowane oraz 23 badań typu RWD (ang. Real-World Data) nie zostały przedstawione ze względu niższą jakość metodologiczną. Badania te zostały opisane w rozdziale 14.2.2.1. „Badania RWD umożliwiające porównanie PLV vs brak profilaktyki” AKL Wnioskodawcy.

#### 4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Ocenę wiarygodności badań klinicznych włączonych do przeglądu systematycznego, zgodnie z wytycznymi oceny technologii medycznych z 2016 roku, przeprowadzono wg procedury oceny ryzyka błędu systematycznego opisanej w Cochrane Handbook.

Tabela 21. Ocena ryzyka błędu systematycznego randomizowanego badania klinicznego Feltes 2003 przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration wg Wnioskodawcy

Element oceny		Ryzyko błędu systematycznego	Uzasadnienie
Proces randomizacji		niskie	Randomizacja komputerowa ze stratyfikacją względem ośrodka i wady serca; 1:1.
Ukrycie kodu alokacji		niskie	Przydział prowadzony centralnie z wykorzystaniem IVRS.
Skuteczność	Zaślepienie pacjentów i personelu	niskie	Badanie podwójnie zaślepienie, PLC identyczne z ocenianą interwencją, roztwory przygotowane przez zaślepieniego farmaceutę w jednakowych strzykawkach
	Zaślepienie oceny wyników	niskie	Nie opisano metodyki zaślepienia oceny wyników; przyjęcie pacjenta na oddział w wyniku subiektywnej oceny lekarza, który nie posiadał informacji na temat przydziału do grupy, błąd rozłożony równomiernie w obu grupach.
Bezpieczeństwo	Zaślepienie pacjentów i personelu	niskie	Badanie podwójnie zaślepienie, PLC identyczne z ocenianą interwencją
	Zaślepienie oceny wyników	niskie	Ocenę wyników przeprowadzał badacz, który nie był świadomy przydziału do grupy, nie opisano metody zaślepienia
Kompletność danych*		niskie	Analiza ITT, niska utrata z badania w obu grupach, opis prawidłowy
Selektywne raportowanie wyników		niskie	Zaprezentowano najważniejsze wyniki badań dotyczące skuteczności oraz bezpieczeństwa.
Inne		niskie	Nie stwierdzono

Wnioskodawca w analizie wskazuje, iż „informacja na temat utraty pacjentów z badania była niepełna”, co może wskazywać na nieznanne ryzyko błędu systematycznego dla domeny – kompletność danych.

Zgodnie z wynikami dokonanej oceny Wnioskodawcy, w zakresie wszystkich domen metodyka badania Feltes 2003 charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego.

**Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:**

- „W badaniu Feltes 2003 pierwszym punktem końcowym był odsetek pacjentów, u których konieczne było rozpoczęcie hospitalizacji z powodu RSV, podobnie w większości badań włączonych do analizy efektywności rzeczywistej. Autorzy aktualnych wytycznych agencji regulatorowych (FDA, EMA [59, 60]) wskazują wprawdzie, że hospitalizacja – ze względu na jej subiektywny charakter – uzależniony od lokalnych standardów postępowania oraz indywidualnej decyzji lekarza, nie powinna być składową pierwszorzędnego punktu końcowego. Tym niemniej w tym przypadku uwzględniano wyłącznie hospitalizacje z powodu zaburzeń krążeniowo oddechowych, co zwiększa czułość rozpoznania i zwiększa poziom obiektywizmu. Ponadto, prawidłowo przeprowadzona randomizacja oraz zastosowanie podwójnego zaślepienia eliminują ryzyko błędu systematycznego i sprawiają, że ewentualne subiektywne decyzje personelu medycznego mają zrównoważony wpływ na obie grupy, co wyklucza ewentualne faworyzowanie którejs z nich.”
- „W przypadku niektórych badań włączonych do analizy efektywności rzeczywistej brak jest danych na temat sposobu dawkowania PLV, należy jednak podkreślić, że w większości badań był on stosowany w ramach narodowych programów profilaktycznych, a więc najpewniej zgodnie z ChPL. Z kolei w przypadku innych prac, w których nie podano tego typu informacji, ewentualne różnice w zakresie dawkowania odzwierciedlają rzeczywisty sposób dawkowania interwencji w warunkach praktyki klinicznej, co – w przypadku oceny efektywności rzeczywistej – stanowi czynnik oczekiwany.”
- „W niektórych badaniach (w tym Feltes 2003) nie podano informacji dotyczących rodzaju testów diagnostycznych zastosowanych do wykrycia RSV lub wykorzystywano testy immunoenzymatyczne, immunofluorescencyjne lub hodowle odpowiednich linii komórkowych. Istnieją doniesienia, że niektóre rodzaje testów mogą dawać wyniki fałszywie negatywne u pacjentów poddawanych immunoprofilaktyce PLV. Wydaje się jednak, że ryzyko błędu systematycznego związanego z testem diagnostycznym jest niewielkie, gdyż korzyści ze stosowania PLV wykazywano zarówno odnośnie do hospitalizacji związanych z RSV, jak i hospitalizacji ogółem.”
- „W przypadku prac opisujących wyniki rejestrów, np. CARESS, w ramach poszczególnych sezonów, nie można wykluczyć, że część pacjentów była analizowana wielokrotnie. W ramach niniejszej analizy, w miarę możliwości, starano się przedstawiać dane w taki sposób, aby uniknąć tego efektu, i danych tych nie poddano kumulacji.”

**Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Do badania Feltes 2003 nie włączono pacjentów w najcięższym stanie klinicznym m.in. pacjentów z niestabilnym stanem serca lub układem oddechowym, włączając w to ciężkie wady nierokujące dłuższe przeżycia lub wymagające transplantacji serca (patrz. kryteria wykluczenia badania Feltes 2003 przedstawione w rozdziale 4.1.3.1. „Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy”). Natomiast kryteria kwalifikacji uzgodnionego programu lekowego nie przewidują ograniczeń dla ww. pacjentów. Brak jest danych najwyższej jakości metodologicznej na temat efektywności klinicznej paliwizumabu dla pacjentów w najcięższych stanach klinicznych.
- W rekomendacji refundacyjnej PBAC 2005 zwrócono uwagę na fakt, że wyniki badań nad efektami stosowania paliwizumabu mogą być przestarzałe biorąc pod uwagę postęp w zakresie opieki neonatologicznej. Wyniki badania dotyczącego skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u pacjentów z istotną hemodynamicznie CHD opublikowano w 2003 r.

## 4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

### 4.2.1. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy

**Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:**

- „Wyniki analizy klinicznej oparto na wynikach 1 dostępnego badania RCT (Feltes 2003), w którym populację docelową stanowiły dzieci poniżej 2. roku życia. W pracy nie podano dokładnych informacji na temat odsetka dzieci poniżej 1. roku życia, a analizę w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek przeprowadzono jedynie odnośnie do pierwszorzędnego punktu końcowego, przy czym analizowano podgrupy ≤6 mies. i >6 mies.”
- „Badania uwzględnione w ramach analizy efektywności rzeczywistej charakteryzują się dużą heterogenicznością. Największe różnice obserwowano w zakresie kryteriów włączenia do badania



oraz charakterystyki populacji, okresu obserwacji, lokalizacji badania oraz schematu dawkowania. Odzwierciedlają one różnorodność praktyki klinicznej i pozwalają ocenić efektywność interwencji w zmieniających się warunkach.

#### **Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:**

- Nie wykazano wpływu stosowania paliwizumabu na zmniejszenie śmiertelności w porównaniu z brakiem profilaktyki w populacji dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. Należy jednak mieć na uwadze, że badanie Feltes 2003 zostało zaprojektowane, w celu wykazania różnic dla pierwszorzędnego punktu końcowego, jakim były hospitalizacje związane z zakażeniem RSV, dla którego wykazano istotną statystycznie różnicę [RR=0,55 (0,37; 0,82)].

Ograniczenia zidentyfikowane przez analityków dla wcześniejszych ocen leku Synagis we wnioskowanym wskazaniu zawarte są w AWA dla leku Synagis – nr zlecenia 048/2015 w rozdziale 3.3.1. „Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy” oraz w AWA dla leku Synagis – nr zlecenia 205/2016 w rozdziale 4.1. „Ocena metodyki przeglądu systematycznego wnioskodawcy”.

Natomiast uwagi do analizy weryfikacyjnej Agencji przedstawione przez Wnioskodawcę i Komentarz do uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej przedstawione są odpowiednio w Biuletynie Informacji Publicznej AOTMiT dla zlecenia 048/2015\* oraz zlecenia 205/2016\*\*.

\*<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2015/829-materialy-2015/3998-048-2015-zlc> [dostęp 25.07.2018 r.]

\*\*<http://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-mz-2016/837-materialy-2016/4778-205-2016-zlc> [dostęp 25.07.2018 r.]

## **4.2.2. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy**

### **4.2.2.1. Wyniki analizy skuteczności**

Poniżej przedstawiono wybrane wyniki analizy klinicznej Wnioskodawcy. Wszystkie wyniki są dostępne w analizach Wnioskodawcy stanowiących załącznik do niniejszego opracowania.

Wyniki porównań w tabelach, dla których Wnioskodawca wskazał IS różnicę pomiędzy grupami, zapisano pogrubioną czcionką.

#### Wyniki randomizowanego badania klinicznego przedstawionego w pracy Feltes 2003

Wyniki otrzymane w badaniu pokazują, że paliwizumab w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV, które wymagają hospitalizacji (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) ogółem, a także w podgrupie pacjentów chorujących na niesinicze CHD oraz w populacji ≤6 miesiąca życia.

W odniesieniu do ogólnej grupy pacjentów, profilaktyczne podawanie paliwizumabu (5 dawek po 15 mg/kg m.c. domięśniowo, co 30 dni, okres obserwacji: 150 dni) zmniejszyło o 45% [RR: 0,55; (95% CI: 0,37; 0,82)] ryzyko powikłań w porównaniu do próby kontrolnej.

Dodatkowo znamienne statystycznie było zmniejszenie ryzyka przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV oraz zmniejszenie ryzyka hospitalizacji bez względu na przyczynę w grupie paliwizumabu w stosunku do grupy placebo.

Brak istotnych różnic wykazano w odniesieniu do ryzyka:

- ciężkich powikłań, szpitalnego zakażenia RSV;
- ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających przyjęcia na OIOM;
- ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających stosowania wentylacji mechanicznej;
- hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych;

a także dla wszystkich punktów końcowych w zakresie częstości przeprowadzenia operacji serca lub interwencyjnego cewnikowania serca, a także całkowitej liczby dni zakażenia RSV, wymagającej stosowania wentylacji mechanicznej (ogółem i w przeliczeniu na 100 pacjentów). Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

**Tabela 22. Wyniki analizy skuteczności terapii PLV vs Placebo - zmienne dichotomiczne [Feltes 2003]**

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR (95% CI)	OR (95% CI)	NNT [95%CI]	p
<b>Hospitalizacje związane z zakażeniem RSV*</b>	34/639 (5,3)	63/648 (9,7)	<b>0,55</b> [0,37; 0,82]	<b>0,52</b> [0,34; 0,80]	<b>23</b> [14; 66]	0,003

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR (95% CI)	OR (95% CI)	NNT [95%CI]	p
Przedłużone hospitalizacje (≥14 dni) związane z zakażeniem RSV	5/639 (0,8)	16/648 (2,5)	<b>0,32</b> [0,12; 0,86]	<b>0,31</b> [0,11; 0,86]	<b>60</b> [33; 323]	bd
Hospitalizacje związane ze szpitalnym zakażeniem RSV	3/639 (0,5)	9/648 (1,4)	0,34 [0,09; 1,24]	0,33 [0,09; 1,24]	nd	bd
Hospitalizacje związane z RSV, wymagające przyjęcia na OIOM	13/639 (2,0)	24/648 (3,7)	0,55 [0,28; 1,07]	0,54 [0,27; 1,07]	nd	0,094
Hospitalizacje związane z RSV, wymagające stosowania wentylacji mechanicznej	8/639 (1,3)	14/648 (2,2)	0,58 [0,24; 1,37]	0,57 [0,24; 1,38]	nd	0,282
Hospitalizacje bez względu na przyczynę	351/639 (54,9)	404/648 (62,3)	<b>0,88</b> [0,80; 0,97]	<b>0,74</b> [0,59; 0,92]	<b>14 [8; 49]</b>	0,008
Hospitalizacje z przyczyn sercowo-naczyniowych	321/639 (50,2)	359/648 (55,4)	0,91 [0,82; 1,01]	0,81 [0,65; 1,01]	nd	0,066
Zgony związane z RSV	2/639 (0,3)	4/648 (0,6)	0,51 [0,09; 2,76]	0,51 [0,09; 2,77]	nd	bd
<b>Hospitalizacja związana z zakażeniem RSV - analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na rodzaj CHD</b>						
Sinicze	19/339 (5,6)	27/343 (7,9)	0,71 [0,40; 1,26]	0,69 [0,38; 1,28]	nd	0,285
Pozostałe	15/300 (5,0)	36/305 (11,8)	<b>0,42</b> [0,24; 0,76]	<b>0,46</b> [0,21; 0,73]	<b>15</b> [9; 42]	0,003
<b>Hospitalizacja związana z zakażeniem RSV - analiza w podgrupach wyodrębnionych ze względu na wiek</b>						
≤6 mies.	22/365 (6,9)	46/376 (12,2)	<b>0,49</b> [0,30; 0,80]	<b>0,46</b> [0,27; 0,78]	<b>17 [10; 48]</b>	bd
>6 mies.	12/274 (4,4)	17/272 (6,3)	0,70 [0,34; 1,44]	0,69 [0,32; 1,47]	nd	bd
<b>Wyniki w odniesieniu do częstości przeprowadzonych operacji serca lub interwencyjnego cewnikowania</b>						
Brak interwencji	421/639 (65,9)	410/648 (63,3)	1,04 [0,96; 1,13]	1,12 [0,89; 1,41]	nd	bd
Interwencja wykonana zgodnie z planem	164/639 (25,7)	186/648 (28,7)	0,89 [0,75; 1,07]	0,86 [0,67; 1,10]	nd	bd
Interwencja wykonana wcześniej niż zaplanowano	34/639 (5,3)	34/648 (5,2)	1,01 [0,64; 1,61]	1,01 [0,62; 1,65]	nd	bd
Pilna interwencja	20/639 (3,1)	18/648 (2,8)	1,13 [0,60; 2,11]	0,13 [0,59; 2,16]	nd	bd

\*Pierwszorzędowy punkt końcowy badania przedstawionego w pracy Feltes 2003; Definicja punktu końcowego: Hospitalizacja sercowa/oddechowa, podczas której stwierdzono dodatni wynik komercyjnie dostępnego testu na antygen RSV, który wykonany został w ciągu 48 godzin przed przyjęciem lub od przyjęcia do szpitala, lub zakażenie szpitalne RSV, podczas której pacjent hospitalizowany doświadczył obiektywnego pogorszenia stanu układu oddechowo-kръżeniowego z dodatnim wynikiem komercyjnie dostępnego testu na antygen RSV. Dodatkowo, wliczano również dzieci, które zmarły poza szpitalem z objawami, które mogły wykazywać związek z RSV.

**Tabela 23. Wyniki analizy skuteczności terapii PLV vs Placebo - zmienne ciągłe [Feltes 2003]**

Punkt końcowy	PLV N [Średnia (SD)]	Placebo N [Średnia (SD)]	MD [95%CI]	p
Średni czas trwania hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV (w dniach)	34 [10,8 (16,3)]	63 [13,3 (22,1)]	-2,50 [-10,23; 5,23]	0,5914
Łączna liczba dni hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV	367	836	-469 [bd]	0,003
Łączna liczba dni hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV/100 dzieci	57,4	129	-71,6 [bd]	
Łączna liczba dni hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu	178	658	-480 [bd]	0,014
Łączna liczba dni hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu/100 dzieci	27,9	101,5	-73,6 [bd]	
Łączna liczba dni pobytu na OIOM związanych z zakażeniem RSV	101	461	-360 [bd]	0,08
Łączna liczba dni pobytu na OIOM związanych z zakażeniem RSV/100 dzieci	15,9	71,2	-55,3 [bd]	0,08

Punkt końcowy	PLV N [Średnia (SD)]	Placebo N [Średnia (SD)]	MD [95%CI]	p
Całkowita długość hospitalizacji, podczas których stosowana była wentylacja mechaniczna	42	354	-312 [bd]	0,224
Całkowita długość hospitalizacji, podczas których stosowana była wentylacja mechaniczna / 100 dzieci	6,5	54,7	-48,2 [bd]	0,224

#### 4.2.2.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

##### Zdarzenia niepożądane ogółem

Wyniki analiz bezpieczeństwa przedstawione w badaniu Feltes 2003 wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą stosującą paliwizumab a grupą przyjmującą placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. Istotnych statystycznie różnic nie stwierdzono także w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, układem sercowo-naczyniowym oraz oddechowym. W badaniu nie odnotowano przypadków zdarzeń niepożądanych związanych z terapią, prowadzących do przerwania leczenia.

Istotnie statystycznie rzadziej w grupie paliwizumabu w stosunku do grupy placebo raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w podgrupie pacjentów z niesiniczymi CHD

Spośród szczegółowych zdarzeń niepożądanych, profilaktyka paliwizumabem w porównaniu z placebo wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia infekcji oraz mniejszym ryzykiem wystąpienia infekcji wirusem. Szczegóły przedstawiono w tabelach poniżej.

Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii PLV vs Placebo - Zdarzenia niepożądane ogółem [Feltes 2003]

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR (95% CI)	OR (95% CI)	NNT [95%CI]	p
AE	611/639 (95,6)	625/648 (96,5)	0,99 [0,97; 1,01]	0,80 [0,46; 1,41]	nd	0,477
AE związane z leczeniem	46/639 (7,2)	45/648 (6,9)	1,04 [0,70; 1,54]	1,04 [0,68; 1,59]	nd	0,914
AE związane z układem sercowo-naczyniowym	286/639 (44,8)	315/648 (48,6)	0,9 [0,82; 1,03]	0,86 [0,69; 1,07]	nd	0,180
AE związane z układem oddechowym	525/639 (82,2)	547/648 (84,4)	0,97 [0,93; 1,02]	0,85 [0,63; 1,14]	nd	0,296
AE wymagające interwencji medycznej	588/639 (92)	605/648 (93,4)	0,99 [0,96; 1,02]	0,82 [0,54; 1,25]	nd	0,392
AE związane z terapią, prowadzące do przerwania leczenia	0/639 (0)	0/648 (0)	nd	nd	nd	nd
SAE	354/639 (55,4)	409/648 (63,1)	<b>0,88</b> [0,80; 0,96]	<b>0,73</b> [0,58; 0,91]	<b>13 [8; 43]</b>	0,005
SAE związane z leczeniem	0/639 (0)	3/648 (0,5)	0,14 [0,01; 2,80]	0,14 [0,01; 2,80]	nd	0,249
SAE raportowane w podgrupie pacjentów z sinicznymi CHD	203/339 (59,9)	230/343 (67,1)	0,89 [0,80; 1,001]	0,73 [0,54; 1,003]	nd	0,056
SAE raportowane w podgrupie pacjentów z pozostałymi CHD	151/300 (50,3)	179/305 (58,7)	<b>0,86</b> [0,74; 0,99]	<b>0,71</b> [0,52; 0,98]	<b>12 [7; 224]</b>	0,041
Utrata z badania ogółem	28/639 (4,4)	29/648 (4,5)	0,98 [0,59; 1,63]	0,98 [0,58; 1,66]	nd	bd

Tabela 25. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii PLV vs Placebo – Infekcje [Feltes 2003]

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR (95% CI)	OR (95% CI)	NNT/NNH [95%CI]
<b>Zdarzenia niepożądane</b>					
Infekcja górnych dróg oddechowych	303/639 (47,4)	299/648 (46,1)	1,03 [0,91; 1,15]	1,05 [0,85; 1,31]	nd
Infekcja wirusowa	41/639 (6,4)	48/648 (7,4)	0,87 [0,58; 1,30]	0,86 [0,56; 1,32]	nd

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR (95% CI)	OR (95% CI)	NNT/NNH [95%CI]
Infekcja	36/639 (5,6)	19/648 (2,9)	<b>1,92</b> [1,11; 3,31]	<b>1,98</b> [1,12; 3,48]	NNH = 37 [20; 203]
Infekcja bakteryjna	25/639 (3,9)	25/648 (3,9)	1,01 [0,59; 1,75]	1,01 [0,58; 1,79]	nd
Infekcja RSV*	58/639 (9,1)	86/648 (13,3)	<b>0,68</b> [0,50; 0,94]	<b>0,65</b> [0,46; 0,93]	NNT = 24 [14; 132]
<b>Ciężkie zdarzenia niepożądane</b>					
Zakażenie górnych dróg oddechowych	31/639 (4,9)	25/648 (3,9)	1,26 [0,75; 2,11]	1,27 [0,74; 2,18]	nd
Infekcja	2/639 (0,3)	4/648 (0,6)	0,51 [0,09; 2,76]	0,51 [0,09; 2,77]	nd

\*Raportowane jako AE

### Zgony

W badaniu Feltes 2003 zaobserwowano 21 zgonów w grupie paliwizumabu i 27 w grupie placebo, różnica nie była istotna statystycznie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 26. Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii PLV vs Placebo - Ryzyko zgonu [Feltes 2003]**

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR (95% CI)	OR (95% CI)
Zgony ogółem	21/639 (3,3)	27/648 (4,2)	0,79 [0,45; 1,38]	0,78 [0,44; 1,40]
Zgony związane z chorobą układu oddechowego	2/639 (0,3)	2/648 (0,3)	1,01 [0,14; 7,18]	1,01 [0,14; 7,22]
Zgony nagłe	5/639 (0,8)	8/648 (1,2)	0,63 [0,21; 1,93]	0,63 [0,21; 1,94]
Zgony związane z operacją	6/639 (0,9)	5/648 (0,8)	1,22 [0,37; 3,97]	1,22 [0,37; 4,01]
Pozostałe zgony	8/639 (1,3)	12/648 (1,9)	0,68 [0,28; 1,64]	0,67 [0,27; 1,65]
Zgony związane z podaniem badanej interwencji	0/639 (0)	0/648 (0)	nd	nd

### Poszczególne zdarzenia niepożądane

Wyniki analizy poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla badania Feltes 2003 wskazują, iż stosowanie paliwizumabu nie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia AEs w porównaniu do placebo.

**Tabela 27 Wyniki analizy bezpieczeństwa terapii PLV vs Placebo - Poszczególne zdarzenia niepożądane [Feltes 2003]**

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR (95% CI)	OR (95% CI)	NNT/NNH [95%CI]
Wada serca	216/639 (33,8)	231/648 (35,6)	0,95 [0,82; 1,10]	0,92 [0,73; 1,16]	nd
Zapalenie ucha środkowego	117/639 (27,7)	197/648 (30,4)	0,91 [0,77; 1,08]	0,88 [0,69; 1,12]	nd
Gorączka	173/639 (27,1)	155/648 (23,9)	1,13 [0,94; 1,36]	1,18 [0,92; 1,52]	nd
Wysypka	163/639 (25,5)	175/648 (27,0)	0,94 [0,79; 1,13]	0,93 [0,72; 1,19]	nd
Katar	151/639 (23,6)	165/648 (25,5)	0,93 [0,77; 1,12]	0,91 [0,70; 1,17]	nd
Biegunka	124/639 (19,4)	123/648 (19,0)	1,02 [0,82; 1,28]	1,03 [0,78; 1,36]	nd
Zapalenie żołądka i jelit	101/639 (15,8)	107/648 (16,5)	0,96 [0,75; 1,23]	0,95 [0,71; 1,28]	nd
Wymioty	92/639 (14,4)	100/648 (15,4)	0,93 [0,72; 1,21]	0,92 [0,68; 1,25]	nd
Ból	78/639 (12,2)	75/648 (11,6)	1,05 [0,78; 1,42]	1,06 [0,76; 1,49]	nd
Kaszel	76/639 (11,9)	91/648 (14,0)	0,85 [0,64; 1,13]	0,83 [0,60; 1,15]	nd
Zapalenie spojówek	72/639 (11,3)	60/648 (9,3)	1,22 [0,88; 1,68]	1,24 [0,87; 1,79]	nd
Sinica	58/639 (9,1)	45/648 (6,9)	1,31 [0,90; 1,90]	1,34 [0,89; 2,01]	nd

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR (95% CI)	OR (95% CI)	NNT/NNH [95%CI]
Nerwowość	56/639 (8,8)	73/648 (11,3)	0,78 [0,56; 1,08]	0,76 [0,52; 1,09]	nd
Zaparcia	43/639 (6,7)	46/648 (7,1)	0,95 [0,63; 1,42]	0,94 [0,61; 1,45]	nd
Zapalenie gardła	40/639 (6,3)	52/648 (8,0)	0,78 [0,52; 1,16]	0,77 [0,50; 1,17]	nd
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	40/639 (6,3)	39/648 (6,0)	1,04 [0,68; 1,59]	1,04 [0,66; 1,64]	nd
Płyn w jamie opłucnej	36/639 (5,6)	42/648 (6,5)	0,87 [0,56; 1,34]	0,86 [0,54; 1,36]	nd
Anemia	32/639 (5,0)	39/648 (6,0)	0,83 [0,53; 1,31]	0,82 [0,51; 1,33]	nd
Świszczący oddech	32/639 (5,0)	33/648 (5,1)	0,98 [0,61; 1,58]	0,98 [0,60; 1,62]	nd
Kandydoza jamy ustnej	31/639 (4,9)	48/648 (7,4)	0,65 [0,42; 1,02]	0,64 [0,40; 1,02]	nd
Zastoinowa niewydolność serca	28/639 (4,4)	34/648 (5,2)	0,84 [0,51; 1,36]	0,83 [0,50; 1,38]	nd
Niedotlenienie	22/639 (3,4)	35/648 (5,4)	0,64 [0,38; 1,07]	0,62 [0,36; 1,08]	nd

#### 4.2.3. Informacje na podstawie innych źródeł

##### 4.2.3.1. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeprowadzonego przez analityków Agencji wyszukiwania weryfikacyjnego w bazach MEDLINE (przez PubMed), Embase (przez Ovid) oraz Cochrane Library z zastosowaniem haseł dotyczących interwencji oraz typu badania nie odnaleziono dodatkowych pierwotnych badań dot. skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki zakażeń paliwizumabem. Przeszukiwanie zostało przeprowadzone 17 lipca 2018 r.

##### **Informacje o efektywności i bezpieczeństwie paliwizumabu pochodzące z doniesień o niższym poziomie wiarygodności**

W ramach analizy klinicznej Wnioskodawca przedstawił dane na temat skuteczności PLV w badaniach eksperymentalnych bez randomizacji (1 badanie, wyniki przedstawione w rozdziale 5. AKL Wnioskodawcy) oraz dane na temat efektywności rzeczywistej oraz bezpieczeństwa PLV w codziennej praktyce klinicznej (wyniki przedstawione w rozdziale 4.1.2. AKL Wnioskodawcy).

Wnioskodawca przedstawił wyniki:

- Analizy porównawczej:
  - 9 badań prowadzonych w rzeczywistej praktyce klinicznej, porównujących skuteczność profilaktyki PLV z jej brakiem wśród dzieci z CHD/HSCHD w wieku ≤2 lat - ocena efektywności;
  - 5 prac dotyczących występowania zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu profilaktyki PLV u pacjentów z CHD w porównaniu do grupy bez profilaktyki - ocena bezpieczeństwa;
- Analiza opisowa: 14 badań opisujących skuteczność PLV u pacjentów z CHD w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

Zaprezentowane wyniki na temat efektywności i bezpieczeństwa paliwizumabu pochodzące z doniesień o niższym poziomie wiarygodności są spójne z wynikami randomizowanego badania klinicznego Feltes 2003. W tabeli poniżej przedstawiono podsumowanie wyników badań w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej.

**Tabela 28. Podsumowanie wyników badań w warunkach rzeczywistej praktyki klinicznej w populacji pacjentów z hsCHD**

Punkt końcowy	N badań	PLV n/N (%)	Brak profilaktyki n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]
Hospitalizacje z powodu RSV	5	111/3645 (3)	103/1605 (6)	0,41 <sup>^</sup> [0,30; 0,55] I <sup>2</sup> = 1%; p=0,40	21 [13; 74]
Hospitalizacje z powodu RSV wymagające przyjęcia na OIOM	2	8/997 (1)	22/1117 (2)	0,41 <sup>^</sup> [0,18; 0,93] I <sup>2</sup> = 0%; p=0,46	81 [46; 357]
Hospitalizacje z powodu RSV wymagające zwiększonego podawania tlenu	1	24/1148 (4)	17/453 (4)	0,56 [0,30; 1,03]*	nd

Punkt końcowy	N badań	PLV n/N (%)	Brak profilaktyki n/N (%)	RR [95%CI]	NNT [95%CI]
Hospitalizacje z powodu RSV wymagające stosowania wentylacji mechanicznej	1	7/1021 (1)	8/503 (2)	0,48 <sup>^</sup> [0,17; 1,35]**; I <sup>2</sup> = 0%; p=0,97	nd
Zgony ogółem	2	9/1301 (1)	11/1421 (1)	0,86 <sup>^</sup> [0,36; 2,03] I <sup>2</sup> = 0%; p=0,70	nd
Zgony związane z układem oddechowym	2	4/144 (3)	8/102 (8)	0,31 <sup>^</sup> [0,10; 0,95]** I <sup>2</sup> = 0%; p=0,56	-
SAE	1	303/1009 (30)	349/1009 (35)	<b>0,87 [0,76; 0,99]</b>	<b>22 [12; 208]</b>

\*Populacja dzieci z CHD; \*\*Populacja dzieci z CHD i hsCHD; <sup>^</sup>wynik metaanalizy

#### 4.2.3.2. Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne

##### Ocena bezpieczeństwa na podstawie Charakterystyki Produktu Leczniczego Synagis

###### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Po podaniu paliwizumabu zgłaszano reakcje alergiczne, w tym bardzo rzadko przypadki anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego. W niektórych przypadkach zgłaszano zgon.

Produkty lecznicze stosowane w leczeniu ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego, powinny być dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu paliwizumabu.

W przypadku ostrego zakażenia (od umiarkowanego do ciężkiego) lub choroby przebiegającej z gorączką, może być konieczne odroczenie podania paliwizumabu, chyba że w opinii lekarza wstrzymanie podania produktu spowoduje większe zagrożenie. Lekkie schorzenia przebiegające z gorączką takie, jak lekkie zakażenie górnych dróg oddechowych, na ogół nie są powodem odroczenia podania produktu.

Należy zachować ostrożność podając paliwizumab pacjentom z małopłytkowością lub innymi zaburzeniami krzepności krwi.

Nie wykonano odpowiedniego badania oceniającego skuteczność paliwizumabu podawanego pacjentom powtórnie (drugi kurs leczenia) w czasie następnego sezonu występowania zakażeń RSV. W badaniach wykonanych w tym celu nie wykluczono jednoznacznie możliwości zwiększonego zagrożenia zakażeniem RSV w następnym sezonie po tym, w którym pacjentów leczono paliwizumabem.

###### Działania niepożądane

Najcięższe działania niepożądane, występujące podczas stosowania paliwizumabu to anafilaksja i inne ostre reakcje nadwrażliwości. Działania niepożądane, występujące często podczas stosowania paliwizumabu to gorączka, wysypka i odczyn w miejscu podania.

Tabela 29. Podsumowanie Działania niepożądane u dzieci w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku obrotu wg ChPL Synagis

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Częstość*	Działanie niepożądane
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	Niezbyt często	Trombocytopenia <sup>#</sup>
Zaburzenia układu immunologicznego	Nieznana	Anafilaksja, wstrząs anafilaktyczny (w niektórych przypadkach zgłaszano zgony) <sup>#</sup>
Zaburzenia układu nerwowego	Niezbyt często	Drgawki <sup>#</sup>
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	Często	Bezdech <sup>#</sup>
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	Bardzo często	Wysypka
	Niezbyt często	Pokrzywka <sup>#</sup>
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	Bardzo często	Gorączka
	Często	Odczyn w miejscu podania

\*Działania niepożądane, zarówno kliniczne, jak i stwierdzone w badaniach laboratoryjnych, przedstawiono 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  $< 1/1\ 000$ ) w badaniach wykonanych u wcześniaków i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz u dzieci z wrodzoną wadą serca; <sup>#</sup>Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

### Doświadczenia po wprowadzeniu leku do obrotu

Dokonano oceny ciężkich działań niepożądanych pochodzących ze zgłoszeń spontanicznych po wprowadzeniu leku do obrotu obserwowanych podczas leczenia paliwizumabem w okresie między rokiem 1998 a 2002, obejmującym cztery sezony występowania zakażeń RSV. Otrzymano łącznie 1 291 zgłoszeń o ciężkich działaniach niepożądanych obserwowanych, gdy paliwizumab podawano zgodnie ze wskazaniami, a leczenie prowadzono podczas jednego sezonu. Działania niepożądane wystąpiły po szóstej lub następnych dawkach w zaledwie 22 z tych zgłoszonych przypadków (15 po szóstej dawce, 6 po siódmej dawce i 1 po ósmej dawce). Działania te miały podobny charakter do obserwowanych po pierwszych pięciu dawkach.

Schemat leczenia paliwizumabem i działania niepożądane monitorowano w grupie prawie 20 000 niemowląt, posługując się rejestrem pacjentów przyjmujących przepisywane leki w okresie między rokiem 1998 a 2000. W grupie tej 1 250 zarejestrowanych niemowląt otrzymywało 6 wstrzyknięć, 183 niemowlęta – 7 wstrzyknięć, a 27 niemowląt – 8 lub 9 wstrzyknięć. Działania niepożądane obserwowane u pacjentów po szóstej lub dalszej dawce wykazywały podobny charakter i częstotliwość występowania jak po pierwszych 5 dawkach.

W badaniu obserwacyjnym przeprowadzonym na podstawie analizy bazy danych po wprowadzeniu produktu do obrotu, zaobserwowano niewielkie zwiększenie częstości występowania astmy wśród przedwcześnie urodzonych dzieci otrzymujących paliwizumab. Związek przyczynowo-skutkowy jest jednak niepewny.

### Właściwości farmakodynamiczne - Immunogenność

Pojawienie się przeciwciał przeciw paliwizumabowi obserwowano u około 1% pacjentów w badaniu IMPact-RSV w czasie pierwszego kursu leczenia. Zjawisko to miało charakter przemijający, miano przeciwciał było niskie i zanikały one mimo kontynuacji stosowania produktu (pierwszy i drugi sezon). Przeciwciał nie wykryto u 55 z 56 niemowląt w czasie drugiego sezonu (w tym u dwóch niemowląt z oznaczalnym mianem przeciwciał w czasie pierwszego sezonu). Immunogenności nie badano u dzieci z wrodzonymi wadami serca. Przeciwciała przeciw paliwizumabowi oznaczano w czterech dodatkowych badaniach u 4337 pacjentów (do badań tych włączono dzieci urodzone w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej oraz w wieku 6 miesięcy lub młodsze lub w wieku 24 miesięcy lub młodsze, albo z dysplazją oskrzelowo-płucną lub z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca) i stwierdzano jego obecność u 0% do 1,5% pacjentów w różnych punktach czasowych badań. Nie obserwowano związku między obecnością przeciwciała, a zdarzeniami niepożądanymi. Uważa się zatem, że odpowiedzi typu przeciwciał przeciwciałekowych (ADA) nie mają znaczenia klinicznego.

### Ocena bezpieczeństwa na podstawie informacji URPL, EMA oraz FDA

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz Europejskiej Agencji Leków.

Poniżej przedstawiono ostrzeżenia dotyczące stosowania paliwizumabu odnalezione na stronie FDA podczas opracowania wcześniejszych analiz weryfikacyjnych dla leku Synagis oraz dane nt. liczby zdarzeń niepożądanych występujących Według danych pozyskanych z bazy *VigiBase* przedstawionych w analizie klinicznej Wnioskodawcy.

#### 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/ $\mu$ l), reakcja w miejscu wstrzyknięcia oraz ciężkie, ostre reakcje anafilaktyczne i reakcje nadwrażliwości.

\*Źródło: AWA Synagis – Zlecenie 024/2017 w BIP AOTMiT

[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/024/AWA/OT.4351.3.2017\\_SYNAGIS\\_paliwizumab\\_AWA\\_02.11.2017\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/024/AWA/OT.4351.3.2017_SYNAGIS_paliwizumab_AWA_02.11.2017_BIP.pdf)  
[dostęp: 25.07.2018]

## WHO

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

**Tabela 30. Zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu paliwizumabu - WHO (aktualizacja marzec 2018)**

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	4387
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	2646
Zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania	2572
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	958
Nieprawidłowe wyniki badań	845
Zaburzenia układu nerwowego	608
Zaburzenia serca	539
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	507
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	452
Zaburzenia psychiczne	320
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	248
Zaburzenia naczyniowe	248
Procedury chirurgiczne i medyczne	218
Wady wrodzone, rodzinne i zaburzenia genetyczne	138
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	127
Zaburzenia widzenia	108
Zaburzenia układu immunologicznego	95
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	79
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	79
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	46
Choroby ucha i błędnika	36
Zaburzenia w czasie ciąży, porodu i okresu okołoporodowego	34
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	22
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	20
Funkcjonowanie społeczne	15
Zaburzenia endokrynologiczne	11
Problemy wynikające z jakości produktu	8

### 4.3. Komentarz Agencji

W wyniku przeglądu systematycznego opracowań wtórnych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci z grup wysokiego ryzyka, w tym z istotną hemodynamicznie CHD Wnioskodawca przedstawił 12 opracowań wtórnych. Badania wtórne zostały ocenione wg skali AMSTAR, większość badań charakteryzowała się krytycznie niską jakością, dwa badania charakteryzowały się niską jakością. Wyniki przedstawionych analiz wtórnych są zbieżne z wynikami uzyskanymi w analizie klinicznej Wnioskodawcy.



## 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 według Wnioskodawcy

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności leku Synagis (paliwizumab) stosowanego w ramach programu lekowego (PL) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus, RSV) w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.

##### Porównywane interwencje

Ocenianą interwencją jest profilaktyka zakażeń RSV za pomocą produktu leczniczego Synagis (paliwizumab) w dawce 15 mg/kg m.c., podawany raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV (od października do kwietnia), komparatorem natomiast był brak profilaktyki zakażeń RSV.

##### Perspektywa

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (wspólnej), która jest tożsama z perspektywą NFZ.

##### Technika analityczna

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, a wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR).

##### Horyzont czasowy

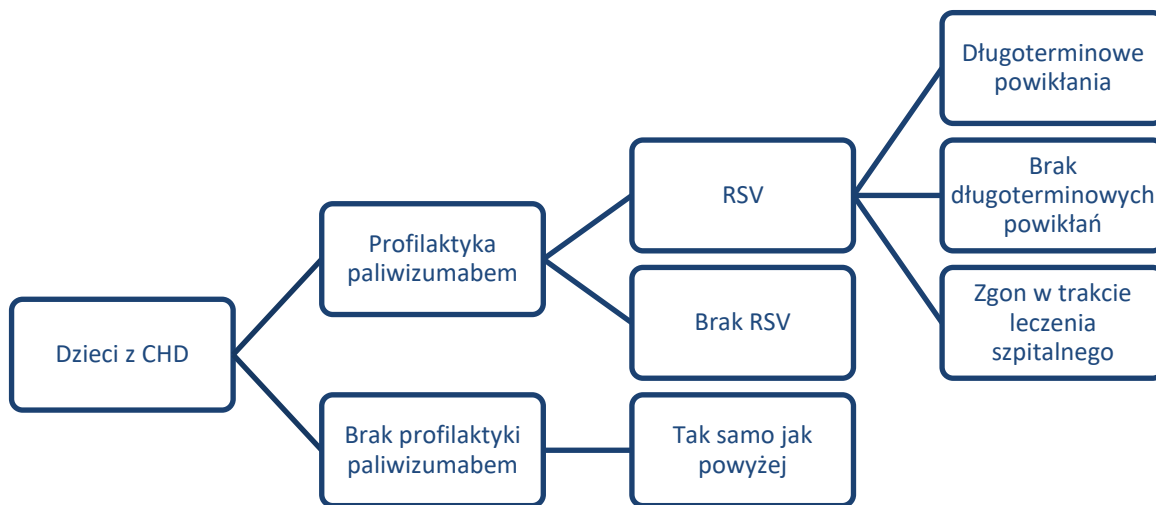
Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (100-letnim).

##### Model

W celu oceny opłacalności stosowania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie CHD skonstruowano model w postaci drzewa decyzyjnego. Modelowanie obejmuje dożywotni horyzont czasowy. Długość cyklu w modelu ustalono na 6 miesięcy.

Modelowanie rozpoczyna się w momencie rozpoczęcia sezonu wirusem RS. W czasie trwania sezonu u pacjentów mogą wystąpić ciężkie powikłania RSV wymagające hospitalizacji. W przypadku wystąpienia wspomnianych powikłań pacjenci narażeni są na ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji, a u pacjentów, u których zgon nie wystąpi mogą pojawić się długoterminowe powikłania RSV (astma). Pojawienie się długoterminowych powikłań RSV testowano jedynie w ramach analizy wrażliwości. Oprócz zgonu w związku z ciężkimi powikłaniami RSV w modelu uwzględniono śmiertelność związaną z CHD (dla pacjentów poniżej 16. r.ż.) oraz śmiertelność naturalną (dla pacjentów od 16. r.ż. wzwyż).

W modelu uwzględniono zróżnicowanie użyteczności warunkowane wystąpieniem ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji oraz koszty stosowania profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu, hospitalizacji związanych z występowaniem ciężkich powikłań RSV i leczenia długoterminowych powikłań RSV. Schemat struktury modelu przedstawiono na rysunku poniżej.



Rysunek 1. Struktura modelu Wnioskodawcy

**Założenia modelu przedstawione przez Wnioskodawcę.**

- W celu oceny opłacalności stosowania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca skonstruowano model w postaci drzewa decyzyjnego.
- 100-letni horyzont czasowy określono jako horyzont dożywności, długość cyklu w modelu ustalono na 6 miesięcy.
- Założono, że pacjenci poddawani są profilaktyce RSV w jednym sezonie zakażeń RSV (odpowiada to definicji populacji docelowej, określonej jako pacjenci poniżej 1. roku życia).
- Nie uwzględniono możliwości zakażenia RSV w kolejnych sezonach zakażeń.
- Uwzględniono występowanie ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji, przy czym założono, że występują one maksymalnie jednorazowo w czasie trwania sezonu RSV.
- Częstość występowania powikłań RSV wymagających hospitalizacji w przypadku braku stosowania profilaktyki oraz iloraz szans dla częstości występowania powikłań RSV wymagających hospitalizacji dla paliwizumabu względem braku profilaktyki – odpowiednio 9,7% i 0,52 – wyznaczono na podstawie wyników badania Feltes 2003.
- Założono, że w przypadku części powikłań RSV wymagających hospitalizacji – 38% – konieczne jest przyjęcie pacjenta na oddział intensywnej terapii. Przyjęto, że długość pobytu na oddziale intensywnej terapii wynosi 15 dni (dane ustalone na podstawie wyników badania Feltes 2003).
- Nie uwzględniono występowania długoterminowych powikłań RSV (astma) u pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkich powikłań RSV (dotyczy analizy podstawowej).
- Uwzględniono użyteczność stanu zdrowia pacjentów zróżnicowaną w zależności od wystąpienia/niewystąpienia ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji (odpowiednio 0,88 i 0,95) w okresie 16 lat od chwili wystąpienia ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji. Założono, że użyteczność stanu zdrowia pacjentów po upływie 16 lat od rozpoczęcia symulacji wynosi 1 bez względu na wcześniejsze wystąpienie/niewystąpienie hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV.
- Uwzględniono śmiertelność:
  - niezwiązaną z zakażeniem RSV w czasie trwania sezonu zakażeń RSV, podczas którego stosowana jest profilaktyka RSV (1 cykl w modelu) – dane ustalone na podstawie wyników badania Feltes 2003;
  - w trakcie hospitalizacji związanej z występowaniem zakażenia RSV – na podstawie publikacji Feltes 2003, Chu 2016, przeglądu Checchia 2017, badania Turti 2012, Harris 2011 oraz Chang 2010;
  - dla pacjentów w wieku 1-16 lat, wyznaczoną na podstawie danych dla populacji osób z CHD (dane z badania Wren 2001);

- odpowiadającą śmiertelności w populacji ogólnej Polski dla pacjentów w wieku 16 lat i powyżej (dane GUS).
- Założono, że w przypadku wystąpienia zgonu podczas hospitalizacji następuje on podczas pobytu na oddziale intensywnej terapii, a czas pobytu pacjenta na oddziale intensywnej terapii ulega w takim przypadku skróceniu o połowę.
- Uwzględniono koszty:
  - stosowania profilaktyki RSV – koszty paliwizumabu i podania leku;
  - hospitalizacji związanych z występowaniem ciężkich powikłań RSV;
  - długoterminowych powikłań RSV (astma) – wyłącznie w ramach analizy wrażliwości.
- Koszt paliwizumabu wyznaczono z uwzględnieniem:
  - dawkowania leku – 15 mg. kg m.c. – zgodnie z zaleceniami rejestracyjnymi oraz dawkowaniem w badaniu Feltes 2003;
  - masy ciała pacjentów w chwili rozpoczęcia profilaktyki RSV i przyrostów masy ciała w kolejnych miesiącach – odpowiednio 3,49 kg i 0,4 kg na podstawie danych [redacted] i Knirsch 2009;
  - średniej liczby podań paliwizumabu w trakcie sezonu zakażeń RSV – [redacted] podania na podstawie wyników badania Feltes 2003.
- Koszt hospitalizacji na oddziale ogólnym i na oddziale intensywnej terapii (za osobodzień) ustalono zgodnie z aktualnie obowiązującą wyceną NFZ dla odpowiednich świadczeń.
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych (odpowiednio 5% i 3,5% w skali roku).
- Przyjęto, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej, że próg opłacalności wynosi 134 514 PLN/QALY.

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Skuteczność kliniczna

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dzieci poniżej 12. miesiąca życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca:

- jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego,
- z umiarkowanym i ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym,
- z sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%.

Jest to populacja węższa niż populacja rejestracyjna paliwizumabu, która uwzględnia dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie CHD.

W analizie ekonomicznej uwzględniono wpływ profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu na częstość występowania ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji. Uwzględniono ponadto śmiertelność związaną z hospitalizacją spowodowaną infekcją RSV.

Skuteczność porównywanych interwencji oszacowano w oparciu o wyniki badania Feltes 2003. W badaniu tym pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła częstość występowania ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji. Wyniki badania wskazują na istotną statystycznie redukcję częstości występowania ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji w przypadku zastosowania paliwizumabu względem placebo.

Wartości z badania Turti 2012 oraz z badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej rozważono w ramach analiz wrażliwości

#### Uwzględnione koszty

Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty paliwizumabu,
- koszty podania produktu leczniczego,
- koszty hospitalizacji pacjentów,
- koszty długoterminowych powikłań RSV – wyłącznie w ramach analizy wrażliwości,

## Użyteczności stanów zdrowia

Dane dotyczące użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu oszacowano na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznych.

Wartości użyteczności dla dzieci wymagających hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań wynikłych z zakażenia wirusem RS oraz dla dzieci, u których nie było potrzeby hospitalizacji zaczerpnięto z badania Greenough 2004.

W publikacji opisane zostały wyniki ankiet wypełnianych przez rodziców 190 dzieci. Analiza obejmowała dzieci urodzone przed 32. tygodniem ciąży:

- hospitalizowane na oddziale intensywnej opieki medycznej w związku z RSV w ciągu tygodnia po urodzeniu,
- u których stwierdzono przewlekłą chorobę płuc,
- które w chwili przeprowadzania badania osiągnęły wiek 5 lat.

Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy w zależności od tego, czy byli hospitalizowani z powodu RSV. Jakość życia została oszacowana za pomocą HUI 2 i HUI 3 (*Health Utilities Index*), wieloczynnikowych funkcji użyteczności umożliwiających pomiar stanu zdrowia w wielu wymiarach.

## Dyskontowanie

W scenariuszu podstawowym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych.

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych.

**Tabela 31. Kluczowe parametry modelu Wnioskodawcy [na podst. Tab. 55 AE Wnioskodawcy]**

Parametr	Średnia	SD	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Źródło
<b>Charakterystyka populacji</b>						
Początkowa masa ciała	3,49	0,04	normalny	–	6,05 kg, 2,79 kg, 4,18 kg	
Miesięczny przyrost masy ciała	0,40	0,04	normalny	–	–	Knirsch 2009
<b>Efektywność profilaktyki i przebieg infekcji RSV</b>						
Częstość hospitalizacji w przypadku braku profilaktyki RSV	9,72%	0,01	beta	–	–	Feldes 2003
Częstość hospitalizacji w przypadku profilaktyki w stosunku do braku profilaktyki – Iloraz szans	0,52	0,22	lognormalny	–	0,00, 0,42	
Odsetek hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wśród pacjentów hospitalizowanych	38,1%	0,05	beta	–	25%	Feldes 2003, Altman 2000
Odsetek hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wśród pacjentów hospitalizowanych w przypadku profilaktyki w stosunku do braku profilaktyki – Ryzyko względne	–	–	–	–	0,41	Alternatywne dane z badań w rzeczywistej praktyce klinicznej
Długość hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii	15,19	–	–	–	9,7	Feldes 2003
Częstość występowania długotrwałych powikłań RSV	0%	–	–	–	100%	Założenie
Okres, w którym naliczane są koszty długotrwałych powikłań RSV	0	–	–	–	2	
Okres, w którym uwzględniony jest spadek użyteczności	16	–	–	–	5	
Śmiertelność w przypadku braku hospitalizacji	0,033	–	–	–	–	Wren 2001
Śmiertelność związana z hospitalizacją	4,50%	0,38%	beta	–	–	Szabo 2013
Śmiertelność od 1. do 16. roku życia	0,003	–	–	–	–	Dane GUS

Parametr	Średnia	SD	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Źródło
<b>Zużycie zasobów, koszty i użyteczności</b>						
Wieńkość dawki paliwizumabu	15	–	–	–	–	Zgodnie z CHPL oraz dawkowaniem w badaniu Feltes 2003
Liczba dawek paliwizumabu	█	0,01	normalny	–	█	Feltes 2003
Koszt kwalifikacji do programu	0	–	–	–	–	Założenie
█	█	–	–	–	–	Dane Wnioskodawcy
█	█	–	–	–	–	
█	█	–	–	–	–	
Koszt podania leku	108,16	–	–	–	–	Dane NFZ
Koszt hospitalizacji	3 375	468	lognormalny	–	–	
Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii	749,01	108	lognormalny	–	–	
Roczny koszt długotrwałych powikłań RSV	0	–	–	–	1 356 PLN/ 1 500 PLN*	Szabo 2013, Régnier 2013
Użyteczność stanu zdrowia w przypadku braku hospitalizacji	0,95				0,93	Greenough 2004. W analizie podstawowej przyjęto użyteczności HUI2, w analizie wrażliwości – HUI3.
Użyteczność stanu zdrowia w przypadku hospitalizacji	0,88				0,93	

\*perspektywa NFZ / perspektywa NFZ + pacjent

## 5.2. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

### 5.2.1. Wyniki analizy podstawowej

Tabela 32. Zestawienie konsekwencji zdrowotnych dla porównania profilaktyki paliwizumabem z brakiem profilaktyki w dożywotnim horyzoncie czasowym

█	█	█
█	█	█
█	█	█

Tabela 33. Zestawienie kosztów dla porównania profilaktyki paliwizumabem z brakiem profilaktyki w dożywotnim horyzoncie czasowym

█	█	█	█	█
█				
	█		█	
█	█		█	
█	█		█	
█	█		█	
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█	█	█	█	█
█				
█	█	█	█	█

Tabela 34. Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy


[Redacted text]

[Redacted text]

### 5.2.2. Wyniki analizy progowej

Wnioskodawca przedstawił randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższość terapii paliwizumabu nad brakiem profilaktyki RSV. W związku z tym, w opinii analityków Agencji **nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji**.

[Redacted text]

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Wykonano jednokierunkowe analizy wrażliwości, w których przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

Opis rozważanych scenariuszy w jednokierunkowych analizach wrażliwości oraz zakres zmienności poszczególnych parametrów przedstawiono w poniższej tabeli.

Tabela 35. Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności / założeń
1	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT i minimalnymi wymaganiami
2	Liczba dawek paliwizumabu	[Redacted]	Prognozowana w ramach analizy BIA średnia liczba podań paliwizumabu
3a	Waga początkowa pacjentów (3,49 kg)	6,05 kg	Dane z badania Feltes 2003
3b		Wartość domyślna - 20%	Alternatywne dane dotyczące wagi początkowej pacjentów
3c		Wartość domyślna + 20%	
4	Długość hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej (15,19 dni)	9,70 dni	Odnaleziono alternatywne dane dotyczące długości hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii (Altman 2000)
5	Odsetek hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej wśród pacjentów hospitalizowanych (38,1%)	25,0%	Odnaleziono alternatywne dane dotyczące częstości hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii (Altman 2000)

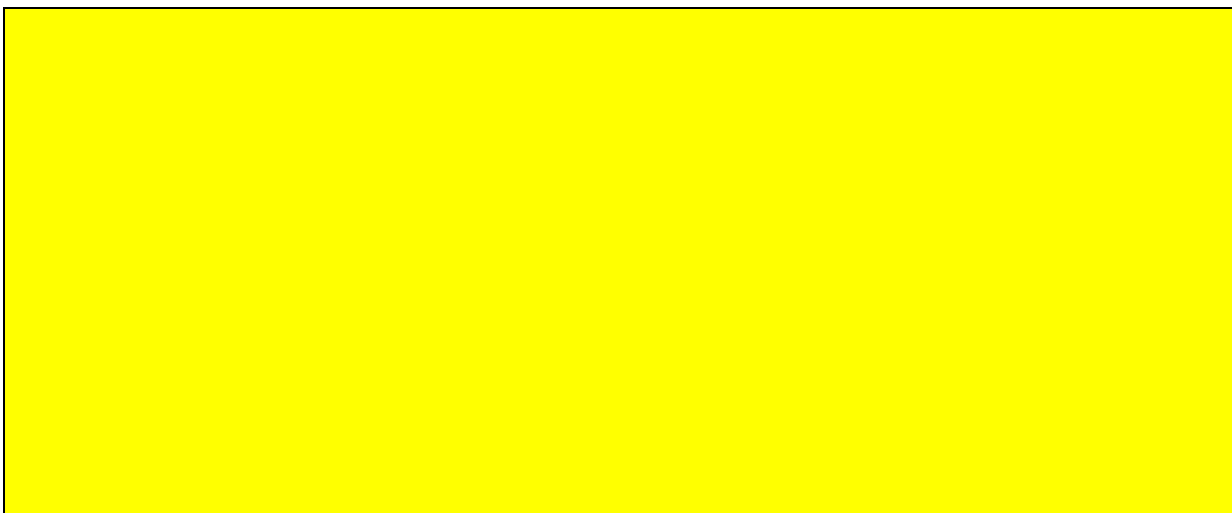
Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności / założeń
6	Długotrwałe powikłania RSV nieuwzględnione w analizie	Długotrwałe powikłania RSV uwzględnione w analizie	Uwzględnienie potencjalnego wpływu na wyniki kosztów długoterminowych powikłań RSV
7	Okres wpływu infekcji RSV na użyteczności (16 lat)	5 lat	Alternatywne dane dot. okresu wpływu infekcji RSV na użyteczności (Greenough 2004)
8	Użyteczności stanów zdrowia (brak RSV – 0,95, RSV – 0,88)	brak RSV – 0,93, RSV – 0,93	Jakość życia w publikacji Greenough 2004 została oszacowana za pomocą HUI2 i HUI3, w analizie podstawowej przyjęto użyteczności HUI2, w analizie wrażliwości – HUI3
9a	Odsetek hospitalizacji związanych z RSV (OR dla PLV – 0,52)	0,00	Alternatywne dane dotyczące hospitalizacji z powodu RSV (Turti 2012, badania dotyczące rzeczywistej praktyki klinicznej)
9b		0,38	
10	Hospitalizacje z powodu RSV wymagające przyjęcia na OIOM (brak różnic między PLV a placebo)	Różnica istotna statystycznie – RR 0,41	Alternatywne dane z badań w rzeczywistej praktyce klinicznej



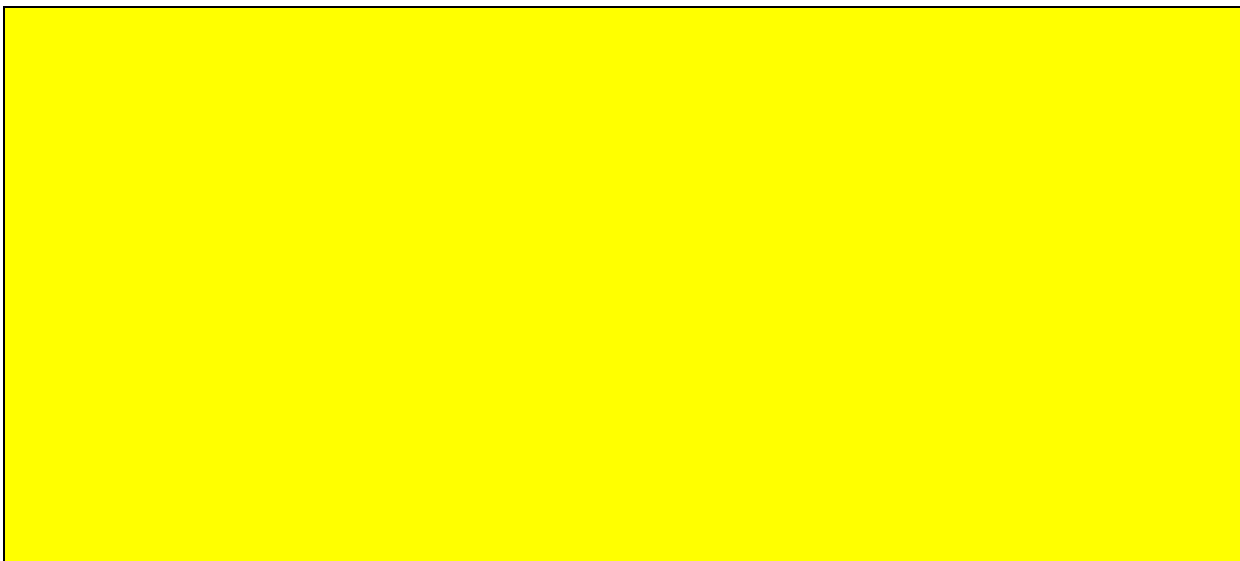




**Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA)**



[Redacted text]



**Rysunek 2. Wykresy scatter plot - paliwizumab vs brak profilaktyki RSV**

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 38. Ocena metodyki analizy ekonomicznej

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy cel analizy został jasno sformułowany, (uwzględniając elementy schematu PICO)?	TAK	Brak uwag
Czy populacja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Populacja uwzględniona w analizie ekonomicznej jest zgodna z populacją wnioskowaną. Populację docelową niniejszej analizy stanowią dzieci poniżej 12. miesiąca życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. Natomiast jest to populacja węższa niż populacja rejestracyjna paliwizumabu, która uwzględnia dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie CHD.
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Dawkowanie i sposób podawania paliwizumabu zgodne z aktualną ChPL Synagis: 15 mg/kg mc., podawane we wstrzyknięciu domięśniowym raz w miesiącu w sezonie spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV.
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Komparatorem jest brak profilaktyki połączony z postępowaniem objawowym, co odpowiada grupie placebo w RCT Feltes 2003.
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Wnioskodawca przeprowadził analizę ekonomiczną w formie analizy kosztów-użyteczności (CUA). Wybór techniki analitycznej Wnioskodawca uzasadnił wynikami porównania bezpośredniego.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Analizę podstawową wykonano w dwóch wariantach – z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych (NFZ) oraz z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i pacjenta (NFZ+P). W kosztach uwzględnionych w niniejszej analizie ekonomicznej pacjent nie partycypuje a bo partycypuje w bardzo małym stopniu, w związku z czym perspektywy NFZ oraz NFZ+P są tożsame.
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	W analizie ekonomicznej uwzględniono wpływ profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu na częstość występowania ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji. Uwzględniono ponadto śmiertelność związaną z hospitalizacją spowodowaną infekcją RSV. Skuteczność porównywanych interwencji oszacowano w oparciu o wyn ki RCT Feltes 2003. Wartości z badania Turti 2012 oraz z badań dotyczących rzeczywistej praktyki klinicznej rozważono w ramach analiz wrażliwości.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym (100-letnim). Natomiast w ramach analizy wrażliwości nie testowano horyzontu analizy równego horyzontowi badań dla paliwizumabu, włączonych do analizy klinicznej.
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	Brak uwag
Czy dokonano dyskontowania kosztów i efektów zdrowotnych?	TAK	Zgodnie z wytycznymi AOTMiT.
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Dane dotyczące użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu uzyskano na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukiwania baz informacji medycznych. Wartości użyteczności dla dzieci wymagających hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań wynikłych z zakażenia wirusem RS oraz dla dzieci, u których nie było potrzeby hospitalizacji zaczerpnięto z badania Greenough 2004.
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Uwzględniono użyteczności stanu zdrowia na podstawie Greenough 2004 mierzone za pomocą kwestionariusza HUI 2 i HUI 3. Podejście takie zastosowano w większości

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
		odnalezionych w przeglądzie systematycznym analiz ekonomicznych. Jest ono zgodne z wytycznymi AOTMiT. Brakuje jednak uzasadnienia przyjęcia użyteczności stanu zdrowia 1 po upływie 16 lat i uwzględnienia naturalnego spadku użyteczności związanego z wiekiem.
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Wnioskodawca, w ramach analizy ekonomicznej przedstawił analizę wrażliwości, która obejmowała analizę deterministyczną oraz analizę probabilistyczną.

#### Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT porównującego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu względem placebo.
- Założono, że skuteczność paliwizumabu w populacji pacjentów w wieku poniżej 1 roku jest taka sama jak w populacji pacjentów w wieku poniżej 2 lat.
- W celu zachowania spójności osiągniętych efektów terapeutycznych i zużytych w tym celu zasobów, dane odnośnie średniej liczby dawek paliwizumabu zaczerpnięto z badania Feltes 2003. W praktyce klinicznej średnia liczba stosowanych dawek paliwizumabu będzie prawdopodobnie niższa.
- Założono stały miesięczny przyrost masy ciała pomiędzy poszczególnymi podaniami paliwizumabu, oszacowany na podstawie danych rejestru [redacted] i publikacji Knirsch 2009. Biorąc pod uwagę brak dostępnych tablic centylowych dla analizowanej populacji, przyjęte wartości oparto na najlepszych dostępnych danych i jak najbardziej wiarygodnych dla populacji polskiej.
- 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. tygodniem ciąży (hospitalizowanych/niehospitalizowanych w związku z RSV). Ze względu na brak danych dotyczących dzieci z CHD przyjęto, że dostępne dane odzwierciedlają wartości użyteczności dla dzieci analizowanych w niniejszej analizie.
- Uwzględniono wpływ ciężkich powikłań RSV na spadek użyteczności przez okres 16 lat po hospitalizacji. W badaniu Greenough 2004 oceniano użyteczność u dzieci w wieku 5 lat. Prawdopodobnym jest, że spadek użyteczności utrzymuje się również w kolejnych latach życia pacjentów i jest związany z wpływem infekcji wymagającej hospitalizacji u dzieci z grup ryzyka jakimi są wady serca. Stąd przyjęte w analizie założenie o wpływie ciężkich powikłań RSV na spadek użyteczności utrzymujący się przez 16 lat.
- W analizie podstawowej założono brak występowania w kolejnych latach długoterminowych powikłań RSV u pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkich powikłań RSV. W przypadku dzieci z CHD, które przebyły zakażenie wirusem RS, w praktyce klinicznej nie można wykluczyć późnych, długotrwałych efektów w postaci pojawienia się chorób współistniejących. Przyjęte założenie stanowi więc podejście konserwatywne, a całkowite koszty wynikłe z zakażenia wirusem RS będą prawdopodobnie większe, co przede wszystkim bardziej obciąża populację pacjentów u której nie stosowano profilaktyki RS. W analizie wrażliwości uwzględniono roczne koszty długotrwałych powikłań RSV tj. astmy przewlekłej.
- Na koszty leczenia długoterminowych powikłań RSV składają się koszt leczenia szpitalnego (leczenie zaostrzeń astmy) oraz koszt leków stosowanych w leczeniu astmy przewlekłej. Koszty leczenia szpitalnego zaczerpnięto z publikacji Nowak 2008, w której zostały oszacowane na podstawie dokumentacji medycznej dzieci, średnio w wieku 10 lat, a zatem starszych niż populacja docelowa niniejszej analizy. Ponadto wyznaczone w publikacji Nowak 2008 koszty bezpośrednie, to koszty przypadające na jedno zaostrzenie astmy. Średnią liczbę zaostrzeń oszacowano na podstawie obserwacyjnego badania Price 2012, w którym z kolei badaną populację stanowili pacjenci w wieku 4-80 lat. Analizowani pacjenci przyjmowali leki kontrolujące lub ratunkowe, będące lekami do stosowania doraźnego, podczas gdy w analizie założono, iż astma ma charakter przewlekły. Uwzględnienie długoterminowych powikłań RSV nieznacznie wpływa na wyniki inkrementalne analizy - różnica w kosztach inkrementalnych wynosi około 100 zł.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

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

Model utworzono wykorzystując język programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel, pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym analizy Wnioskodawcy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, z pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach.

Dołączony do przedłożonych wraz z wnioskiem analiz model był przedmiotem oceny Agencji w 2015 i 2016 roku. Ograniczenia analizy wskazane w AWA dla leku Synagis 2015 (rozdz. 4.2.) i 2016 (rozdz. 5.3.) mają zastosowanie do aktualnie ocenianego modelu.

Ograniczenia te dotyczą przede wszystkim możliwości przeszacowania efektów zdrowotnych ze względu na przyjęcie użyteczności wynoszącej 1 dla pacjentów powyżej 16 roku życia (jednocześnie struktura modelu nie umożliwia przeprowadzenia w prosty sposób kalkulacji i oszacowań po modyfikacji wartości użyteczności stanu zdrowia powyżej 16 roku życia).

Za kolejne ograniczenie należy uznać przyjęcie śmiertelności dla pacjentów z hemodynamicznymi wadami serca, którzy ukończyli 16 rok życia na takim samym poziomie jak w populacji ogólnej. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku braku danych dotyczących śmiertelności u omawianych pacjentów, podejście autorów analizy Wnioskodawcy należy uznać za prawidłowe.

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

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

W modelu przyjęto dane wejściowe takie same, jak w modelu poddanym ocenie Agencji w 2015 i 2016 roku, za wyjątkiem średniej początkowej masy pacjentów (3,49 kg w 2018 roku vs 3,50 kg w 2016 roku vs 3,47 kg w 2015 roku) oraz ryzyka zgonu podczas hospitalizacji (4,50% w 2018 roku vs 5,09% w 2016 roku vs 5,35% w 2015 roku). Ryzyko zgonu podczas hospitalizacji obliczone zostało jako średnia ważona wielkością próby z poszczególnych badań uwzględnionych w ramach włączonych do analizy przeglądów systematycznych. Zarówno w analizie z 2018, jak i 2016 i 2015 roku uwzględniono dane z przeglądu Szabo 2013.

Masa ciała jest jednym z dwóch (obok użyteczności) parametrów wpływającym w największym stopniu na zmianę ICUR w ramach analizy wrażliwości. Przyjęcie wyższej w stosunku do 2015 roku wagi początkowej również jest założeniem bardziej konserwatywnym.

Zgodnie z zapisami programu lekowego możliwe jest, że populacja docelowa będzie obejmowała również starsze, a co za tym idzie cięższe dzieci. W ramach analizy wrażliwości testowano założenie wyższej wagi wyjściowej dzieci (6,05 kg).

W modelu z 2018 roku w odróżnieniu od modelu z 2015 i 2016 roku testowano parametry dotyczące skuteczności Synagisu w zakresie ilorazu szans wystąpienia ciężkich powikłań zakażenia RSV w grupie profilaktyki względem grupy braku profilaktyki. Przyjęto alternatywne dane dotyczące hospitalizacji z powodu RSV na podstawie badania dotyczącego rzeczywistej praktyki klinicznej Turti 2012.

Ponadto w ramach analizy wrażliwości testowano m.in. długość trwania i wartość odsetka hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej wśród pacjentów hospitalizowanych.

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

### 5.3.3. Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu;
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej Wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące sposobu i poziomu finansowania świadczeń są zgodne z aktualnym stanem faktycznym,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

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

Wnioskodawca przeprowadził walidację wewnętrzną oraz ocenę konwergencji.

Walidację wewnętrzną modelu przeprowadzono w celu ujawnienia ewentualnych błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych.

Dodatkowy element walidacji wewnętrznej stanowiła deterministyczna analiza wrażliwości, w ramach której sprawdzano, czy przy założeniu skrajnych wartości pojedynczych parametrów w obrębie zdefiniowanego zakresu wartości uzyskuje się oczekiwany kierunek zmian kosztów i wyników zdrowotnych.

Walidację konwergencji przeprowadzono w celu porównania modelu Wnioskodawcy z innymi modelami dotyczącymi tego samego problemu zdrowotnego. Wykonano systematyczne wyszukiwanie innych badań farmakoekonomicznych dotyczących zastosowania paliwizumabu w populacji wnioskowanej. W ramach przeprowadzonego wyszukiwania odnaleziono 8 publikacji: Schmidt 2017, Bentley 2013, Nuijten 2007, Nuijten 2009, Nuijten 2009, Resch 2008 oraz Resch 2012 oraz Wang 2008., z którymi zestawiono wyniki zdrowotne niniejszej analizy ekonomicznej – szczegółowe wyniki przedstawiono w AW, rozdział 7.2. „Walidacja konwergencji” oraz A.2. „Odnalezione analizy ekonomiczne”.

### 5.3.4. Obliczenia własne Agencji

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

## 5.4. Komentarz Agencji

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności leku Synagis (paliwizumab) stosowanego w ramach programu lekowego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.

Wybrane uwagi AOTMiT do metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy:

- Możliwość przeszacowania efektów zdrowotnych ze względu na przyjęcie użyteczności wynoszącej 1 dla pacjentów powyżej 16 roku życia. Jednocześnie struktura modelu nie umożliwia przeprowadzenia w prosty sposób kalkulacji i oszacowań po modyfikacji wartości użyteczności stanu zdrowia powyżej 16 roku życia. W modelu nie uwzględniono naturalnego spadku użyteczności związanego z wiekiem.
- Przyjęcie śmiertelności dla pacjentów z hemodynamicznymi wadami serca, którzy ukończyli 16 rok życia na takim samym poziomie jak w populacji ogólnej. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku braku danych dotyczących śmiertelności u omawianych pacjentów, podejście autorów analizy Wnioskodawcy należy uznać za prawidłowe.

## 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 wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach programu lekowego, preparatu Synagis (paliwizumab) w postaci płynnej, w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (*respiratory syncytial virus*, RSV) w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (*hemodynamically significant congenital heart disease*, hsCHD) z:

- sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%,
- jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego,
- umiarkowanym i ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym.

##### Perspektywa

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ).

##### Horyzont czasowy

Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym (trzy sezony zakażeń RSV: 2018/2019, 2019/2020 i 2020/2021) przy założeniu, że Synagis będzie finansowany ze środków publicznych począwszy od października 2018 roku.

##### Scenariusze

W scenariuszu istniejącym założono brak refundacji leku Synagis (paliwizumab). Założono, że w przypadku braku refundacji preparatu Synagis w CHD, jego sprzedaż w tym wskazaniu będzie utrzymywać się na poziomie zerowym.

W scenariuszu nowym zakłada się wprowadzenie refundacji leku Synagis (paliwizumab) w ramach programu lekowego: „Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20 - Q24)”.

Założono, że stan równowagi na rynku zostanie osiągnięty w drugim sezonie zakażeń RSV, w którym Synagis będzie finansowany ze środków publicznych w rozważanej populacji (sezon 2019/2020), stąd analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzyletnim horyzoncie czasowym (trzy pełne sezony zakażeń RSV).

##### Warianty analizy

Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- liczebność populacji docelowej,
- liczba przyjmowanych dawek preparatu Synagis.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości, we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

W ramach analizy wrażliwości rozpatrzono przypadki, gdy wszystkie dzieci z populacji docelowej otrzymają [ ] dawki, bądź, zgodnie z badaniem Feltes 2003 oraz podstawowym wariantem analizy ekonomicznej, około [ ] dawki preparatu.

Tabela 39. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach		
		2018/2019	2019/2020	2020/2011
Wielkość populacji docelowej	Wariant A0	■	■	■
	Wariant A1	■	■	■
	Wariant A2	■	■	■
Liczba przyjmowanych dawek	Wariant B0	■	■	■
	Wariant B1	■	■	■
	Wariant B2	■	■	■

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono opinie ekspertów dotyczące liczebności populacji wnioskowanej przytoczone w ramach analizy weryfikacyjnej z 2016 dotyczące refundacji Synagisu w populacji dzieci z hsCHD.

Tabela 40. Liczebność populacji docelowej (dokonano zaokrąglenia wyników w górę do całych jednostek)

Scenariusz	Wielkość populacji docelowej	
	Sezon 2018/2019	Kolejne sezony
Wariant maksymalny	■	■
Wariant minimalny	■	■

### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

#### Populacja

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dzieci poniżej 1 roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca z:

- sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%,
- jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego,
- umiarkowanym i ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym.

W celu wyznaczenia populacji docelowej przeszukano niesystematycznie zasoby Internetu oraz przeanalizowano dane z dostępnych rejestrów:

- Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych przekazywanych do europejskiego nadzoru wad wrodzonych (EUROCAT).

Wnioskodawca założył, że ponieważ jest mało prawdopodobne, by dziecko z istotnie hemodynamiczną wadą serca nie miało przeprowadzonej operacji w pierwszym roku życia, dane dotyczące operacji wad serca są odpowiednie do wyznaczenia populacji docelowej dla paliwizumabu. Przyjęto założenie, że istotne hemodynamicznie wrodzone wady serca operowane są w pierwszych 12 miesiącach życia dziecka.

Wnioskodawca liczebność populacji docelowej oszacował z wykorzystaniem danych pochodzących z [redacted]. W 2013 roku przeprowadzono 858 operacji wad serca. Na podstawie opinii eksperta klinicznego nadzorującego merytorycznie rejestr w odniesieniu do danych z zakresu kardiologii dziecięcej [redacted], uznano, że spośród wszystkich operacji kardiologicznych przeprowadzonych w 2013 roku [redacted] zostało przeprowadzonych z powodu istotnej hemodynamicznie wady serca. Przyjęto, że liczba operacji z powodu istotnej hemodynamicznie wady serca jest równa liczbie operowanych niemowląt i stanowi populację docelową dla paliwizumabu. [redacted]



Tabela 41.



Dane przedłożone przez Wnioskodawcę zostały potwierdzone przez opinie ekspertów klinicznych, którzy odpowiedzieli na prośbę Agencji.

Wg oszacowań prof. dr hab. Ewa Helwich liczba niemowląt z hemodynamicznie istotną wadą serca, którzy będą poddawani profilaktyce RSV w sezonie zwiększonego ryzyka zachorowań na RSV waha się od ok. 150 do 200.

W raporcie AWA do zlecenia nr 205/2016 AOTMiT dot. refundacji leku Synagis, dla wskazania tożsamego z bieżącym, eksperci kliniczni oszacowali liczbę pacjentów, którzy będą poddawani profilaktyce RSV na ok. 150 do 356. Opinie ekspertów przedstawiono w rozdziale 3.3 „Liczebność populacji wnioskowanej”.

### Koszty

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

- Koszty jednostkowe paliwizumabu (koszt za mg);
- Koszty podania leku;
- Koszty leczenia ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji;
- Koszty leczenia RSV oraz powikłań RSV.

W analizie nie uwzględniono kosztów kwalifikacji do wnioskowanego programu lekowego wskazując na brak konieczności wykonywania dodatkowych procedur medycznych związanych z kwalifikacją pacjentów do stosowania przedmiotowej substancji.

### Pozostałe dane wejściowe

- Na podstawie danych założono, że operacja serca u niemowląt z hsCHD wykonywana jest w
- Średnia waga dziecka z CHD w momencie podania pierwszej dawki wynosi 3,54 kg w pierwszym sezonie zakażeń oraz 3,50 kg w kolejnych sezonach zakażeń. Różnica ta wynika z włączenia do pierwszego sezonu leczenia, dzieci urodzonych przed rozpoczęciem obowiązywania decyzji refundacyjnej.
- Pierwsza dawka leku podawana jest, zgodnie z ChPL Synagis oraz treścią PL, od października do kwietnia;
- Liczba dawek jaka zostanie podana dziecku zależy od miesiąca jego urodzenia np. dzieci urodzone na początku sezonu mogą dostać 5 dawek, natomiast dzieci urodzone w lutym mogą dostać maksymalnie 3 dawki. Na przykład: noworodki urodzone do 26 maja włącznie osiągną w październiku, a więc wtedy zostanie przeprowadzona operacja i podana jedna dawka leku przed operacją i jedna po – łącznie 2 dawki. Natomiast dzieci urodzone w listopadzie i dostaną 2 dawki leku przed operacją w październiku i listopadzie, a potem jeszcze jedną dawkę po operacji – łącznie 3 dawki. Aby oszacować liczbę dawek policzono średnią ważoną liczebnością populacji urodzonej w danym terminie.
- Założono, że w przypadku, gdy operacja serca dziecka z hsCHD przeprowadzana jest w sezonie podawania leku po pierwszym październiku i przed 30-tym kwietnia, a pacjent przed operacją otrzymał mniej niż 5 dawek leku, to zgodnie z zaleceniami z ChPL Synagis zostanie jedną dawkę leku po operacji.
- Wnioskowane warunki objęcia refundacją zakładają zakwalifikowanie leku do istniejącej grupy limitowej 1073.0 – Palivizumab, w ramach której przedmiotowa substancja finansowana jest aktualnie w innym niż wnioskowane wskazaniu.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Ze względu na fakt, iż w scenariuszu prognozowanym preparat finansowany będzie od października 2018 roku, zgodnie z założeniami analizy niemowlęta urodzone [REDACTED]

Założono, że w przypadku braku pozytywnej decyzji o refundacji preparatu Synagis pacjenci z CHD nie będą leczeni tym preparatem.

Tabela 42. Liczba pacjentów z populacji docelowej włączonej do PL w kolejnych sezonach zakażeń

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 43. Oszacowana liczba pełnych terapii

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

W wariantcie minimalnym wykorzystano oszacowanie [REDACTED] rocznie, natomiast w wariantcie maksymalnym [REDACTED].

Tabela 44. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Scenariusz	Wielkość populacji docelowej	
	Sezon 2018/2019	Kolejne sezony
Wariant podstawowy	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant maksymalny	[REDACTED]	[REDACTED]
Wariant minimalny	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 45. Podsumowanie wyników analizy – wydatki płatnika publicznego [PLN]

[REDACTED]	[REDACTED]		
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

### 6.3. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

Tabela 46. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Oszacowania oparto na danych [redacted]
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym (trzy sezony zakażeń RSV: 2018/2019, 2019/2020 i 2020/2021) przy założeniu, że Synagis będzie finansowany ze środków publicznych począwszy od października 2018 roku.
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	We wnioskowanym wskazaniu brak jest alternatywnych opcji terapeutycznych dla paliwizumabu.
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	-
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	-
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	Na podstawie danych udostępnionych przez NFZ nie da się jednoznacznie oszacować wielkości sprzedaży wnioskowanego leku. Według danych NFZ liczba pacjentów w wieku ≤ 1 r.ż. (unikalne, niepowtarzające się identyfikatory pacjenta), u których postawiono rozpoznanie (główne bądź współistniejące) wg ICD – 10: Q20 – Q24 (z rozszerzeniami) oraz rozpoznanie J12.1, J20.5 lub J21.0 (główne bądź współistniejące) w 2017 wynosiła 595 pacjentów. Na podstawie opinii eksperta można wnioskować, że sprzedaż preparatu Synagis będzie taka sama jak oszacowana w BIA. Dokładne omówienie zagadnienia znajduje się w dalszej części AWA oraz w rozdziale 3.3 AWA.
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	TAK	-
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	Podmiot odpowiedzialny wnioskuję o objęcie leku refundacją w ramach programu lekowego, gdzie lek będzie dostępny dla pacjenta bezpłatnie.

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/?/nd)	Komentarz oceniającego
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostały dobrze uzasadnione?	TAK	Na wykazie leków refundowanych brak jest innych substancji stosowanych we wnioskowanym wskazaniu. Podmiot odpowiedzialny wnioskuje o włączenie paliwizumabu do istniejącej grupy limitowej 1073.0 – Palivizumab, w ramach której przedmiotowa substancja finansowana jest aktualnie w innym niż wnioskowane wskazaniu.
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	TAK	Przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów: <ul style="list-style-type: none"> <li>liczebność populacji docelowej,</li> <li>liczbę przyjmowanych dawek preparatu Synagis.</li> </ul>

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

### Ograniczenia Wnioskodawcy

- W związku z faktem, że określono liczbę noworodków z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca z sinicznymi wadami serca, niewydolnością serca oraz nadciśnieniem płucnym, nie uwzględniając dodatkowych warunków z kryterium włączenia, tj. jawnej niewydolności serca utrzymującej się pomimo leczenia farmakologicznego, umiarkowanego i ciężkiego wtórnego nadciśnienia płucnego oraz sinicznych wad serca z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej, wyznaczona populacja może być szersza od wskazanej we wniosku. Zawyżenie liczebności populacji docelowej jest założeniem konserwatywnym z punktu widzenia płatnika publicznego
- Założono, że u wszystkich dzieci z hsCHD (zdefiniowaną, jako: sinicza wrodzona wada serca, niewydolność serca, nadciśnienie płucne) w pierwszym roku życia przeprowadzana jest operacja serca. Jednak należy mieć na uwadze, iż w mogą zdarzyć się przypadki, gdy dziecko ma hsCHD, natomiast operacja przeprowadzana jest w późniejszym okresie. Na podstawie odnalezionych informacji odsetek ten jest niewielki, więc fakt ten nie powinien w sposób istotny wpłynąć na wielkość analizowanej populacji.
- W analizie przyjęto założenie, że liczba operacji związanych z wadą istotną hemodynamicznie u niemowląt jest równoważna liczbie niemowląt operowanych w związku z tą wadą. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości dokonano oszacowań w przypadku gdy populacja będzie wynosiła [redacted] na podstawie opinii ekspertów przedstawionej w analizie weryfikacyjnej poprzedniego wniosku.
- W analizie w ramach operacji hsCHD zdecydowano się przyjąć jedynie zabiegi wskazane przez [redacted] opisane w rozdziale 2.7.1. Profesor uznał za zasadne pominięcie bardzo rzadkich procedur (tzn. takich których wykonuje się zaledwie kilka rocznie), ponieważ są miarodajne tylko dla danego roku - dotyczą bardzo rzadkich wad serca. W jego opinii nie zaważy to na wielkości populacji wskazanej do profilaktyki.
- Na podstawie danych z [redacted] przyjęto, iż [redacted], a średnia masy ciała – [redacted]. W rzeczywistości zabieg może być wykonany przed lub po osiągnięciu przez dziecko [redacted]. Ze względu na brak rozkładu wag i wieku wśród operowanych niemowląt niemożliwym było dokładne oszacowanie rozkładu tych parametrów wśród analizowanej populacji. Jednakże celem analizy jest oszacowanie rocznych wydatków ponoszonych na leczenie całej populacji wskazanej we wniosku, w związku z czym przyjęcie dla wszystkich dzieci z hsCHD średniego wieku, w którym przeprowadzana jest operacja jest założeniem konserwatywnym ze względu na fakt, iż noworodki te są bardziej obciążone niż pozostałe, u których wykonywana jest operacja wady serca, więc prawdopodobnie zostają one poddawane zabiegowi wcześniej. Wiek pacjentów poddawanych operacji może zmienić wielkość populacji docelowej, bądź ilość podawanych dawek, wahania te obejmuje analiza wrażliwości.
- W analizie założono, że dzieci przyjmują preparat miesiąc po miesiącu, zakładając stały miesięczny przyrost masy ciała. W przypadku dzieci urodzonych [redacted], możliwe jest, że dziecko dostanie pierwszą dawkę zaraz po urodzeniu, natomiast następną dopiero w październiku, co wiąże się ze wzrostem masy ciała, a zatem ze większym zużyciem substancji leczniczej. Jednakże oszacowano, że dla wszystkich dzieci urodzonych w tym okresie różnica w stosowanej ilości preparatu w każdym sezonie to około [redacted] a co za tym idzie różnica w rocznych kosztach nie jest istotna. Dodatkowo, dawki otrzymywane przez te niemowlęta w październiku będą otrzymywane w ramach kolejnego sezonu zakażeń, jednak w analizie naliczane są dla sezonu, w którym dziecko rozpoczyna profilaktykę. Ze względu na fakt, iż przyjęto stałą w czasie populację i stały rozkład urodzeń ze względu na miesiąc, poczynając już od sezonu 2019/2020 koszty związane z dawkami podanymi w październiku 2019 dla dzieci urodzonych w kwietniu 2019 będą takie same jak koszty związane z dawkami podanymi w październiku 2018, które zostały doliczone do sezonu 2018/2019.

- Przyjęto założenie, że [ ] dzieci z hsCHD otrzymuje leczenie w maksymalnej liczbie dawek, na jaką pozwala PL, natomiast [ ] o jedną dawkę mniej. Założenia te są konserwatywne, gdyż w rzeczywistości opiekunowie prawni mogą nie wyrazić zgody na leczenie, lub u pacjentów mogą wystąpić objawy nadwrażliwości na humanizowane przeciwciała monoklonalne, co powoduje wykluczenie pacjenta z PL i różnica między liczbą dawek wskazaną zgodnie z wiekiem metrykalnym, a liczbą dawek jakie otrzyma dziecko może być większa niż jeden. Dodatkowo założono, że u wszystkich dzieci, u których operacja wykonana jest w sezonie podawania leku, jeśli łączna liczba dawek podanych przed operacją nie przekracza 4, to podawana jest dodatkowa dawka leku po zabiegu, co zgodnie z programem, w przypadku gdy operacja wykonana jest bez użycia krążenia pozaustrojowego, jest niemożliwe. W związku z niepewnością oszacowania liczby dawek w ramach analizy wrażliwości rozważono przypadki gdy dzieci będą dostawały średnio [ ] oraz gdy będą dostawały około [ ] preparatu.
- Do oszacowań założono, że luty ma 28 dni, podczas gdy w roku 2020 ma on 29 dni. Nie wpływa to jednak istotnie na oszacowania analizy, a znacznie je upraszcza.
- 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. Odnaleziono publikację Woynarowska 2008 [29], w której po przebadaniu 244 noworodków w wieku ciążowym 23-28 tygodni w latach 1999-2004 oszacowano, iż częstotliwość występowania BPD w analizowanej grupie to około 76%. W publikacji Kęsiak 2012 [30] przedstawiono wyniki badania obejmującego 139 noworodków z masą urodzeniową poniżej 1 500 g, urodzonych w 2010 roku w Klinice neonatologii w Łodzi. Częstość występowania BPD w tej populacji wynosiła około 32,3%. Stąd też można przypuszczać, iż w rzeczywistości populacja dzieci z BPD jest mniejsza niż oszacowana w analizie, jednak ze względu na brak dokładnych danych zdecydowano się wykorzystać dane z badania PREMATURITAS."

### 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

Wnioskodawca przyjął w swoich obliczeniach wielkość populacji, w której technologia może być stosowana w pierwszym roku refundacji na [ ] pacjentów, a w drugim oraz trzecim na [ ] pacjentów (150 i 350 w wariantach minimalnym i maksymalnym). Z opinii eksperta prof. Białkowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie kardiologii dziecięcej, wynika, że populacja dzieci objętych wnioskowanym programem lekowym może obejmować 356 dzieci rocznie. [ ]

Wnioskodawca założył, że liczba dawek, jaka zostanie podana dziecku zależy od miesiąca jego urodzenia np. dzieci urodzone na początku sezonu mogą dostać 5 dawek, natomiast dzieci urodzone w lutym mogą dostać maksymalnie 3 dawki. Na przykład: noworodki urodzone do 26 maja włącznie osiągną [ ] w październiku, a więc wtedy zostanie przeprowadzona operacja i podana jedna dawka leku przed operacją i jedna po – łącznie [ ] dawki. Natomiast dzieci urodzone [ ] osiągną [ ] w listopadzie i dostaną 2 dawki leku przed operacją w październiku i listopadzie, a potem jeszcze jedną dawkę po operacji – łącznie 3 dawki. Ograniczeniem tego założenia jest fakt, iż, uzgodniony program lekowy nie wskazuje, że po operacji stosuje się jedną dawkę leku; lecz, że po ustabilizowaniu się pacjenta należy podać kolejną dawkę leku, natomiast ChPL Synagis wskazuje, żeby „u dzieci poddawanych operacji na otwartym sercu z użyciem krążenia pozaustrojowego zaleca się wstrzyknięcie paliwizumabu w dawce 15 mg/kg mc. jak najszybciej po ustabilizowaniu się stanu pacjenta po operacji w celu zapewnienia odpowiedniego stężenia paliwizumabu w surowicy. Dzieciom, pozostającym w grupie wysokiego ryzyka występowania choroby wywołanej przez RSV, kolejne dawki należy podawać co miesiąc do końca sezonu występowania zakażeń RSV”.

Wnioskodawca założył, że ze względu na fakt, iż jest mało prawdopodobne, by dziecko z istotnie hemodynamiczną wadą serca nie miało przeprowadzonej operacji w pierwszym roku życia, dane dotyczące operacji wad serca są odpowiednie do wyznaczenia populacji docelowej dla paliwizumabu. Przyjęto założenie, że istotne hemodynamicznie wrodzone wady serca operowane są w pierwszych 12 miesiącach życia dziecka. Jednakże należy mieć na uwadze, że w badaniu Feltes 2003 – u 65,9% pacjentów z grupy PLV i 63,3% pacjentów z grupy placebo nie wykonano zabiegu.

Dane dotyczące liczby operacji kardiochirurgicznych pochodzące z [ ], na których oparto szacowanie liczebności populacji, dotyczą populacji z wyłączeniem noworodków – może to obniżyć liczebność populacji o dzieci poddane operacji w pierwszym miesiącu życia, a jednocześnie włączone do programu, aczkolwiek podanie leku w tej populacji raczej nie będzie rutynowym postępowaniem. Dodatkowo należy zauważyć,

że do podania dodatkowej dawki leku po operacji kwalifikują się tylko dzieci, u których przeprowadzono operację serca w krążeniu pozaustrojowym.

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

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością. Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry wyniki analizy wrażliwości Wnioskodawcy.

**Tabela 47. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości**

[redacted]	[redacted]	[redacted]		
		[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
	[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]

Tabela 48. [REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		
		[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 49. [REDACTED]

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych sezonach		
		2018/2019	2019/2020	2020/2021
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 50. [REDACTED]

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych sezonach		
		2018/2019	2019/2020	2020/2021
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych sezonach		
		2018/2019	2019/2020	2020/2021
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Tabela 51. [REDACTED]

Wariant	Kategoria	Wartość w kolejnych sezonach		
		2018/2019	2019/2020	2020/2021
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]



### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu nie wykazała ograniczeń/błędów, które wpływają na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji odstąpili od przeprowadzania dodatkowych obliczeń własnych.

## 6.4. Komentarz Agencji

Największa niepewność oszacowań Wnioskodawcy związana jest z liczebnością populacji. Wnioskodawca przyjął w swoich obliczeniach liczebność populacji, w której technologia może być stosowana

Z opinii eksperta prof. Białkowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie kardiologii dziecięcej, wynika, że populacja dzieci objętych wnioskowanym programem lekowym może obejmować 356 dzieci rocznie

W rzeczywistości może być ona wyższa niż oszacowana w modelu, ponieważ w praktyce szczepione mogą być również dzieci, które są starsze i w konsekwencji cięższe niż uwzględnione w modelu (zgodnie z PL jedynie pierwsza dawka preparatu musi być podana przed ukończeniem 1 r.ż). Niepewność oszacowań związana jest również z przyjęciem w modelu niższej wartości średniej liczby dawek na pacjenta niż to wynika z danych literaturowych i zaleceń z ChPL dla leku Synagis.

## 7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę

Proponowanym rozwiązaniem racjonalizacyjnym jest obniżenie urzędowej ceny zbytu leków Erbitux (cetuksymab) w grupie limitowej 1057.0 oraz leku Thromboreductin (anagrelid) w grupie limitowej 1053.0, spowodowane wprowadzeniem do refundacji odpowiedników generycznych, ze względu na wygaśnięcie ochrony patentowej leku oryginalnego.

Cetuksymab stosowany jest w ramach programów lekowych B.4. i B.52, natomiast anagrelid dostępny jest we wszystkich zarejestrowanych wskazaniach w ramach katalogu chemioterapii, w związku z czym są one refundowane w 100% do poziomu limitu finansowania. Wprowadzenie do refundacji odpowiedników dla cetuksymabu i anagrelidu spowoduje obniżeniu limitu finansowania i prowadzić będzie do zmniejszenia wydatków płatnika publicznego w rozważanych grupach limitowych, nie powodując przy tym dodatkowych obciążeń dla świadczeniobiorców.

Zgodnie z art. 13 ust. 6 pkt 1 Ustawy o refundacji, urzędowa cena zbytu pierwszego odpowiednika nie powinna być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. W związku z tym, że leki w programach lekowych oraz katalogu chemioterapii są refundowane przez płatnika publicznego do poziomu limitu finansowania, wprowadzenie tańszego odpowiednika spowoduje obniżenie limitu wszystkich leków w grupie limitowej o co najmniej 25%. Ponieważ ceny leków refundowanych w ramach programów lekowych i chemioterapii są cenami maksymalnymi po jakich producenci mogą sprzedawać leki, aby oszacować realne ceny dla NFZ, kwotę refundacji leków podzielono przez liczbę zrefundowanych opakowań.

Oszacowania wykonano opierając się na danych dostępnych z ostatnich 12 miesięcy, tj. od stycznia 2017 do grudnia 2017 roku, zamieszczonych w serwisie IKARpro.

Obniżenie urzędowej ceny zbytu o 25% spowoduje spadek wydatków płatnika publicznego o około 6,9 mln PLN rocznie.

**Tabela 52. Potencjalne roczne oszczędności wynikające z obniżenia urzędowych cen zbytu w wyniku objęcia refundacją pierwszych odpowiedników**

Substancja	Nazwa	Kod EAN	Wartość roczna
Cetuksymab	Erbitux	5909990035922	322 498,07 PLN
Cetuksymab	Erbitux	5909990035946	0,00 PLN
Anagrelid	Thromboreductin	5909990670154	6 547 413,87 PLN
<b>Oszczędności</b>			<b>6 869 911,94 PLN</b>

Łączne dodatkowe wydatki (wydatki inkrementalne) płatnika publicznego związane z finansowaniem preparatu Synagis wyniosą około [redacted] mln zł w każdym sezonie horyzontu czasowego analizy w wariancie analizy z RSS. Mogą one zostać pokryte z oszczędności płatnika związanych z wprowadzeniem do refundacji odpowiedników preparatu Erbitux (cetuksymab) oraz Thromboreductin (anagrelid) wynoszących około 6,9 mln PLN rocznie.

### Ograniczania analizy racjonalizacyjnej

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Tabela 53. Uwagi do zapisów projektu programu lekowego według ekspertów klinicznych

Część programu	Prof. dr hab. Jacek Białkowski Konsultant Krajowy w kardiologii dziecięcej	Prof. Dr hab. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii
Kryteria kwalifikacji	Dzieci poniżej 6 miesiąca życia	Do określenia przez specjalistów kardiologii dziecięcej zgodnie z definicją hemodynamicznie istotnej wady serca
Czas leczenia w programie	OK	Synagis powinien być podawany dzieciom z hemodynamicznie istotną wadą serca (hsCHD) do czasu operacji, a po operacji serca jak najszybciej po ustabilizowaniu się stanu pacjenta powinna być podana kolejna dawka leku. Profilaktyka powinna obejmować dzieci do końca 1. Roku życia, bo jak wynika z polskiego rejestru kardiologicznego, większość niemowląt jest operowanych w drugim półroczu pierwszego roku życia.
Kryteria wyłączenia z programu	OK	Brak spełnienia kryteriów kwalifikacji, zespół wad letalnych.
Badania przy kwalifikacji do leczenia	OK	Do określenia przez specjalistów kardiologii dziecięcej.
Monitorowanie leczenia	OK	Co miesięczna ocena w badaniu podmiotowym i przedmiotowym (przy okazji comiesięcznej immunizacji oraz po zakończeniu immunizacji).
Monitorowanie programu	OK	Prawdopodobnie z wykorzystaniem dedykowanego programu SMPT.

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

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

- Wielka Brytania – <http://www.nice.org.uk/>
- 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>
- Nowa Zelandia – <http://www.pharmac.health.nz>
- Szwecja - <http://www.sbu.se/en/> oraz <https://www.tlv.se/>

Wyszukiwanie przeprowadzono dnia 04.07.2018 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego palivizumab i Synagis. W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną nową pozytywną rekomendację (HAS 2017), która nie została opisana we wcześniejszych raportach Agencji dotyczących wnioskowanej technologii (w różnych wskazaniach). W poniższej tabeli przedstawiono rekomendacje refundacyjne uwzględnione we wcześniejszych analizach weryfikacyjnych dotyczących leku Synagis (paliwizumab).

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 54. Rekomendacje refundacyjne dla Synagis (paliwizumab)

Organizacja, rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
OMH 2017 (Kanada)	Profilaktyka ciężkich infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS.	<b>Rekomendacja pozytywna</b> 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"> <li>• z istotnymi hemodynamicznie CHD;</li> <li>• z dysplazją oskrzelowo-płucną do 6 miesięcy przed rozpoczęciem sezonu zakażeń, które wymagały podaży tlenu, sterydów, leków</li> </ul>	<b>Rekomendacja pozytywna</b> 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 style="text-align: center;"><b>HAS</b> <b>2002, 2004, 2007,</b> <b>2017</b> <b>(Francja)</b></p>	<p style="text-align: center;">rozszerzających oskrzela lub diuretyków.</p> <p>Profilaktyka ciężkich infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS wymagających hospitalizacji u dzieci:</p> <p><b>2000:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• urodzonych w ≤35 tyg. ciąży, w wieku &lt;6 m.ż w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń,</li> <li>• &lt;2 r.ż. i wymagających leczenia ze względu na dysplazję oskrzelowo płucną przez ostatnie 6 miesięcy.</li> </ul> <p><b>2004:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• urodzonych w ≤35 tyg. ciąży urodzonych w ≤35 tyg. ciąży, w wieku &lt; 6 m.ż w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń,</li> <li>• &lt;2 r.ż. i wymagających leczenia ze względu na dysplazję oskrzelowo płucną przez ostatnie 6 miesięcy.</li> <li>• &lt;2 r.ż. z istotnym hemodynamicznie CHD</li> </ul> <p><b>2007:</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• urodzonych w ≤35 tyg ciąży, w wieku w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń,</li> <li>• &lt;2 r.ż. i wymagających leczenia ze względu na dysplazję oskrzelowo płucną przez ostatnie 6 miesięcy,</li> </ul> <p>&lt;2 r.ż. z istotnym hemodynamicznie CHD</p> <p><b>2017:</b> jw.</p>	<p><u>Rekomendacje pozytywne</u></p> <p><b>2000:</b> 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 wywołanych przez RSV, u dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt; 6 m.ż. w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego, urodzonych w ≤35 tygodniu ciąży, z dysplazją oskrzelowo-płucną,</li> <li>• &lt;2 r.ż., urodzonych w ≤35 tyg. ciąży, z dysplazją oskrzelowo-płucną i otrzymujące długotrwałe leczenie od początku sezonu zakażeń.</li> </ul> <p><b>2004:</b> 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><b>2007:</b> 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"> <li>• dzieci &lt;2. r.ż. z istotną hemodynamicznie CHD zgodnie z definicją Francuskiego Towarzystwa Kardiologicznego,</li> <li>• dzieci &lt;2. r.ż. w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV oraz wiek ciążowy ≤32 tyg. wymagające podaży tlenu &gt;28 dni po urodzeniu ze współistniejącą dysplazją oskrzelowo-płucną wymagającą leczenia w ciągu ostatnich 6 mies,</li> </ul> <p>niemowlęta &lt;6. mies. życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV oraz w wieku ciążowym ≤32 tyg. wymagające podaży tlenu &gt;28 dni po urodzeniu.</p> <p><b>2017:</b> Komisja wskazuje, że rzeczywista korzyść ze stosowania preparatu Synagis jest niska w obecnie ocenianych wskazaniach. Komisja pozytywnie opiniuje listę specjalizacji (...) (fr. spécialités agréées à l'usage des collectivités) w omawianych wskazaniach.</p>
<p style="text-align: center;"><b>PBAC 2005</b> <b>(Australia)</b></p>	<p>Profilaktyczne stosowanie paliwizumabu u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci &lt;2 r.ż. z istotną hemodynamicznie CHD;</li> <li>• dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną;</li> </ul> <p>niemowląt w wieku &lt;3 mies. oraz w wieku ciążowym ≤35 tyg.</p>	<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 2017, 2016, 2015.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 55. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	50 mg			100 mg		
	Czy jest refundowany?	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka	Czy jest refundowany?	Warunki refundacji	Instrumenty dzielenia ryzyka
Austria	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
Belgia	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
Bułgaria	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Chorwacja</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
Cypr	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Czechy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
Dania	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
<b>Estonia</b>	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
Finlandia	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
Francja	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
<b>Grecja</b>	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
Hiszpania	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
Holandia	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
Irlandia	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
Islandia	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
Liechtenstein	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
<b>Litwa</b>	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
Luksemburg	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
<b>Łotwa</b>	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
Malta	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
Niemcy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
Norwegia	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
<b>Portugalia</b>	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
<b>Rumunia</b>	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
<b>Słowacja</b>	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Słowenia	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
Szwajcaria	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Szwecja	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
<b>Węgry</b>	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy	Nie dotyczy
Wielka Brytania	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy
Włochy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy	Tak	100 % refundacji	Nie dotyczy

\*Pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUSTAT za 2017 rok [<http://ec.europa.eu/eurostat/tgm/refreshTableAction.do?tab=table&plugin=1&pcode=tec00114&language=en> dostęp: 20.07.2018 r.]. 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 28 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). We wszystkich krajach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%. Szczegółowe warunki refundacji oraz informacje o zawartych instrumentach ryzyka zestawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 07.06.2018, znak PLR.4600.810.2018.16.MB i PLR.4600.811.2018.16.MB (data wpłynięcia do AOTMiT 08.06.2018), 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. z 2017 r., poz. 1844 z późn. zm.) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

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

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)”

### Problem zdrowotny

Wrodzone wady serca (CHD ang. *congenital heart disease*) definiuje się jako nieprawidłowości strukturalne w obrębie wielkich naczyń serca lub klatki piersiowej, o realnym lub potencjalnym znaczeniu funkcjonalnym. CHD może być hemodynamicznie istotne, jeśli znacząco oddziałuje na perfuzję krwi lub wpływa na krążenie. Do wnioskowanego programu lekowego kwalifikują się dzieci z następującymi rozpoznaniem wg. kodu ICD-10:

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

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

Dzieci z CHD należą do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia ciężkiej choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej infekcją wirusem RS. W tej grupie pacjentów przebieg choroby jest cięższy, dochodzi do częstszych powikłań i jest większe ryzyko zgonu.

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. W przypadku dzieci z hemodynamicznie istotnymi wadami serca, w zależności od źródła, śmiertelność szacowana jest na 5,2% a nawet 2-37%.

### Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 26.06.2018 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 01.07.2018 brak jest finansowanych ze środków publicznych w Polsce produktów leczniczych we wnioskowanym wskazaniu.

Wnioskodawca wybrał brak profilaktyki/placebo jako technologię alternatywną do wnioskowanej. Wybór komparatora uznano za zasadny. Zgodnie z opiniami ekspertów klinicznych i wytycznymi postępowania klinicznego zaproponowany komparator dla paliwizumabu we wnioskowanym wskazaniu uznano za właściwy.

Nie zidentyfikowano innej technologii medycznej zalecanej do stosowania i refundowanej we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.

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

## Skuteczność kliniczna i praktyczna

Do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy włączono jedno badanie kliniczne z randomizacją, oceniające skuteczność i bezpieczeństwo paliwizumabu w porównaniu z placebo w profilaktyce zakażeń wirusem RS u dzieci poniżej 2. r.ż., z istotną hemodynamicznie CHD (Feldes 2003).

Dodatkowo kryteria włączenia do analizy klinicznej spełniało: 1 badania nierandomizowane, 23 badania typu RWD (ang. Real-World Data) oraz 12 przeglądów systematycznych.

Należy zaznaczyć, iż produkt leczniczy Synagis był oceniany we wnioskowanym wskazaniu dwukrotnie, w 2015 roku, a także w 2016 roku. Wyniki głównego badania oceniającego skuteczność paliwizumabu są tożsame dla jego wcześniejszych ocen, natomiast odmienne są włączone do analizy badania o niższej jakości metodologicznej.

### Wyniki randomizowanego badania klinicznego przedstawionego w pracy Feldes 2003

Wyniki otrzymane w badaniu pokazują, że paliwizumab w porównaniu do placebo istotnie statystycznie zmniejsza ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV, które wymagają hospitalizacji (pierwszorzędowy punkt końcowy badania) ogółem, a także w podgrupie pacjentów chorujących na niesinicze CHD oraz w populacji  $\leq 6$  miesięcy życia.

W odniesieniu do ogólnej grupy pacjentów, profilaktyczne podawanie paliwizumabu (5 dawek po 15 mg/kg m.c. domięśniowo, co 30 dni, okres obserwacji: 150 dni) zmniejszyło o 45% [RR: 0,55; (95% CI: 0,37; 0,82)] ryzyko powikłań w porównaniu do próby kontrolnej.

Dodatkowo znamienne statystycznie było zmniejszenie ryzyka przedłużonej ( $\geq 14$  dni) hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV oraz zmniejszenie ryzyka hospitalizacji bez względu na przyczynę w grupie paliwizumabu w stosunku do grupy placebo.

Brak istotnych różnic wykazano w odniesieniu do ryzyka:

- ciężkich powikłań, szpitalnego zakażenia RSV;
- ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających przyjęcia na OIOM;
- ciężkich powikłań zakażenia RSV, wymagających stosowania wentylacji mechanicznej;
- hospitalizacji z przyczyn sercowo-naczyniowych;

a także dla wszystkich punktów końcowych w zakresie częstości przeprowadzenia operacji serca lub interwencyjnego cewnikowania serca, a także całkowitej liczby dni zakażenia RSV, wymagającej stosowania wentylacji mechanicznej (ogółem i w przeliczeniu na 100 pacjentów).

## Analiza bezpieczeństwa

Wyniki analiz bezpieczeństwa przedstawione w badaniu Feldes 2003 wskazują na brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą stosującą paliwizumab a grupą przyjmującą placebo w odniesieniu do ryzyka wystąpienia zdarzeń niepożądanych ogółem. Istotnych statystycznie różnic nie stwierdzono także w zakresie zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem, układem sercowo-naczyniowym oraz oddechowym. W badaniu nie odnotowano przypadków zdarzeń niepożądanych związanych z terapią, prowadzących do przerwania leczenia.

Istotnie statystycznie rzadziej w grupie paliwizumabu w stosunku do grupy placebo raportowano ciężkie zdarzenia niepożądane oraz ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w podgrupie pacjentów z niesiniczymi CHD.

Spośród szczegółowych zdarzeń niepożądanych, profilaktyka paliwizumabem w porównaniu z placebo wiązała się z istotnie statystycznie większym ryzykiem wystąpienia infekcji oraz mniejszym ryzykiem wystąpienia infekcji wirusem.

Wyniki analizy poszczególnych zdarzeń niepożądanych dla badania Feldes 2003 wskazują, iż stosowanie paliwizumabu nie wiąże się ze zwiększeniem ryzyka wystąpienia AEs w porównaniu do placebo.

Nie wykazano wpływu stosowania paliwizumabu na zmniejszenie śmiertelności w porównaniu z brakiem profilaktyki w populacji dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. W badaniu Feldes 2003 zaobserwowano 21/639 (3,3%) zgonów w grupie paliwizumabu i 27/648 (4,2%) w grupie placebo. Należy jednak mieć na uwadze, że badanie Feldes 2003 zostało zaprojektowane, w celu wykazania różnic dla pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim były hospitalizacje związane z zakażeniem RSV, dla którego wykazano istotną statystycznie różnicę.

Zaprezentowane wyniki na temat efektywności i bezpieczeństwa paliwizumabu pochodzące z doniesień o niższym poziomie wiarygodności są spójne z wynikami randomizowanego badania klinicznego Feldes 2003.



### **Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa**

Celem analizy ekonomicznej Wnioskodawcy jest ocena opłacalności leku Synagis (paliwizumab) stosowanego w ramach programu lekowego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.

Wybrane uwagi AOTMiT do metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy:

- Możliwość przeszacowania efektów zdrowotnych ze względu na przyjęcie użyteczności wynoszącej 1 dla pacjentów powyżej 16 roku życia. Jednocześnie struktura modelu nie umożliwia przeprowadzenia w prosty sposób kalkulacji i oszacowań po modyfikacji wartości użyteczności stanu zdrowia powyżej 16 roku życia. W modelu nie uwzględniono naturalnego spadku użyteczności związanego z wiekiem.
- Przyjęcie śmiertelności dla pacjentów z hemodynamicznymi wadami serca, którzy ukończyli 16 rok życia na takim samym poziomie jak w populacji ogólnej. Należy jednak zaznaczyć, że w przypadku braku danych dotyczących śmiertelności u omawianych pacjentów, podejście autorów analizy Wnioskodawcy należy uznać za prawidłowe.

### **Wpływ na budżet płatnika publicznego**

Największa niepewność oszacowań Wnioskodawcy związana jest z liczebnością populacji. Wnioskodawca przyjął w swoich obliczeniach liczebność populacji, w której technologia może być stosowana

Z opinii eksperta prof. Białkowskiego, Konsultanta Krajowego w dziedzinie kardiologii dziecięcej, wynika, że populacja dzieci objętych wnioskowanym programem lekowym może obejmować 356 dzieci rocznie.

W rzeczywistości może być ona wyższa niż oszacowana w modelu, ponieważ w praktyce szczepione mogą być również dzieci, które są starsze i w konsekwencji cięższe niż uwzględnione w modelu (zgodnie z UPL jedynie pierwsza dawka preparatu musi być podana przed ukończeniem 1 r.ż). Niepewność oszacowań związana jest również z przyjęciem w modelu niższej wartości średniej liczby dawek na pacjenta niż to wynika z danych literaturowych i zaleceń z ChPL dla leku Synagis.

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

Uwagi ekspertów klinicznych do zapisów UPL przedstawiono w rozdziale 8. „Uwagi do zapisów programu lekowego”.

### **Rekomendacje refundacyjne dotyczące ocenianej technologii medycznej**

W wyniku wyszukiwania odnaleziono jedną nową pozytywną rekomendację (HAS 2017), która nie została opisane we wcześniejszych raportach Agencji dotyczących wnioskowanej technologii (w różnych wskazaniach).

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.

## 12. Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych

Zweryfikowane analizy HTA (z uwzględnieniem uzupełnień przekazanych przez Wnioskodawcę) w ocenie analityków Agencji nie spełniały wszystkich wymagań minimalnych określonych w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych. Szczegółowy wykaz stwierdzonych na etapie weryfikacji niezgodności wraz z komentarzem Agencji zamieszczono w tabeli poniżej.

**Tabela 56. Szczegółowy wykaz niezgodności wraz z wyjaśnieniami**

Wykaz niezgodności	Czy uzupełniono (TAK/NIE/?)	Komentarz oceniającego
Analiza podstawowa w analizie ekonomicznej nie zawiera zestawienia oszacowań kosztów i efektów zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii w populacji wskazanej we wniosku (§ 5 ust. 2 pkt 1 Rozporządzenia). Powyższe związane jest z nieuwzględnieniem w modelu Wnioskodawcy wpływu naturalnego spadku użyteczności z wiekiem.	Nie	Patrz ograniczenia AWA przedstawione w rozdziale 5.3. „Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy”
Analiza racjonalizacyjna nie zawiera przedstawienia rozwiązań, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c tiret czwarte oraz w art. 26 pkt 2 lit. j ustawy wraz z oszacowaniami dowodzącymi zasadności tych rozwiązań (§ 7. ust. 1 pkt 1). [redacted]	Nie	Patrz ograniczenia AWA przedstawione w rozdziale 7. „Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę”

## 13. Wykaz niezgodności analiz względem wytycznych HTA

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

### Analiza kliniczna:

- W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania badań pierwotnych nie odnaleziono badań dla paliwizumabu przeprowadzonych wyłącznie w populacji poniżej 1 r.ż.. Z tego względu do analizy klinicznej włączono badania pierwotne analizowanych technologii medycznych przeprowadzone w populacji szerszej od wnioskowanej, czyli uwzględniającej również dzieci powyżej 1 r.ż. Tym samym analiza kliniczna nie jest w pełni zgodna z zapisami uzgodnionego programu lekowego.
- Wyniki metaanaliz, dla porównania profilaktyki PLV względem braku profilaktyki w warunkach w rzeczywistej praktyki klinicznej, nie przedstawiono za pomocą wykresów typu drzewkowego.

## 14. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

- Feltes 2003** Feltes TF, Caba ka AK, Meissner HC, i in. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *The Journal of Pediatrics*. 2003; 143(4):532–540.

### 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
- 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.
- G-BA 2008** Rekomendacja finansowa G-BA w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis), 28.11. 2008 Dostęp: <https://www.g-ba.de/> [dostęp: 25.07.2018 r.]
- HAS 2002** Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis), 6 listopad 2002; <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031272.pdf> [dostęp: 25.07.2018 r.]
- HAS 2004** Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis), 13 października 2004; <http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031681.pdf> [dostęp: 25.07.2018 r.]
- HAS 2007** Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis), 19 grudnia 2007; [http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/synagis\\_ct\\_5014.pdf](http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/synagis_ct_5014.pdf) [dostęp: 25.07.2018 r.]
- HAS 2017** Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis), 5 kwietnia 2017, [https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15884\\_SYNAGIS\\_QD\\_INS\\_Avis2\\_CT15884.pdf](https://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/evamed/CT-15884_SYNAGIS_QD_INS_Avis2_CT15884.pdf) [dostęp: 25.07.2018 r.]
- MGE 2017** Tulloh RMR, Medrano-Lopez C, Checchia PA, Stapper C, Sumitomo N, Gorenflo M, Jung Bae E, Juanico A, Gil-Jaurena JM, Wu M-H, Farha T, Dodge-Khatami A, Tsang R, Notario G, Wegzyn C. (2017) CHD and respiratory syncytial virus: global expert exchange recommendations. *Cardiol Young* 27(8):1504–1521.
- 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.
- OMH 2017** Rekomendacja OMH w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis), 2016  
Dostęp: [http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/funded\\_drug/fund\\_respiratory.aspx](http://www.health.gov.on.ca/en/pro/programs/drugs/funded_drug/fund_respiratory.aspx) [dostęp: 25.07.2018 r.]
- PBAC 2005** Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. MARCH 2005  
<http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2005-03/2005-03-pbac-outcomes-subsequent.pdf> [dostęp: 25.07.2018 r.]
- PGE 2016** Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Pod redakcją: Hryniewicz W, A brecht P, Radzikowski A. Wersja z dnia 31 marca 2017 r.  
<http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/Rekomendacje2016.pdf> [dostęp: 25.07.2018 r.]
- PHAC 2014** Canada PHA of. (2015) Canadian Immunization Guide: Part 5 - Passive Immunization. education and awareness; guidance <https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-5-passive-immunization.html#p5a2> [dostęp: 25.07.2018 r.]
- PHE 2015** Respiratory syncytial virus: the green book, chapter 27a. Public Health England.  
[https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment\\_data/file/458469/Green\\_Book\\_Chapter\\_27\\_a\\_v2\\_0W.PDF](https://www.gov.uk/government/uploads/system/uploads/attachment_data/file/458469/Green_Book_Chapter_27_a_v2_0W.PDF) [dostęp: 25.07.2018 r.]
- PTN 2017** Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Wydanie II (2017) zaktualizowane i uzupełnione.

### Pozostałe publikacje

- Altman 2000** Altman CA, Englund JA, Demmler G, Drescher KL, Alexander MA, Watrin C, Feltes TF. (2000) Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatr Cardiol* 21(5):433–438.
- AWA zlecenie 024/2017** AWA dla leku Synagis – nr zlecenia 024/2017 w BIP AOTMiT  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2017/024/AWA/OT.4351.3.2017\\_SYNAGIS\\_paliwizumab\\_AWA\\_02.11.2017\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/024/AWA/OT.4351.3.2017_SYNAGIS_paliwizumab_AWA_02.11.2017_BIP.pdf) [dostęp: 25.07.2018]
- AWA zlecenie 048/2015** AWA dla leku Synagis – nr zlecenia 048/2015 w BIP AOTMiT  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2015/048/AWA/048\\_AWA\\_OT-4351-11\\_Synagis\\_profilaktyka\\_RSV\\_15.05.2015\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/048/AWA/048_AWA_OT-4351-11_Synagis_profilaktyka_RSV_15.05.2015_BIP.pdf) [dostęp: 25.07.2018]
- AWA zlecenie 205/2016** AWA dla leku Synagis – nr zlecenia 205/2016 w BIP AOTMiT  
[http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2016/205/AWA/205\\_AWA\\_OT\\_4351\\_36\\_2016\\_SYNAGIS\\_paliwizumab\\_30\\_12\\_BIP.pdf](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/205/AWA/205_AWA_OT_4351_36_2016_SYNAGIS_paliwizumab_30_12_BIP.pdf) [dostęp: 25.07.2018]
- Chang 2010** Chang R-KR, Chen AY. (2010) Impact of Palivizumab on RSV Hospitalizations for Children with Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease. *Pediatric Cardiology* 31(1):90–95.

- Checchia 2017** Checchia PA, Paes B, Bont L, Manzoni P, Simões EAF, Fauroux B, Figueras-Aloy J, Carbonell-Estrany X. (2017) Defining the Risk and Associated Morbidity and Mortality of Severe Respiratory Syncytial Virus Infection Among Infants with Congenital Heart Disease. *Infectious Diseases and Therapy* 6(1):37–56
- ChPL Syngais** Charakterystyka Produktu Leczniczego Synagis.  
[http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000257/WC500056908.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000257/WC500056908.pdf) [dostęp: 25.07.2018 r.]
- Chu 2016** Chu PY, Hornik CP, Li JS, Campbell MJ, Hill KD. (2016) Respiratory syncytial virus hospitalisation trends in children with haemodynamically significant heart disease, 1997-2012. *Cardiol Young* 1–10.
- Cingoz 2009** Cingoz O. Motavizumab. *mAbs* 1:5, 439-442; September/October 2009. Landes Bioscience
- Greenough 2004** Greenough A, Alexander J, Burgess S, Bytham J, Chetcuti P, Hagan J, Lenney W, Melville S, Shaw N, Boorman J, Coles S, Turner J, Pang F. (2004) Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child* 89(7):673–678.
- Harris 2011** Harris KC, Anis AH, Crosby MC, Cender LM, Potts JE, Human DG. (2011) Economic evaluation of palivizumab in children with congenital heart disease: a Canadian perspective. *Can J Cardiol* 27(4):523.e11–15
- Knirsch 2009** Knirsch W, Zingg W, Bernet V, Balmer C, Dimitropoulos A, Prêtre R, Bauersfeld U, Latal B. (2010) Determinants of body weight gain and association with neurodevelopmental outcome in infants operated for congenital heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 10(3):377–382.
- Régnier 2013** Régnier SA, Huels J. (2013) Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 32(8):820–826.
- Resch 2012** Resch B., Burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *World Journal of Clinical Pediatrics.* 2012; 1(3):8.
- Szabo 2013** Szabo SM, Levy AR, Gooch KL, Bradt P, Wijaya H, Mitchell I. (2013) Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy. *Paediatr Respir Rev* 13 Suppl 2:S9–15.
- 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 Research Notes* 5(1):484.
- WHO** Uppsala Monitoring Centre. <https://www.who-umc.org/> [dostęp: 25.07.2018 r.]

## 15. Załączniki

- Zał. 1. Strategie wyszukiwania Agencji.
- Zał. 2. Analiza problemu decyzyjnego dla leku Synagis stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, [REDACTED] Kraków, 2018.
- Zał. 3. Analiza efektywności klinicznej dla leku Synagis stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, [REDACTED] Kraków, 2018.
- Zał. 4. Analiza ekonomiczna dla leku Synagis stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, [REDACTED] Kraków, 2018.
- Zał. 5. Analiza wpływu na system ochrony dla leku Synagis stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, [REDACTED] Kraków, 2018.
- Zał. 6. Analiza racjonalizacyjna dla leku Synagis stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, [REDACTED] Kraków, 2018.
- Zał. 7. Uzupełnienie do raportu HTA dla produktu leczniczego Synagis zgodnie z uwagami AOTMiT.
- Zał. 8. Uzgodniony projekt programu lekowego.