

## Rekomendacja nr 77/2018

z dnia 9 sierpnia 2018 r.

**Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
w sprawie objęcia refundacją produktu Synagis (paliwizumab),  
100 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka 1 ml, (100mg/ml), Synagis  
(paliwizumab), 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiołka 0,5 ml,  
(100mg/ml), w ramach programu lekowego „Zapobieganie ciężkiej  
chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS  
u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10  
Q20-Q24)”**

**Prezes Agencji** rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1ml., Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 0,5ml, w ramach programu lekowego „Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24)” **pod warunkiem** zastosowania mechanizmów poprawiających efektywność kosztową ocenianej technologii z uwagi na ograniczenia analizy klinicznej oraz uwzględniających niepewność związaną z oszacowaniami populacji docelowej.

### Uzasadnienie rekomendacji

**Prezes Agencji**, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za zasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej.

Analiza kliniczna została przeprowadzona w głównej mierze na podstawie randomizowanego badania klinicznego Feltes 2003, w którym porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania paliwizumabu w porównaniu z placebo w profilaktyce zakażeń wirusem RS u dzieci poniżej 2. r.ż., z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (ang. congenital Heart Disease CHD).

Wyniki analizy skuteczności wskazują, że paliwizumab w porównaniu do placebo znamienne statystycznie zmniejsza: ryzyko hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, ryzyko przedłużonej ( $\geq 14$  dni) hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV oraz ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę.

Analiza profilu bezpieczeństwa wskazuje, że 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 ogółem oraz mniejszym ryzykiem wystąpienia infekcji wirusem RS.

Należy podkreślić, że w ramach analizy klinicznej nie wykazano wpływu stosowania paliwizumabu na zmniejszenie śmiertelności w porównaniu z brakiem profilaktyki w populacji dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. Przy czym należy mieć na uwadze, że badanie Feltes 2003 zostało zaprojektowane, w celu wykazania różnic dla pierwszorzędowego punktu końcowego, jakim były hospitalizacje związane z zakażeniem RSV, dla którego wykazano istotną statystycznie różnicę.

Odnalezione rekomendacje kliniczne wskazują pawilizumab jako jedyną dostępną formę profilaktyki zakażeń wirusem RS. Z kolei w rekomendacjach refundacyjnych pozytywnych (Niemcy, Kanada, Francja) zwrócono 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. Natomiast w rekomendacji refundacyjnej 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.

Ocena ekonomiczna wskazała, że zastosowanie paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV z perspektywy NFZ i tożsamej z nią perspektywy wspólnej jest technologią efektywną kosztowo w scenariuszu [REDAKTOWANE]

Należy także podkreślić, że w poprzednich Rekomendacjach (nr 43/2015; 2/2017) dotyczących oceny pawilizumabu (Synagis) w takim samym wskazaniu Prezes Agencji wskazał na konieczność zapewnienia efektywności kosztowej wnioskowanej technologii medycznej, co w obecnym wniosku zostało uwzględnione. Mając na uwadze ograniczenia analizy klinicznej zasadne wydaje się zaproponowanie przez wnioskodawcę rozwiązania poprawiającego efektywność kosztową ocenianej technologii.

Przedstawiona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet wskazuje, że prognozowany całkowity wzrost wydatków płatnika publicznego związany z finansowaniem terapii preparatem Synagis, [REDAKTOWANE], wyniesie około [REDAKTOWANE] PLN w kolejnych trzech analizowanych okresach.

Należy jednak zwrócić uwagę, że przedstawiona przez wnioskodawcę analiza wpływu na budżet może nie odzwierciedlać rzeczywistości płatnika ze względu na niepewność związaną z rzeczywistą liczbą pacjentów, którzy zostaną włączeni do wnioskowanego programu lekowego, co wynika z rozbieżności pomiędzy opiniami ekspertów oraz oszacowaniami wnioskodawcy. Z tego względu zasadne byłoby zaproponowanie przez wnioskodawcę mechanizmu zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego.

### **Przedmiot wniosku**

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

- Synagis (paliwizumab), 100 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka 1 ml, (100mg/ml), kod EAN 8054083006109, cena zbytu netto [redacted] PLN;
- Synagis (paliwizumab), 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fiolka 0,5 ml, (100mg/ml), kod EAN 8054083006093; cena zbytu netto: [redacted] PLN.

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek, dostępny w ramach programu lekowego „Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24)” z poziomem odpłatności dla pacjenta: bezpłatnie. [redacted]

### **Problem zdrowotny**

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

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

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

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

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

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

### **Alternatywna technologia medyczna**

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

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 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)”. Do ww. obowiązującego programu profilaktyki zakażeń wirusem RS kwalifikowani są pacjenci którzy:

- w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli pierwszego roku życia i spełniają następujące kryteria: wiek ciążowy  $\leq 28$  tygodni (ICD-10 P07.2, P07.3) lub dysplazja oskrzelowo-płucna (ICD-10 P27.1);
- w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli szóstego miesiąca życia i spełniają kryterium: wiek ciążowy 29 - 32 tygodni (ICD-10 P07.3).

Natomiast do wnioskowanego programu będą kwalifikować się dzieci poniżej 12 miesiąca życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca z:

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

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

Wnioskodawca w ramach analiz jako terapię alternatywną wskazał brak profilaktyki/placebo, co uznaje się za wybór zasadny.

### **Opis wnioskowanego świadczenia**

Produkt Synagis zawiera paliwizumab - humanizowane przeciwciało monoklonalne skierowane przeciw wirusowi RS. Wykazuje działanie neutralizujące wirus i hamujące fuzję, w przypadku obydwu podtypów syncytialnego wirusa oddechowego, tzn. szczepów A i B.

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

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

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

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

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

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

Ocenę skuteczności paliwizumabu przeprowadzono w porównaniu z placebo. Do analizy włączono 1 randomizowane badanie kliniczne Feltes 2003. Liczba pacjentów włączona do badania wynosiła 1 287 osób, zaś okres leczenia wynosił 150 dni. Zgodnie z oceną wg Cochrane badanie charakteryzuje się niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego.

Wnioskodawca przedstawił również wyniki badań nieeksperymentalnych. Ich wyniki są zbieżne z wynikami badania Feltes 2003, w związku z czym nie przedstawiono ich w niniejszym dokumencie.

### Skuteczność

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

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

- zmniejszenie ryzyka ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji o:
  - 45% w populacji ogółem [ryzyko względne (ang. *relative risk*, RR) wynosiło RR=0,55 (95%CI: 0,37; 0,82); liczba pacjentów, u których zastosowane leczenie prowadzi do wystąpienia jednego korzystnego punktu końcowego (ang. *number needed to treat*, NNT) wynosiła NNT=23 (95%CI:14, 66)];
  - 58% w populacji pacjentów cierpiących na niesinicze CHD [RR=0,42 (95%CI: 0,24; 0,76); NNT=15(9; 42)];
  - 51% w populacji pacjentów ≤6 m. ż. [RR=0,49 (95%CI: 0,30; 0,80); NNT=17 (10; 48)];
- redukcję o 68% ryzyka przedłużonej hospitalizacji (≥14 dni) z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV [RR=0,32 (95%CI: 0,12; 0,86); NNT=60 (33, 323)];
- zmniejszenie o 12% ryzyka hospitalizacji bez względu na przyczynę [RR=0,88 (95%CI: 0,80; 0,97); NNT=14 (8; 49)];
- zmniejszenie łącznej liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań RSV (odchylenie standardowe (ang. *standard deviation*, SD) SD=367 w grupie badanej vs SD=863 dni w grupie kontrolnej);
- zmniejszenie łącznej liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu (SD=178 dni w grupie badanej vs SD=658 dni w grupie kontrolnej).

Brak istotnie statystycznych różnic odnotowano w zakresie:

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

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

### Bezpieczeństwo

Istotnie statystycznie rzadziej w grupie paliwizumabu w stosunku do grupy placebo raportowano:

- ciężkie zdarzenia niepożądane [RR=0,88; (95% CI: 0,80; 0,96)];
- ciężkie zdarzenia niepożądane związane z leczeniem w podgrupie pacjentów z niesiniczymi CHD [RR=0,86; (95% CI: 0,74; 0,99)].

Spośród szczegółowych zdarzeń niepożądanych, profilaktyka paliwizumabem w porównaniu z placebo wiązała się z istotnie statystycznie:

- większym ryzykiem wystąpienia infekcji ogółem [RR=1,92; (95% CI: 1,11; 3,31)],
- mniejszym ryzykiem wystąpienia infekcji wirusem RS [RR=0,68 (95% CI: 0,50; 0,94)].

Brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupą stosującą paliwizumab, a grupą przyjmującą placebo odnotowano w odniesieniu do ryzyka wystąpienia:

- zdarzeń niepożądanych ogółem,
- zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem,
- zdarzeń niepożądanych związanych z układem sercowo-naczyniowym oraz oddechowym.

W badaniu nie odnotowano żadnych przypadków zdarzeń niepożądanych związanych z terapią, prowadzących do przerwania leczenia.

Nie wykazano wpływu stosowania paliwizumabu na zmniejszenie śmiertelności w porównaniu z brakiem profilaktyki w populacji dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. W badaniu Feltes 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 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.

W Charakterystyce Produktu Leczniczego (ChPL) jako najcięższe działania niepożądane, występujące podczas stosowania paliwizumabu wskazano anafilaksję i inne ostre reakcje nadwrażliwości. Działania niepożądane, występujące często podczas stosowania paliwizumabu to gorączka, wysypka i odczyn w miejscu podania.

Odnalezione na stronie Agencji ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration) informacje zawierały ostrzeżenie o możliwości występowania reakcji anafilaktycznej po podaniu leku. Przy pomocy wyszukiwarki VigiAccess odnaleziono zestawienie liczby zdarzeń niepożądanych występujących po zastosowaniu paliwizumabu. Do najczęściej pojawiających się zdarzeń należą:

- zakażenia i zarażenia pasożytnicze;
- zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia;
- zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania.

Na stronach Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych oraz Europejskiej Agencji Leków nie zanotowano alertów bezpieczeństwa.

### Skuteczność praktyczna

W ramach analizy klinicznej wnioskodawca przedstawił także 23 badania typu RWD (ang. Real-World Data). Ich wyniki są zbieżne z wynikami badania Feltes 2003, w związku z czym nie przedstawiono ich w niniejszym dokumencie.

### Ograniczenia analizy

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

- 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 było ryzyko ciężkich powikłań zakażeń RSV wymagających hospitalizacji, dla którego wykazano istotną statystycznie różnicę;
- badanie mogło zawierać przypadki z wynikami fałszywie ujemnymi, przez co za przyczynę hospitalizacji uznano czynnik inny niż RSV. Tym samym można wnioskować, że rzeczywista skuteczność kliniczna paliwizumabu może być niższa. Zgodnie z Charakterystyką Produktu Leczniczego paliwizumab może wpływać na testy immunologiczne wykrywające obecność RSV, co w rezultacie może doprowadzić do pojawienia się fałszywie ujemnych wyników testów diagnostycznych i wpłynąć na zaniżenie liczby hospitalizacji wywołanych infekcją RSV.

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

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

### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



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

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

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

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

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

Oszacowany próg opłacalności wynosi 134 514 PLN (3 x 44 838 PLN).

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

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

Zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy stosowanie paliwizumabu w miejsce braku profilaktyki jest droższe i skuteczniejsze.

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]



### Ograniczenia analizy

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ocenę wpływu na budżet płatnika objęcia finansowania ze środków publicznych preparatu Synagis wnioskodawca przedstawił w 3-letnim horyzoncie czasowym, dla trzech sezonów szczepień obejmujących okres od października do kwietnia. Oceny dokonano z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). W analizie uwzględniono koszty: zakupu paliwizumabu (koszt za mg); podania leku; leczenia ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji; leczenia RSV oraz powikłań RSV.

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

[redacted]

[redacted]

[redacted]

#### Ograniczenia analizy

Na niepewność wyników analizy wpływu na budżet ma wpływ:

- założono, na podstawie danych z [redacted]. Ponadto wskazano, że w zależności od urodzenia dziecka i czasu przeprowadzenia operacji kardiologicznej, różna może być liczba podanych dawek. Wskazano m.in. że dzieci urodzone [redacted] włącznie osiągną [redacted], a więc wtedy zostanie przeprowadzona operacja i podana jedna dawka leku przed operacją i jedna po – łącznie [redacted] dawki. Natomiast dzieci urodzone [redacted] osiągną [redacted] 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, że „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”;
- dane dotyczące liczby operacji kardiologicznych pochodzące z [redacted], 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;
- 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 oraz [redacted] w kolejnych sezonach, podczas gdy w analizie ekonomicznej uwzględniono zgodnie z badaniem Feltes 2003 wartość średnią [redacted] dawek na pacjenta. Należy zwrócić uwagę, że nie przedstawiono dowodów na skuteczność paliwizumabu podawanego w mniejszej liczbie dawek niż 5. Jednocześnie przyjęcie wyższej liczby dawek wiązałoby się z większymi wydatkami płatnika publicznego w przypadku objęcia leku Synagis refundacją we wnioskowanym wskazaniu.

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

Ze względu na niepewność związaną z oszacowaniami populacji zasadne byłoby zaproponowanie przez wnioskodawcę mechanizmu zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego.

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

W opinii eksperta klinicznego program lekowy powinien zostać doprecyzowany m.in. w zakresie podawania preparatu. „*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 kardiochirurgicznego, większość niemowląt jest operowanych w drugim półroczu pierwszego roku życia.*”

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

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

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

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.

Łączne dodatkowe wydatki (wydatki inkrementalne) płatnika publicznego związane z finansowaniem preparatu Synagis wyniosą około [redacted] w każdym sezonie horyzontu czasowego analizy [redacted].

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

Odnaleziono 8 rekomendacji klinicznych dotyczących stosowania paliwizumabu w określonym wskazaniu :

- Polskie Towarzystwo Neonatologiczne - PTN 2017;
- Polska Grupa Ekspertów/ Narodowy Program Ochrony Antybiotyków – PGE/NPOA 2016;
- Międzynarodowa Grupa Ekspertów - MGE 2017;
- National Perinatal Association - NPA 2018;
- American Academy of Pediatrics – AAP 2014;
- Public Health Agency of Canada – PHARC 2014;
- Public Health England – PHE 2015;
- Canadian Paediatric Society – CPS 2015.

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.

Odnaleziono 4 rekomendacje refundacyjne:

- 3 pozytywne (kanadyjską Ontario Ministry of Health and Long-term Care 2016, niemiecką Gemeinsame Bundesausschuss 2008 oraz francuską Haute Autorité de Santé 2000, 2004, 2007, 2017);
- 1 negatywną (australijską PBAC 2005).

W rekomendacjach pozytywnych zwraca się głównie uwagę na brak alternatywnych technologii lekowych oraz zmniejszenie przez paliwizumab częstości hospitalizacji w porównaniu z placebo. Podkreślano jednak, że korzyści ze stosowania preparatu Synagis zostały uznane za umiarkowane. W rekomendacji negatywnej (Australia) zwrócono uwagę na zbyt wysoki koszt terapii paliwizumabem w stosunku do obserwowanych efektów klinicznych oraz na fakt, że wyniki badań nad efektami stosowania paliwizumabu mogą być przestarzałe i przez to mniej wiarygodne, biorąc pod uwagę postępy w opiece nad noworodkami.

Według informacji przedstawionych przez wnioskodawcę lek Synagis (paliwizumab):

- w ampułce 0,5 ml (50 mg) jest finansowany w 28 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 7 o PKB *per capita* zbliżonym do Polski (Estonia, Litwa, Łotwa, Portugalia, Rumunia, Słowacja, Węgry).
- w ampułce 1 ml (100 mg) jest finansowany w 25 krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych), w tym w 6 o PKB *per capita* zbliżonym do Polski (Chorwacja, Estonia, Grecja, Litwa, Łotwa, Portugalia). We wszystkich krajach poziom refundacji ze środków publicznych wynosi 100%.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 07.06.2018 r. Ministra Zdrowia (znak pisma: PLR.4600.810.2018.16.MB, PLR.4600.811.2018.16.MB), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego: Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1ml., EAN: 8054083006109; Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 0,5ml., EAN: 8054083006093; na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2016 r., poz. 1536 z późn. zm) po uzyskaniu Stanowiska Rady Przejrzystości nr 79/2018 z dnia 6 sierpnia 2018 roku w sprawie oceny 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)”.

## Piśmiennictwo

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2018 z dnia 6 sierpnia 2018 roku w sprawie oceny 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)”.
2. Raport nr OT.4331.14.2018 „Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku Synagis (paliwizumab) we wskazaniu: zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20-Q24), Analiza weryfikacyjna” Warszawa, 26 lipca 2018 r.