



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji  
Wydział Oceny Technologii Medycznych

**Synagis (paliwizumab)**  
w profilaktyce zakażeń wirusem RS  
(ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24)  
Analiza weryfikacyjna

Nr: OT.4231.51.2022

Data ukończenia: 25 listopada 2022 r.

**KARTA NIEJAWNOŚCI**

Dane zakreślone **kolorem żółtym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na tajemnicę przedsiębiorcy AstraZeneca AB.

**Zakres wyłączenia jawności:** dane objęte oświadczeniem AstraZeneca AB 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 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r., poz. 1233).

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

**Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności:** AstraZeneca AB

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. 2 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) w zw. z art. 11 ust. 2 ustawy z dnia 16 kwietnia 1993 r. o zwalczaniu nieuczciwej konkurencji (Dz. U. z 2022 r.).

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

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

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

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

**Podstawa prawna wyłączenia jawności:** art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 2022 r., poz. 902) 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:** nie dotyczy

## Wykaz wybranych skrótów

<b>95% CI</b>	przedział ufności dla $\alpha=0,05$
<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>ATC</b>	klasyfikacja anatomiczno-terapeutyczno-chemiczna
<b>AWA</b>	analiza weryfikacyjna Agencji
<b>AWB</b>	analiza wpływu na budżet
<b>BPD</b>	dysplazja oskrzelowo-płucna (bronchopulmonary dysplasia)
<b>CHB</b>	cena hurtowa brutto
<b>ChPL</b>	Charakterystyka Produktu Leczniczego
<b>CI</b>	przedział ufności (ang. confidence interval)
<b>CZN</b>	cena zbytu netto
<b>DDD</b>	określona dawka dobową / dzienna dawka leku (ang. defined daily dose)
<b>EAN</b>	europejski kod towarowy (ang. european article number)
<b>EMA</b>	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
<b>FDA</b>	Agencja ds. Żywności i Leków (ang. Food and Drug Administration)
<b>G-BA</b>	Gemeinsame Bundesausschuss
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HAS</b>	Haute Autorité de Santé
<b>HR</b>	iloraz hazardów (ang. hazard ratio)
<b>HRQoL</b>	jakość życia związana ze zdrowiem
<b>HTA</b>	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
<b>ICD-10</b>	międzynarodowa klasyfikacja chorób i stanów zdrowia
<b>ICUR</b>	inkrementalny współczynnik kosztów użyteczności (ang. incremental cost utility ratio)
<b>JGP</b>	jednorodna grupa pacjentów
<b>Komparator</b>	<i>interwencja alternatywna finansowana w tożsamym wskazaniu ze środków publicznych na terytorium Rzeczypospolitej Polskiej, zgodnie ze stanem faktycznym w dniu złożenia wniosku, opcjonalna wobec interwencji ocenianej</i>
<b>LEK</b>	baza Narodowego Funduszu Zdrowia, w której gromadzone są informacje dotyczące realizacji recept aptecznych u pacjentów
	produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2021 r. poz. 974, 981)
<b>Lek</b>	<i>substancja lub mieszanina substancji, przedstawiana jako posiadająca właściwości zapobiegania lub leczenia chorób występujących u ludzi lub zwierząt lub podawana w celu postawienia diagnozy lub w celu przywrócenia, poprawienia lub modyfikacji fizjologicznych funkcji organizmu poprzez działanie farmakologiczne, immunologiczne lub metaboliczne</i>
<b>MD</b>	różnica średnich (ang. mean difference)
<b>MZ</b>	Ministerstwo Zdrowia
<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>OR</b>	iloraz szans (ang. odds ratio)

<b>PAL</b>	paliwizumab
<b>PESEL</b>	numer identyfikacyjny zgodny z Powszechnym Elektronicznym Systemem Ewidencji Ludności
<b>PKB</b>	produkt krajowy brutto
<b>PLC</b>	placebo
<b>PO</b>	poziom odpłatności
<b>QALY</b>	lata życia skorygowane o jakość (ang. quality adjusted life years)
<b>RCT</b>	randomizowane badania kliniczne
<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 8 stycznia 2021 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu, o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu technologii lekowej o wysokiej wartości klinicznej oraz o podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz. U. z 2021 r., poz. 74)
<b>RR</b>	ryzyko względne (ang. relative risk, risk ratio)
<b>SAEs</b>	ciężkie zdarzenia niepożądane (ang. serious adverse events)
<b>SD</b>	odchylenie standardowe (ang. standard deviation)
<b>SMC</b>	Scottish Medicines Consortium
<b>SMPT</b>	system monitorowania programów terapeutycznych
<b>SWIAD</b>	baza świadczeń NFZ
<b>Technologia</b>	<p>technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42 b ustawy o świadczeniach</p> <p><i>leki, urządzenia, procedury diagnostyczne i terapeutyczne stosowane w określonych wskazaniach, a także organizacyjne systemy wspomagające, w obrębie których wykonywane są świadczenia zdrowotne</i></p> <p>lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji</p> <p><i>środek spożywczy, o którym mowa w art. 24 ust. 2 pkt 1 i 4 ustawy z dnia 25 sierpnia 2006 r. o bezpieczeństwie żywności i żywienia (Dz. U. z 2020 r. poz. 2021) przeznaczony do dietetycznego odżywiania pacjentów pod nadzorem lekarza, którego stosowania nie można uniknąć przez modyfikację normalnej diety lub podawanie innych środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego</i></p> <p><i>wyrób medyczny, wyposażenie wyrobu medycznego, wyrób medyczny do diagnostyki in vitro, wyposażenie wyrobu medycznego do diagnostyki in vitro, o których mowa w art. 2 ust. 1 pkt 33, 34, 38 i 39 ustawy z dnia 20 maja 2010 r. o wyrobach medycznych</i></p>
<b>UCZ</b>	urzędowa cena zbytu
<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. 2022 poz. 463)
<b>Ustawa o świadczeniach</b>	ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285, z późn. zm.)
<b>WDŚ</b>	wysokość dopłaty świadczeniobiorcy
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia (ang. 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>1. Informacje o wniosku</b>	<b>7</b>
<b>2. Przedmiot i historia zlecenia</b>	<b>8</b>
2.1. Korespondencja w sprawie	8
2.2. Kompletność dokumentacji	8
<b>3. Problem decyzyjny</b>	<b>9</b>
3.1. Technologia wnioskowana	9
3.1.1. Informacje podstawowe	9
3.1.1.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii	9
3.1.1.2. Status rejestracyjny wnioskowanej technologii	10
3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii	10
3.1.2. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	17
3.1.2.1. Wnioskowany sposób finansowania	17
3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie	17
3.1.2.3. Ocena analityków Agencji	18
3.2. Problem zdrowotny	19
3.3. Liczebność populacji wnioskowanej	22
3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej	22
3.3.2. Liczebność populacji	23
3.3.3. Wirusy RSV– ocena ryzyka zakażenia wśród pacjentów	27
3.3.4. Refundacja u pacjentów – obciążenie budżetu	30
3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych	31
3.4. Rekomendowane / stosowane technologie medyczne	33
3.4.1. Rekomendacje i wytyczne kliniczne	33
3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych	38
3.5. Refundowane technologie medyczne	40
3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę	40
<b>4. Ocena analizy klinicznej</b>	<b>41</b>
4.1. Ocena metodyki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	41
4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/wykluczenia	41
4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania	42
4.1.3. Opis badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	43
4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	44
4.1.3.2. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy	47
4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy	48
4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	49
4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy	49
4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności	49

4.2.1.2.	Wyniki analizy bezpieczeństwa .....	54
4.2.2.	Informacje na podstawie innych źródeł.....	58
4.2.2.1.	Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa.....	58
4.2.2.2.	Informacje na temat bezpieczeństwa skierowane do osób wykonujących zawody medyczne .....	62
4.3.	Komentarz Agencji .....	63
<b>5.</b>	<b>Ocena analizy ekonomicznej.....</b>	<b>65</b>
5.1.	Przedstawienie metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	65
5.1.1.	Opis i struktura modelu Wnioskodawcy .....	65
5.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	66
5.2.	Wyniki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	69
5.2.1.	Wyniki analizy podstawowej .....	69
5.2.2.	Wyniki analizy progowej .....	70
5.2.3.	Wyniki analiz wrażliwości.....	70
5.3.	Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy .....	72
5.3.1.	Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy .....	73
5.3.2.	Ocena danych wejściowych do modelu .....	73
5.3.3.	Ocena spójności wewnętrznej i zewnętrznej .....	74
5.3.4.	Obliczenia własne Agencji .....	74
<b>6.</b>	<b>Ocena analizy wpływu na budżet.....</b>	<b>75</b>
6.1.	Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	75
6.1.1.	Opis modelu Wnioskodawcy.....	75
6.1.2.	Dane wejściowe do modelu .....	75
6.2.	Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy .....	77
6.3.	Ocena metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy .....	78
6.3.1.	Ocena modelu Wnioskodawcy .....	79
6.3.2.	Wyniki analiz wrażliwości.....	80
6.3.3.	Obliczenia własne Agencji .....	80
<b>7.</b>	<b>Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę.....</b>	<b>81</b>
<b>8.</b>	<b>Uwagi do zapisów programu lekowego .....</b>	<b>82</b>
<b>9.</b>	<b>Przegląd rekomendacji refundacyjnych.....</b>	<b>83</b>
<b>10.</b>	<b>Warunki objęcia refundacją w innych państwach .....</b>	<b>87</b>
<b>11.</b>	<b>Kluczowe informacje i wnioski .....</b>	<b>89</b>
<b>12.</b>	<b>Wykaz niezgodności analiz względem wymagań minimalnych .....</b>	<b>94</b>
<b>13.</b>	<b>Źródła.....</b>	<b>95</b>
<b>14.</b>	<b>Załączniki.....</b>	<b>97</b>







### 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>	Synagis (paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, fiol. 0,5 ml, GTIN: 05000456067720 Synagis (paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, fiol. 1 ml, GTIN: 05000456067713
<b>Kod ATC</b>	J06BD01 Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny, przeciwciała monoklonalne o działaniu przeciwwirusowym
<b>Substancja czynna</b>	paliwizumab
<b>Wnioskowane wskazanie</b>	profilaktyka zakażeń wirusem RS
<b>Dawkowanie</b>	<p>Zalecana dawka paliwizumabu wynosi 15 mg/kg mc., podawane raz w miesiącu w okresach spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV.</p> <p style="text-align: center;"><i>Objętość (wyrażona w ml) paliwizumabu do podawania w odstępach jednego miesiąca</i> = [masa ciała pacjenta w kg] pomnożona przez 0,15.</p> $V_{\text{paliwizumabum}}[\text{ml}] = m. c. [\text{kg}] * 0,15$ <p>Jeśli to możliwe, pierwszą dawkę należy podać <u>przed rozpoczęciem sezonu</u> 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 innej częstotliwości podawania 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 zabiegom kardiologicznym w krążeniu pozaustrojowym zaleca się wstrzyknięcie paliwizumabu w dawce 15 mg/kg mc. jak najszybciej po ustabilizowaniu się stanu pacjenta po zabiegu, w celu zapewnienia odpowiedniego stężenia paliwizumabu w surowicy.</p> <p>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 najlepiej w przednio-boczną część uda. Nie należy rutynowo wybierać mięśnia pośladkowego jako miejsca wstrzyknięcia, ponieważ grozi to uszkodzeniem nerwu kulszowego. Wstrzyknięcia należy dokonać stosując standardowe postępowanie aseptyczne
<b>Mechanizm działania na podstawie ChPL</b>	<p>Paliwizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem klasy IgG1<math>\kappa</math> 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>Wykazano, że stężenia paliwizumabu w surowicy wynoszące około 30 <math>\mu\text{g/ml}</math> hamowały w 99% replikację RSV w tkance płucnej gryzonia z rodzaju <i>Sigmodon</i>.</p>

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>	Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 13 sierpnia 1999 roku Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 27 lipca 2009 roku
<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. <i>respiratory syncytial virus</i> , RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV: <ul style="list-style-type: none"> <li>• u dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV,</li> <li>• u dzieci poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w okresie poprzednich 6 miesięcy,</li> <li>• u dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca</li> </ul>
<b>Status leku sierocego</b>	nd
<b>Warunki dopuszczenia do obrotu</b>	Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

Źródło: ChPL Synagis

### 3.1.1.3. Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii

Z uwagi na fakt, iż niniejsze zlecenie dotyczy poszerzenia wskazań refundacyjnych produkt leczniczy Synagis we wnioskowanym wskazaniu był oceniany przez Agencję wielokrotnie:

W latach wcześniejszych refundacja produktu leczniczego Synagis rozpatrywana była pięciokrotnie. W 2007 i 2008 roku rozpatrywano wniosek o refundację produktu leczniczego Synagis we wskazaniu „profiaktyka zakażeń wirusem RS” w populacji niemowląt przedwcześnie urodzonych z przewlekłą chorobą płuc oraz u niemowląt z przewlekłą chorobą płuc, które posiadają przedwcześnie urodzone rodzeństwo. Zarówno w roku 2007 jak i w 2008 Rada uznała za **niezasadne** refundowanie produktu leczniczego Synagis ze względu na brak dowodów na zmniejszenie śmiertelności pacjentów pod wpływem terapii oraz nieakceptowalnie wysoki koszt uzyskania korzyści zdrowotnej.

W 2009 roku Prezes Agencji oraz Rada Przejrzystości uznali za **zasadne** finansowanie produktu leczniczego Synagis w populacji przedwcześnie urodzonych niemowląt z przewlekłą chorobą płuc ze względu na brak alternatywnych opcji terapeutycznych i udowodnioną skuteczność Synagisu w redukcji ryzyka hospitalizacji z powodu powikłań zakażenia wirusem RSV. W porównaniu z poprzednimi wnioskami populację zawężono tylko do niemowląt urodzonych przedwcześnie z przewlekłą chorobą płuc.

- Zlecenie 68/2012 profiaktyka zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt wysokiego ryzyka w Polsce

Wnioskowano o rozszerzenie kryteriów włączenia do programu lekowego już istniejącego (obejmującego populację niemowląt z przewlekłą chorobą płuc, które nie ukończyły 3 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 30 tygodnia oraz dla populacji niemowląt z przewlekłą chorobą płuc, które nie ukończyły 6 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 28 tygodnia) o populację dzieci spełniające następujące kryteria:

- nieukończony 3 miesiąc życia w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS (data urodzenia od 1 sierpnia do końca sezonu zakażeń) oraz wiek ciążowy poniżej 34 tygodnia
- nieukończony 6 miesiąc życia w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS (data urodzenia od 1 maja do końca sezonu zakażeń) oraz wiek ciążowy poniżej 30 tygodnia
- nieukończony 9 miesiąc życia w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS (data urodzenia od 1 lutego do końca sezonu zakażeń) oraz wiek ciążowy poniżej 26 tygodnia.

Prezes Agencji w ślad za opinią Rady Przejrzystości **nie rekomendował** poszerzenia grupy populacji docelowej pacjentów.

- Zlecenie 48/2015 zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca

Oceniana była tylko postać liofilizowana preparatu. W poszerzonej analizie bezpieczeństwa przedstawiono badanie, w którym nie wykazano różnic w zakresie bezpieczeństwa pomiędzy postacią liofilizowaną preparatu a roztworem do wstrzykiwań.

Prezes Agencji, wydał rekomendację **pozytywną** pod warunkiem obniżenia zaproponowanej ceny. W treści rekomendacji zwrócono uwagę na zastrzeżenia dotyczące profilu bezpieczeństwa leku Synagis, tj. nie wykluczono, że stosowanie preparatu przyczynia się do zwiększenia liczby infekcji spowodowanej innymi czynnikami patogennymi. Zwrócono uwagę na brak alternatywnej metody profilaktyki zakażeń wirusem RS.

- Zlecenie 205/2016 zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca

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

- Zlecenie 24/2017 profilaktyka zakażeń wirusem RS
- Zlecenie 102/2018 zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca

Szczegóły stanowisk podano w tabeli poniżej.

**Tabela 3. Rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii**

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja Rady Konsultacyjnej Nr 11/2007 z dnia 22 listopada 2007 r.</b></p>	<p>Działając na podstawie zarządzenia Ministra Zdrowia Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych <b>rekomenduje niefinansowanie</b> ze środków publicznych paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dostępne dowody nie potwierdzają tezy, że podawanie paliwizumabu zmniejsza śmiertelność pacjentów.</li> <li>2. Przedstawione analizy wykazują zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV.</li> <li>3. Długoterminowy wpływ profilaktyki na późniejsze powikłania zakażenia RSV, w tym zachorowania na astmę, jest niepewny.</li> <li>4. Z uwagi na bardzo wysokie koszty profilaktyki paliwizumabem i ograniczony do hospitalizacji efekt kliniczny, koszty uzyskania korzyści zdrowotnej pozostają nieakceptowalnie wysokie.</li> </ol>
<p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 55/15/2008 z dnia 16 października 2008 r.</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna <b>rekomenduje niefinansowanie</b> ze środków publicznych paliwizumabu (Synagis) w profilaktyce zakażeń wirusem RS.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Od czasu wydania poprzedniej rekomendacji Rady Konsultacyjnej nie pojawiły się nowe dowody naukowe. Dostępne wyniki badań randomizowanych wykazują brak wpływu leczenia paliwizumabem na śmiertelność pacjentów i na konieczność zastosowania u nich wentylacji mechanicznej. Wykazano jedynie zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS.</li> <li>2. Długoterminowy wpływ profilaktyki paliwizumabem na późniejsze powikłania, w tym zachorowanie na astmę, jest niepewny.</li> <li>3. Koszty uzyskania korzyści zdrowotnej są bardzo wysokie.</li> <li>4. Nowy wniosek zawiera jedynie analizę wykonaną post hoc, sugerującą istnienie subpopulacji pacjentów zagrożonych infekcją wirusa RS, u których stosowanie paliwizumabu mogłoby być bardziej efektywne klinicznie i kosztowo.</li> </ol> <p>Zdaniem Rady hipoteza ta wymagałaby potwierdzenia w bezpośrednim badaniu, natomiast obecnie brak jest wystarczających dowodów uzasadniających rekomendowanie finansowania paliwizumabu ze środków publicznych.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja nr 4/2009 Prezesa Agencji z dnia 23 listopada 2009 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> zakwalifikowanie świadczenia „profilaktyka zakażeń wirusem RS przy wykorzystaniu produktu leczniczego paliwizumab (Synagis)” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, dla populacji niemowląt z przewlekłą chorobą płuc, które nie ukończyły 3 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 30 tygodnia oraz dla populacji niemowląt z przewlekłą chorobą płuc, które nie ukończyły 6 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 28 tygodnia.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Paliwizumab jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną dla dzieci szczególnie zagrożonych infekcją wirusem RS. Lek ma udowodnioną skuteczność w redukcji liczby hospitalizacji, ale nie wpływa na ogólną śmiertelność pacjentów.</p> <p>Ze względu na wskazania do stosowania tego leku oraz bardzo wysoki koszt terapii, finansowanie ze środków publicznych tej technologii medycznej powinno odbywać się w ramach programu zdrowotnego, który zagwarantuje prawidłową kwalifikację pacjentów i umożliwi zbieranie danych o efektywności klinicznej tego leku.</p> <p>Stanowisko Rady Konsultacyjnej wskazuje zasadność zakwalifikowania produktu leczniczego paliwizumab (Synagis) w profilaktyce zakażeń wirusem RS, jako świadczenia gwarantowanego ze wskazaniem na populacje efektywne kosztowo. Wyniki przeprowadzonej analizy, przy uwzględnieniu charakteru punktu końcowego i wysokich kosztów rozpatrywanej technologii, wykazują efektywność kosztową dla populacji, której racjonalność finansowania znajduje uzasadnienie dla:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• grup niemowląt z przewlekłą chorobą płuc które nie ukończyły 3 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 30 tygodnia oraz</li> <li>• 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.</li> </ul>
<p><b>Stanowisko Rady Konsultacyjnej nr 14/8/24/2009 z dnia 23 listopada 2009 r.</b></p>	<p>Rada Konsultacyjna <b>uważa za zasadne</b> zakwalifikowanie świadczenia „profilaktyka zakażeń wirusem RS przy wykorzystaniu produktu leczniczego paliwizumab (Synagis)” realizowanego w ramach programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego. Ze względu na bardzo wysoki koszt terapii wskazane by było, żeby terapeutyczny program zdrowotny zawęził populację leczonych pacjentów do grup, których leczenie jest efektywne kosztowo.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Paliwizumab jest obecnie jedyną opcją terapeutyczną dla dzieci szczególnie zagrożonych infekcją wirusem RS. Lek ma udowodnioną skuteczność w redukcji liczby hospitalizacji, ale nie wpływa na ogólną śmiertelność pacjentów.</p> <p>Ze względu na ograniczone wskazania do stosowania tego leku oraz bardzo wysoki koszt terapii, finansowanie ze środków publicznych tej technologii medycznej powinno odbywać się w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, który zagwarantuje prawidłową kwalifikację pacjentów i umożliwi zbieranie danych o efektywności klinicznej tego leku.</p>
<p><b>Rekomendacja nr 70/2012 i 71/2012 Prezesa Agencji z dnia 17 września 2012 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości <b>nie rekomenduje</b> poszerzenia kryteriów związanych z wiekiem kwalifikującym do profilaktycznego leczenia produktem leczniczym Synagis (paliwizumab) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. 50 mg proszku + 1 amp. 0,6 ml rozp. (100mg/ml), EAN 5909990815616 w ramach programu lekowego <u>Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną)</u>.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b></p> <p>Przedmiotem zlecenia Ministra Zdrowia jest ocena zasadności poszerzenia populacji pacjentów objętych bezpłatną profilaktyczną terapią produktem leczniczym Synagis (paliwizumab) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. 50 mg proszku + 1 amp. 0,6 ml rozp. (100mg/ml), EAN 5909990815616 w ramach już istniejącego programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną)”. W ocenie Prezesa Agencji nie ma podstaw do rozszerzenia grupy dzieci objętych leczeniem w ramach wnioskowanego programu.</p> <p>Obecnie funkcjonujący program zabezpiecza najbardziej zagrożoną populację niemowląt.</p> <p>Przedstawione przez wnioskodawcę dane kliniczne nie dostarczają jednoznacznych argumentów, iż proponowane niewielkie poszerzenie populacji dzieci o wnioskowany wiek urodzeniowy i metrykalny przyniesie wymierną korzyść kliniczną, mając na względzie, że objęcie finansowaniem wzmiankowanej populacji wiązałoby się ze wzrostem rocznych inkrementalnych wydatków z budżetu państwa publicznego.</p> <p>Na uwagę zasługuje także fakt, iż dostępne pozytywne rekomendacje praktyki klinicznej, warunkowo dopuszczają stosowanie ocenianej technologii u dzieci z wysokim ryzykiem infekcji RSV.</p> <p>Także rekomendacje finansowe zwracają uwagę na trudno mierzalny efekt terapeutyczny versus koszty całkowite stosowania ocenianego leku.</p>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Uchwała Rady Przejrzystości nr 80/2012 i 81/2012 z dnia 17 września 2012 r.</b></p>	<p>Rada wnioskuje o zachowanie programu w dotychczasowym kształcie.</p> <p><b>Uzasadnienie:</b> Dotychczasowy program zabezpiecza najbardziej zagrożoną grupę dzieci.</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 fioł.+1 amp., EAN: 5909990815616, Synagis , palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fioł.+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 fioł.+1 amp., EAN: 5909990815616, Synagis , palivizumabum, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fioł.+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><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b> 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.</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 wynikających 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 <b>zasadne</b> 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><b>Uzasadnienie stanowiska:</b> 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.</p> <p>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.</p> <p>Paliwizumab jest refundowany w większości krajów Unii Europejskiej - w tym w 8-miu krajach o podobnym do Polski PKB per capita.</p>



Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p style="text-align: center;"><b>Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 2/2017 z dnia 10 stycznia 2017 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>nie rekomenduje</b> objęcia refundacją produktu leczniczego Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1ml., Synagis, palivizumabum, roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 0,5 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)</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji:</b></p> <p>Prezes Agencji, biorąc pod uwagę stanowisko Rady Przejrzystości uważa za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej ze względu na brak efektywności kosztowej. Ocena ekonomiczna wskazała, że zastosowanie paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV jest technologią nieefektywną kosztowo. 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. 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. 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 brak jest profilaktyki zakażeń wirusem RS, co wskazuje na niezaspokojone potrzeby w populacji. Odnalezione rekomendacje kliniczne jednoznacznie wskazują pawilizumab 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 oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca” (ICD-10 Q20-Q24)</b></p>
<p style="text-align: center;"><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 (palivizumabum), 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><b>Uzasadnienie stanowiska:</b></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.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Lek jest stosowany od kilkunastu lat.</li> <li>• Dostępne dowody naukowe wskazują na skuteczność, jak również na względne bezpieczeństwo stosowania paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS.</li> <li>• 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.</li> </ul>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
	<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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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</li> <li>• 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.</li> </ul> <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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci poniżej jednego roku życia z jawną niewydolnością serca, <ul style="list-style-type: none"> <li>○ utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego,</li> <li>○ z umiarkowanym i ciężkim pierwotnym nadciśnieniem płucnym oraz</li> <li>○ z sinicznymi wadami serca,</li> <li>○ z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej &lt;80%.</li> </ul> </li> <li>• 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.</li> </ul> <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:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• zbyt wysoki koszt terapii paliwizumabem w stosunku do obserwowanych efektów klinicznych</li> <li>• wyniki badań nad efektami stosowania paliwizumabu mogą być przestarzałe i przez to mniej wiarygodne, biorąc pod uwagę postępy w opiece nad noworodkami.</li> <li>• <b>Jest prawdopodobne, że w następnych kilku latach wskazania do podawania leku zostaną jeszcze bardziej ograniczone.</b></li> </ul> <p>Paliwizumab jest refundowany w 10 krajach Unii Europejskiej – w tym w 3 krajach o podobnym 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>

Nr i data wydania	Stanowiska RK/RP oraz Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
<p><b>Rekomendacja nr 77/2018 z dnia 9 sierpnia 2018 r.</b></p>	<p>Prezes Agencji <b>rekomenduje</b> objęcie 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)” <b>pod warunkiem</b> zastosowania mechanizmów poprawiających efektywność kosztową ocenianej technologii z uwagi na ograniczenia analizy klinicznej oraz uwzględniających niepewność związaną z oszacowaniami populacji docelowej.</p> <p><b>Uzasadnienie rekomendacji</b></p> <p>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 <u>Feltes 2003</u>:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• porównywano skuteczność i bezpieczeństwo stosowania paliwizumabu w porównaniu z placebo</li> <li>• w profilaktyce zakażeń wirusem RS</li> <li>• u dzieci poniżej 2. r.ż., z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (ang. congenital Heart Disease CHD).</li> </ul> <p>Wyniki analizy skuteczności wskazują, że paliwizumab w porównaniu do placebo znamienne statystycznie zmniejsza: ryzyko hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, ryzyko przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV oraz ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę.</p> <p>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.</p> <p>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.</p> <p>Mając na uwadze ograniczenia analizy klinicznej zasadne wydaje się zaproponowanie przez wnioskodawcę rozwiązania poprawiającego efektywność kosztową ocenianej technologii.</p> <p>Należy jednak zwrócić uwagę, że:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 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.</li> </ul> <p>Z tego względu zasadne byłoby zaproponowanie przez wnioskodawcę mechanizmu zabezpieczającego maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego.</p>
<p><b>Stanowisko Rady Przejrzystości nr 79/2018 z dnia 6 sierpnia 2018 roku</b></p>	<p>Rada Przejrzystości uznaje za <b>zasadne</b> objęcie refundacją produktu leczniczego:</p> <p>Synagis (paliwizumab), 100 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fio ka 1 ml, (100mg/ml), kod EAN 8054083006109,</p> <p>Synagis (paliwizumab), 50 mg, roztwór do wstrzykiwań, 1 fio ka 0,5 ml, (100mg/ml), kod EAN 8054083006093,</p> <p>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)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie, <b>pod warunkiem</b> zaproponowania korzystniejszego dla płatnika publicznego instrumentu dzielenia ryzyka (RSS), np. w postaci obniżenia ceny leku.</p> <p><b>Główne argumenty decyzji</b></p> <ol style="list-style-type: none"> <li>1. Dzieci z wrodzoną wadą serca należą do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia ciężkiej choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej infekcją RSV, a stosowanie paliwizumabu jest jedynym sposobem profilaktyki.</li> <li>2. Analiza kliniczna wskazuje na umiarkowane korzyści ze stosowania paliwizumabu w profilaktyce infekcji RSV, jak również względne bezpieczeństwo wnioskowanej technologii.</li> <li>3. Cena leku, przy zaproponowanym RSS, sytuuje jednak wnioskowaną technologię na granicy efektywności kosztowej, a niepewność oszacowań w zakresie wpływu na budżet niesie ryzyko większego obciążenia płatnika publicznego niż zakładane w analizie, dlatego należy dążyć w procesie negocjacji ekonomicznych do obniżenia ceny leku.</li> </ol>



### 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), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1 ml, GTIN: 05000456067713: [redacted] zł Synagis (paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 0,5 ml, GTIN: 05000456067720: [redacted] zł
<b>Kategoria dostępności refundacyjnej</b>	lek stosowany w ramach programu lekowego.
<b>Poziom odpłatności</b>	bezpłatnie
<b>Grupa limitowa</b>	istniejąca 1073.0, Palivizumab
[redacted]	[redacted]

#### 3.1.2.2. Wnioskowane wskazanie

Tabela 5. Wnioskowane wskazanie

<b>Wskazanie zgodne z wnioskiem refundacyjnym</b>	profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24)
<b>Kryteria kwalifikacji do programu lekowego</b>	<p>Kwalifikację do udziału w programie zatwierdza konsultant wojewódzki w dziedzinie neonatologii lub kardiologii dziecięcej w porozumieniu z odpowiednim konsultantem krajowym na podstawie dokumentacji z ośrodka.</p> <p>Program polega na podaniu maksymalnie 5 dawek paliwizumabu (w odstępach miesięcznych) w sezonie zakażeń wirusem RS, trwającym od 1 września do 30 kwietnia.</p> <p>Immunizację paliwizumabem przeprowadza się maksymalnie w dwóch następujących po sobie sezonach immunizacji zgodnie z kryteriami poniżej:</p> <p><b>1. Kryteria kwalifikacji do leczenia paliwizumabem</b></p> <p>1) Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy, którzy:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>a) w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli pierwszego roku życia i urodzili się w wieku ciążowym ≤ 28 tygodni,</li> <li>b) w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli drugiego roku życia – pacjenci z dysplazją oskrzelowo-płucną,</li> <li>c) w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli drugiego roku życia – pacjenci z hemodynamicznie istotną wadą serca z: <ul style="list-style-type: none"> <li>– jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego</li> <li>lub</li> <li>– umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym</li> <li>lub</li> <li>– sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej utrzymującej się &lt;90%,</li> </ul> </li> <li>d) w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli szóstego miesiąca życia i spełniają kryterium: <ul style="list-style-type: none"> <li>– wiek ciążowy 29 - 32 tygodni</li> <li>lub</li> <li>– wiek ciążowy ≤ 35 tygodni oraz mała masa urodzeniowa równa lub poniżej 1500 g.</li> </ul> </li> </ul> <p>2) Jeżeli świadczeniobiorca, który spełnia opisane powyżej kryteria kwalifikacji do programu, urodzi się w trakcie trwania sezonu zakażeń wirusem RS, wówczas otrzymuje od 3 do 5 dawek paliwizumabu, jednak nie mniej niż 3 dawki. Liczba podanych dawek jest uzależniona od okresu pozostałego od dnia urodzenia do zakończenia sezonu zakażeń.</p>
<b>Określenie czasu leczenia w programie</b>	Lek podawany jest podczas sezonu zakażeń wirusem RS (od 1 września do 30 kwietnia) co miesiąc – 5 razy, a w sytuacji opisanej w ust.1 pkt 2 – od 3 do 5 razy.

<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	1) objawy nadwrażliwości na paliwizumab lub jakiegokolwiek ze składników występujących w preparacie; 2) przebyte reakcje nadwrażliwości na podaż innych przeciwciał; 3) brak zgody przedstawiciela ustawowego 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>	W przypadku kwalifikacji do leczenia paliwizumabem w oparciu o kryterium: 1) dysplazja oskrzelowo-płucna: kliniczne potwierdzenie dysplazji oskrzelowo-płucnej; 2) hemodynamicznie istotna wada serca: kliniczne potwierdzenie hemodynamicznie istotnej wady serca.
<b>Monitorowanie leczenia</b>	Dzieci zakwalifikowane do leczenia paliwizumabem wymagają comiesięcznych wizyt w ośrodku realizującym program do końca sezonu zakażeń RSV celem oceny stanu ogólnego pacjenta (wywiad i badanie fizykalne) przed otrzymaniem kolejnej dawki leku. Konsultant krajowy w dziedzinie neonatologii oraz kardiologii dziecięcej nadzorują program korzystając z elektronicznego systemu monitorowania programów lekowych (SMPT).
<b>Monitorowanie programu:</b>	1) gromadzenie w dokumentacji medycznej pacjenta danych dotyczących monitorowania leczenia i każdorazowe ich przedstawienie na żądanie kontrolerów Narodowego Funduszu Zdrowia; 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; 3) przekazywanie informacji sprawozdawczo – rozliczeniowych do NFZ: informacje przekazuje się do NFZ w formie papierowej lub w formie elektronicznej, zgodnie z wymaganiami.

kolorem szarym wyróżniono zmiany wobec aktualnie funkcjonującego programu

### 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 P07.2, P07.3, P27.1)”, w grupie limitowej - 1073.0, Palivizumab.

Wobec aktualnie funkcjonującego programu projekt zawiera następujące zmiany:

- rozszerzenie kompetencji kwalifikacji do programu o konsultanta w dziedzinie kardiologii dziecięcej, w związku z objęciem nowej grupy pacjentów,
- rozszerzenie definicji sezonu zakażeń RSV o miesiąc wrzesień,
- rozszerzenie czasu stosowania do dwóch następujących po sobie sezonów,
- dodanie nowej populacji chorych z dysplazją oskrzelowo-płucną, którzy ukończyli pierwszy rok życia, a nie ukończyli drugiego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji (populacja BPD),
- dodanie nowej populacji chorych z hemodynamicznie istotną wadą serca (populacja HS-CHD),
- dodanie nowej populacji chorych, którzy nie ukończyli 6. m. życia, wiek ciążowy nie przekraczał 35 tyg. oraz mała masa urodzeniowa była równa lub poniżej 1500 g (populacja UMC < 1,5 kg),
- złagodzone kryterium wyłączenia z programu wprowadzając zapis o nadwrażliwości na inne przeciwciała na rzecz nadwrażliwości na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne.

Ponadto uwagę zwraca również zaproponowana cena produktu, zgodnie ze złożoną propozycją jest to [redacted] zł za mg substancji czynnej. Analiza danych pochodzących z baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ wykazała, że w ostatnim w pełni sprawozdanym roku (2021) średnia cena za mg zawarła się w przedziale między 33,144 zł a 33,314 zł. Aktualne na dzień sporządzenia niniejszej analizy Obwieszczenie MZ wskazuje na maksymalną cenę 33,30 zł. W związku z powyższym należy uznać złożoną propozycję za [redacted] ([redacted]).

## 3.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Oddechowy wirus syncytialny:

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

Dysplazja oskrzelowo-płucna:

Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD, ang. *bronchopulmonary dysplasia*), kod ICD-10: P27.1, jest chorobą przewlekłą, która rozwija się u wcześniaków z RDS (ang. *respiratory distress syndrome*) leczonych tlenoterapią i wentylacją mechaniczną z dodatnimi ciśnieniami (PPV, ang. *positive pressure ventilation*). Dysplazja oskrzelowo-płucna powstaje wskutek toksycznego działania tlenu i barotraumy wywołanej przez PPV. Choroba ta została po raz pierwszy opisana w 1967 roku i jej definicja uwzględniała jedynie zmiany radiologiczne. W 1979 roku uwzględniono także kryteria wentylacyjne oraz konieczność tlenoterapii w 28. dniu po urodzeniu w celu utrzymania PaO<sub>2</sub> >50 mmHg. W 1988 roku zaproponowano także uwzględnienie w definicji konieczności tlenoterapii w 36. tygodniu wieku płodowego, lecz ta definicja dotyczy głównie noworodków bardzo niedojrzałych, o masie ciała mniejszej niż 1 kg.

Wrodzone wady serca

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. W zależności od obecności lub braku przecieków prawo-lewych wyróżnia się siniczne i niesiniczne wady serca. CHD może być hemodynamicznie istotne, jeśli znacząco oddziałuje na perfuzję krwi lub wpływa na krążenie. O hemodynamicznie istotnej CHD mówimy wówczas, gdy zmienia przepływ krwi lub istotnie wpływa na krążenie. Do hemodynamicznie istotnych CHD należą: siniczne wady serca, nadciśnienie płucne i niewydolność serca. 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.

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.

Źródło: AWA OT.4351.3.2017, AWA OT.4331.14.2018

### Etiologia i patogenez

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

Dysplazja oskrzelowo-płucna:

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

Zwiększone ryzyko rozwoju BPD występuje także w przypadku zakażenia noworodków bakterią *Ureaplasma urealyticum*, co aktywuje kaskadę czynników zapalnych i wywołuje uszkodzenie płuc. Ryzyko jest związane

z występowaniem wszelkich infekcji błon płodowych, pępowiny oraz infekcji poporodowych. Ryzyko rozwoju dysplazji jest istotnie zwiększone przez występowanie u wcześniaka sepsy. Wśród innych przyczyn nasilających uszkodzenie płuc noworodka można wymienić toksyczne działanie tlenu, stosowanie wysokich ciśnień wdechowych wywołujących uraz ciśnieniowo-objętościowy, czyli barotraumę, tlenoterapię z zastosowaniem wysokich stężeń tlenu (>60%), nadmierną podaż płynów, niedobory energetyczne oraz niedobór witamin A i E.

Źródło: AWA OT.4351.3.2017, AWA OT.4331.14.2018

## 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.

Dysplazja oskrzelowo-płucna:

W celu postawienia rozpoznania BPD powinny być spełnione następujące kryteria:

- stosowanie PPV<sup>1</sup> w pierwszych 2 tygodniach życia, przez minimum 3 dni;
- kliniczne cechy zaburzeń oddychania;
- konieczność tlenoterapii dłuższej niż 28 dni po urodzeniu w celu utrzymania PaO<sub>2</sub> >50 mmHg;
- charakterystyczne zmiany radiologiczne.

Źródło: AWA OT.4351.3.2017, AWA OT.4331.14.2018

## 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 wydalaminami 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).

Dysplazja oskrzelowo-płucna:

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

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

<sup>1</sup> dodatnie ciśnienie wentylacji (positive pressure ventilation)

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

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

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

*Źródło: AWA OT.4351.3.2017, AWA OT.4331.14.2018*

## **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.

*Źródło: AWA OT.4351.3.2017, AWA OT.4331.14.2018*

## **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 OT.4331.14.2018*



### 3.3. Liczebność populacji wnioskowanej

W toku prac analitycznych podjęto działania mające na celu analizę informacji zebranych w bazach danych prowadzących przez płatnika publicznego – Narodowy Fundusz Zdrowia. Główną motywacją do podjęcia tego typu działań była weryfikacja założeń wnioskodawcy. Nie zidentyfikowano również szczegółowych opracowań dotyczących epidemiologii wyszczególnionych subpopulacji pacjentów będących przedmiotem analiz dokonanych w ramach oceny niniejszego wniosku w kontekście profilaktyki zakażeń wirusem RS. Brak również ogólnodostępnych danych dotyczących wykorzystania zasobów, rozumianych jako technologie alternatywne i inne świadczenia finansowane ze środków publicznych w analizowanym lub szerszym wskazaniu.

#### 3.3.1. Metodologia badania rzeczywistej praktyki klinicznej

Prace prowadzono wieloetapowo, punktem wyjścia była baza SWIAD<sup>2</sup>, w której NFZ gromadzi dane dotyczące zrealizowanych świadczeń, wraz z informacją o rozpoznaniu zgodnym z ICD-10. Analizy obejmowały wszystkich pacjentów, u których kiedykolwiek rozpoznano **co najmniej jeden** z powszechnie uznanych czynników ryzyka ciężkiego przebiegu infekcji RSV:

- **P07**: zaburzenia związane z krótkim czasem trwania ciąży i niską masą urodzeniową, niesklasyfikowane gdzie indziej,
- **P27.1**: dysplazja oskrzelowo-płucna rozpoczynająca się w okresie okołoporodowym
- **Q20-Q24**: wrodzone wady rozwojowe serca.

Dodatkowo oceniono również częstość zakażeń RSV w analizowanej populacji poprzez sprawozdanie wybranych kodów, zaszeregowanych zarówno jako rozpoznanie główne i współistniejące:

- **B97.4**, przez który zgodnie z klasyfikacją określa się wirusy RSV jako przyczynę chorób sklasyfikowanych w innych rozdziałach;
- **J12.1**, czyli zapalenie płuc wywołane przez wirus RS;
- **J20.5**, określony jako ostre zapalenie oskrzeli wywołane przez wirus RS;
- **J21.0**, w którym sprawozdaje się ostre zapalenie oskrzelików wywołane przez wirus RS.

Ocenę przeprowadzono w grupach poddanych immunizacji, rozumianych zgodnie z funkcjonującymi zapisami programu B.40 jako zastosowanie co najmniej 3 dawek paliwizumabu (*pacjenci spełniający kryteria kwalifikacji, którzy urodzą się w trakcie trwania sezonu zakażeń wirusem RS, otrzymują od 3 do 5 dawek paliwizumabu, jednak nie mniej niż 3 dawki*) oraz w grupach zidentyfikowanych pacjentów niepoddanych immunizacji.

Przeszukiwanie dotyczyło rozpoznań zarówno głównych jak i współistniejących niezależnie od zaszeregowania, obejmując również podkody: XXX.0 – XXX.9. Zwrócono uwagę, że obecnie możliwość identyfikacji pacjentów w pełni odpowiadających wnioskowanej populacji jest ograniczona.

Analiza dokumentów związanych z wytycznymi praktyki klinicznej, opiniami ekspertów klinicznych oraz dostępnych opcji terapeutycznych, wskazuje, że względu na brak dostępnych terapii i interwencji o udowodnionej skuteczności do zastosowania w ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych o etiologii RSV preferowane są metody zapobiegania niespecyficznego i specyficznego (paliwizumab). Wobec czego przeprowadzono szczegółową analizę danych dla programu B.40, w którym finansowany jest paliwizumab.

---

<sup>2</sup> prowadzona na podstawie art. 102 ust. 5 pkt 21 i 25 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.) baza danych w formacie szczegółowego komunikatu sprawozdawczego XML dotyczącego świadczeń ambulatoryjnych i szpitalnych, aktualna wersja stanowi załączniki do zarządzenia 128/2021/DI Prezesa NFZ, z dnia 7 lipca 2021 r.

[https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komun\\_kat-swiad/](https://www.nfz.gov.pl/dla-swadczeniodawcy/sprawozdawczosc-elektroniczna/komun_kat-swiad/)

### 3.3.2. Liczebność populacji

Populacja została określona na podstawie indywidualnych identyfikatorów pacjenta (zanonimizowana wersja numeru PESEL). Z uwagi na zakres gromadzonych danych analizowany zakres danych obejmuje okres między styczniem 2014 r., a grudniem 2021 r. Dane zostały zaprezentowane jako unikalny identyfikator pacjenta w zadanych kryteriach bazy danych, w związku z czym dane nie podlegają kumulowaniu się.

Określenie liczebności populacji przeprowadzono w kilku podejściach:

- Podejściem najmniej wiarygodnym było przedstawienie liczby wszystkich unikalnych identyfikatorów pacjenta kiedykolwiek rozpoznanego w kodach P07, P27, Q20-Q24 niezależnie od zaszeregowania (główne lub współistniejące). Wiek pacjentów z takimi rozpoznaniem ograniczono do maksymalnie 2 lat. Alternatywnie zawężono również analizę na rozpoznania główne zgodnie z rozpoznaniem wymienionymi w tytule analizowanego programu. Niska wiarygodność takiego podejścia została uzasadniona tym, że w bazach sprawozdawczych NFZ często występują pacjenci zdiagnozowani raz w ciągu całego okresu obserwacji w bazie w danym rozpoznaniu. Zostało to zidentyfikowane przez analityków Agencji w licznych, procedowanych uprzednio sprawach, gdzie podejmowano się przeprowadzenia badania rzeczywistej praktyki klinicznej w warunkach Polski. (w dalszej części w skrócie jako **Metoda I**)
- Oszacowano również na podstawie danych rzeczywistych jaka jest wielkość populacji docelowej wynikającej z hipotetycznego wprowadzenia treści projektowanego programu lekowego do refundacji powszechnej – prognozowana zmiana wielkości populacji kwalifikującej się do programu (**Metoda II**)

**Tabela 6. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem w kodach P07, P27, Q20-Q24 wraz z podkodami w podziale na lata i miesiące, wraz z określeniem dynamiki zmian oraz współczynnika chorobowości (Metoda I)**

Miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
styczeń	8 673	8 123	7 850	8 547	8 573	8 147	7 194	6 340
luty	8 289	8 070	8 513	8 627	8 115	7 855	7 134	6 666
marzec	8 603	8 983	9 171	9 844	8 951	8 182	5 170	7 565
kwiecień	8 731	8 668	9 283	8 724	8 885	7 803	4 181	7 309
maj	8 723	8 580	8 657	9 082	8 533	7 463	6 116	7 207
czerwiec	8 575	8 893	9 396	9 002	8 595	6 876	7 183	7 337
lipiec	9 165	8 935	8 520	8 758	8 760	8 006	7 724	7 387
sierpień	8 253	8 235	8 935	8 897	8 471	7 564	6 897	7 385
wrzesień	9 504	9 669	10 043	9 430	8 766	7 843	7 609	8 054
październik	10 144	10 268	10 144	10 353	10 338	9 031	7 378	8 319
listopad	9 162	9 624	10 091	9 956	9 975	8 351	7 255	7 986
grudzień	9 155	9 568	9 638	9 235	8 868	7 869	7 433	8 102
<b>suma</b>	<b>59 002</b>	<b>58 213</b>	<b>59 076</b>	<b>59 306</b>	<b>55 995</b>	<b>52 489</b>	<b>46 232</b>	<b>49 005</b>
średnia miesięczna	8 914,75	8 968,00	9 186,75	9 204,58	8 902,50	7 915,83	6 772,83	7 471,42
dynamika	-	-1,34%	+1,48%	+0,39%	-5,58%	-6,26%	-11,92%	+6,00%
wsp.epi.	153,34	151,45	153,71	154,31	145,78	136,75	120,82	129,27

*dynamika* – oznacza odsetek przyrostu rocznego populacji rozpoznawanej w roku X względem roku poprzedniego (X-1)

*wsp.epi.* – oznacza współczynnik chorobowości na 100 tys. mieszkańców, na podstawie GUS <sup>3,4</sup>

<sup>3</sup> Rocznik Demograficzny 2021, Podstawowe informacje o liczbie i strukturze ludności Polski w 2020 r. oraz dane retrospektywne opracowane na podstawie bilansów ludności.

[/roczn k-demograficzny-2021](#)

<sup>4</sup> Baza Demografia, Platforma Analityczna SWAiD - Dziedziczne Bazy Wiedzy, Główny Urząd Statystyczny, Wyniki badań bieżących, ludność stan w dniu 31.12.2021 r.

[https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl\\_lud\\_2021\\_00\\_01.zip&sys=lud](https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/Downloader.aspx?file=pl_lud_2021_00_01.zip&sys=lud)

Na przestrzeni lat 2014-2021 zidentyfikowano łącznie **365 855** pacjentów z rozpoznaniem zgodnym z co najmniej jednym, powszechnie uznanym czynnikiem ryzyka ciężkiego przebiegu infekcji RSV. Byli to świadczeniobiorcy, którzy nie ukończyli drugiego roku życia oraz byli urodzeni przedwcześnie i/lub mieli diagnozowaną i leczoną dysplazję oskrzelowo-płucną rozpoczynającą się w okresie okołoporodowym i/lub zdiagnozowano u nich wrodzoną wadę serca. Wykazano, że ogółem liczebność populacji docelowej zmieniała się na przestrzeni analizowanego okresu. W latach 2014-2017 rokrocznie średnia miesięczna liczba pacjentów zwiększała się, mimo, że dynamika wzrostu dla porównania 2015/2014 była ujemna. Następnie obserwowano dla lat 2018-2020 znaczny spadek liczebności populacji docelowej, który był widoczny zarówno w wartości średniej miesięcznej liczby pacjentów jak i wskaźniku dynamiki wzrostu, przyjmującym wartości ujemne. W roku 2021 – ostatnim w pełni sprawozdanym na czas sporządzenia niniejszego dokumentu – wykazano odwrócenie trendu spadkowego, wzrosła średniomiesięczna liczba pacjentów z jednoczesnym dodatnim wskaźnikiem dynamiki wzrostu populacji. Bazując na roku 2021 spodziewana wielkość populacji wyniosła 49 tys. pacjentów. Na podstawie danych GUS oszacowano występowalność populacji określonej jak w Metodzie I wśród całkowitej populacji kraju, współczynnik chorobowości wahał się między 121-154 / 100 000.

Dla analizowanego problemu zdrowotnego, pomimo że dotyczy wysoce specyficznej populacji pacjentów odnotowano charakterystyczną obserwację w miesięcznej liczbie pacjentów, związanej z początkiem epidemii koronawirusa SARS-CoV-2, w miesiącach marzec-kwiecień 2020, kiedy miały miejsce największe ograniczenia związane zarówno z mobilnością społeczeństwa jak i reorganizacją systemu ochrony zdrowia. Wnioski dotyczące redukcji zużycia zasobów powszechnego systemu opieki zdrowotnej w tym okresie zostały już odnotowane przez analityków Agencji w przypadku: raka piersi (AWA OT.4331.70.2019<sup>5</sup>), raka płuc (AWA OT.4231.17.2022<sup>6</sup>), czy też problemów nieonkologicznych takich jak: atopowe zapalenie skóry (AWA OT.4231.2.2022<sup>7</sup>), zapalenie błony naczyniowej oka (AWA OT.4231.23.2022<sup>8</sup>), raportowane w analizach.

Zgodnie z założeniami przedstawiono również liczbę pacjentów z rozpoznaniami głównymi określonymi jak w tytule analizowanego projektu programu lekowego tj. P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24.

**Tabela 7. Łączna liczba pacjentów z rozpoznaniem głównym w kodach określonych jak w programie wraz z podkodami w podziale na lata (Metoda I alt.)**

ICD-10	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	suma
<b>P07</b>	13 605	13 298	12 661	11 912	11 139	8 407	5 772	5 380	<b>67 721</b>
<b>P07.0</b>	210	227	217	246	198	179	131	131	<b>1 508</b>
<b>P07.1</b>	152	182	181	209	213	287	361	361	<b>1 897</b>
<b>P07.2</b>	791	867	932	995	1 009	929	872	870	<b>6 593</b>
<b>P07.3</b>	2 847	2 904	3 522	3 878	3 567	3 790	3 609	4 030	<b>27 021</b>
<b>P27.1</b>	1 877	1 859	1 686	1 805	2 211	2 064	1 268	1 132	<b>9 630</b>
<b>Q20-Q24</b>	29 294	28 987	30 330	31 065	28 599	27 135	23 803	25 897	<b>186 084</b>
<b>łącznie</b>	<b>44 701</b>	<b>44 191</b>	<b>45 429</b>	<b>46 144</b>	<b>42 971</b>	<b>39 313</b>	<b>33 314</b>	<b>35 139</b>	<b>272 389</b>

Odnotowano, że suma pacjentów spełniających kryteria określone tak jak dla alternatywnego podejścia zliczania pacjentów Metody I wynosi **272 389**, co stanowi 74,5% populacji identyfikowanej w wariantcie podstawowym. Uwagę zwraca fakt, że łączna liczebność populacji wykazuje niewielki zakres zachodzenia na siebie liczebności poszczególnych subpopulacji.

Dla roku 2021 naiwna liczba pacjentów rozumianych jako suma liczba identyfikatorów unikalnych dla danego rozpoznania wyniosła 40,7 tys. a liczba unikalnych identyfikatorów ogółem 35,1 tys. – odsetek części wspólnej liczby pacjentów wyniósł 15,79%.

<sup>5</sup> W roku kolejnym [2020] odnotowano, jedyny jak dotąd spadek wielkości populacji rozpoznawanej (...). W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów (...) [bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2019/309/AWA/Tecentrig](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2019/309/AWA/Tecentrig)

<sup>6</sup> W roku kolejnym [2020] odnotowano, znaczny spadek wielkości populacji rozpoznawanej (...)W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów, (...) [bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/028/AWA/Tecentrig](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/028/AWA/Tecentrig)

<sup>7</sup> Należy zauważyć, że największa dynamika zmian populacji została odnotowana dla roku 2020 – największy spadek wielkości populacji rozpoznawanej (...) W maju 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów (...) [bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/011/AWA/Rinvoq](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/011/AWA/Rinvoq)

<sup>8</sup> (...) największa zmiana została odnotowana dla porównania 2020/2019 r/r, gdzie wykazano 17% spadek populacji (...) W kwietniu 2020 roku odnotowano najniższą liczbę pacjentów (...) [bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia\\_mz/2022/037/AWA/Ozurdex](http://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/037/AWA/Ozurdex)



Celem przeprowadzenia szacunków zgodnych z Metodą II przyjęto założenia dotyczące prognozy inkrementu populacji potencjalnie spełniającej kryteria określone w programie. Szacując populację bazową wyłączono wszystkich pacjentów, którzy skorzystali w danym czasie z programu lekowego B.40 oraz kierowano się definicją populacji określonej przez kryteria kwalifikacji jako:

- pacjentów, którzy nie ukończyli pierwszego roku życia a ich wiek ciążowy w chwili porodu nie przekraczał 28 tygodni, rozumianych jako pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 P07.2, P07.3;

*określono roboczo jako populacja IIa*

- pacjentów, którzy nie ukończyli pierwszego roku życia oraz mają kliniczne potwierdzenie dysplazji oskrzelowo-płucnej, rozumianych jako pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 P27.1;

*określono roboczo jako populacja IIb*

- pacjentów, którzy nie ukończyli szóstego miesiąca życia a ich wiek ciążowy w chwili porodu mieścił się w zakresie 29 - 32 tygodni, rozumianych jako pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 P07.3.

*określono roboczo jako populacja IIc*

Szacunki inkrementu zostały przeprowadzone na podstawie modyfikacji definicji populacji już objętej refundacją oraz definicją nowej populacji rozumianej jako subpopulacje:

- populacja IIa pozostająca bez zmian;
- pacjentów, którzy ukończyli pierwszy rok życia a nie ukończyli drugiego roku życia oraz mają kliniczne potwierdzenie dysplazji oskrzelowo-płucnej, rozumianych jako pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 P27.1;

*określono roboczo jako populacja IIb PLUS*

- populacja IIc pozostająca bez zmian;
- pacjentów, którzy nie ukończyli drugiego roku życia oraz mają kliniczne potwierdzenie hemodynamicznie istotnej wady serca, rozumianych jako pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 Q20-4;

*określono roboczo jako populacja IIc PLUS*

- pacjentów, którzy nie ukończyli szóstego miesiąca życia a ich wiek ciążowy w chwili porodu nie przekraczał 35 tygodni, rozumianych jako pacjentów z rozpoznaniem wg ICD-10 P07.0, P07.1.

- *określono roboczo jako populacja IIe PLUS*

**Tabela 8. Podsumowanie scenariusza bazowego (Metoda II)**

subpopulacja	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	suma
IIa	9 409	9 015	8 729	8 422	8 021	7 994	7 510	<b>8 161</b>	66 760
IIb	581	633	607	665	638	601	534	<b>582</b>	4 837
IIc	4 394	4 211	4 076	3 900	3 720	3 683	3 480	<b>3 801</b>	31 048
<b>łącznie</b>	<b>9 652</b>	<b>9 297</b>	<b>8 977</b>	<b>8 732</b>	<b>8 346</b>	<b>8 274</b>	<b>7 748</b>	<b>8 423</b>	<b>68 932</b>
<b>PL B.40</b>	1 997	2 164	2 232	2 385	3 874	6 475	6 409	<b>6 095</b>	20 650
<b>wysycenie</b>	18,83%	20,74%	21,88%	23,57%	34,83%	48,23%	49,73%	<b>46,12%</b>	25,32%

Scenariusz bazowy obrazował jako część pacjentów potencjalnie spełniających kryteria włączenia dla programu B.40 do zastosowania paliwizumabu. Wykazano, że znaczna część wyróżnionych subpopulacji nakłada się, co było dość spodziewanym efektem. Oszacowano, że łącznie nie poddanych leczeniu paliwizumabem na przestrzeni lat 2014-2021 pozostało około 70 tys. pacjentów, a w analogicznym okresie paliwizumab zastosowano u 21 tys. pacjentów, stanowiących 25,32% populacji identyfikowanej (niewielka część populacji nakłada się z uwagi na okres sprawozdawczy).

Szacując populację pacjentów z wykorzystaniem Metody II wykazano, że najbardziej istotną część będą stanowić pacjenci, którzy nie ukończyli pierwszego roku życia a ich wiek ciążowy w chwili porodu nie przekraczał 28 tygodni – subpopulacja IIa. Wysycenie populacji notuje się na coraz wyższym poziomie i tak w 2020 roku niemal połowa populacji spełniającej kryteria została poddana immunizacji paliwizumabem.

Ostatni w pełni sprawozdany rok osłabił wzrastający jak dotąd rok rocznie wskaźnik wysycenia, co prawdopodobnie jest związane ze wzrostem populacji ogólnej a jednoczesnym spadkiem liczby pacjentów w programie.

Średnia wysycenia populacji z trzech ostatnich lat sprawozdawczych wyniosła **48,03% populacji docelowej**.

**Tabela 9. Podsumowanie scenariusza nowego (Metoda II)**

subpopulacja	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	suma
Ila	9 409	9 015	8 729	8 422	8 021	7 994	7 510	<b>8 161</b>	66 760
Ilb	581	633	607	665	638	601	534	<b>582</b>	4 837
Ilb PLUS	389	442	424	463	464	508	459	<b>435</b>	3 583
Ilc	4 394	4 211	4 076	3 900	3 720	3 683	3 480	<b>3 801</b>	31 048
Ild PLUS	29 295	28 987	30 330	31 067	28 599	27 136	23 804	<b>25 897</b>	186 089
Ile PLUS	3 016	3 068	3 475	3 808	3 456	3 884	3 714	<b>4 337</b>	28 515
<b>łącznie</b>	<b>40 805</b>	<b>40 255</b>	<b>41 563</b>	<b>42 317</b>	<b>39 244</b>	<b>38 029</b>	<b>34 006</b>	<b>36 782</b>	<b>269 549</b>

Wprowadzenie zmodyfikowanych kryteriów selekcji pacjentów spowodowało, że liczebność populacji docelowej zwiększyła się ponad czterokrotnie dla wszystkich analizowanych lat sprawozdawczy. Największą wagę należy przypisać do populacji pacjentów, którzy nie ukończyli drugiego roku życia oraz mają kliniczne potwierdzenie hemodynamicznie istotnej wady serca. Zastosowanie pozostałych rozszerzeń dla populacji objętej programem prawdopodobnie nie przyczyni się w istotny sposób do zmiany liczby pacjentów poddawanych immunizacji paliwizumabem ogółem.

W przypadku scenariusza nowego, podobnie jak dla bazowego wykazano, że znaczna część wyróżnionych subpopulacji nakłada się, co również było spodziewane. Oszacowano, że łącznie niepoddanych leczeniu palwizumabem na przestrzeni lat 2014-2021, spełniających rozszerzone kryteria kwalifikacji do programu B.40 pozostało około 270 tys. pacjentów.

Analizy zwracają uwagę, że w przypadku pacjentów określonych jako metoda Ild PLUS potencjalnie dochodzi do przeszacowania populacji docelowej z uwagi na fakt, że rozpoznania określone przez kody Q20-Q24 nie zawsze mogą oznaczać wadę istotną hemodynamicznie jak wskazano w programie. W związku z powyższym wnioskiem dodatkowo przeanalizowano rodzaje świadczeń i sprawozdawane produkty jednostkowe w danej grupie pacjentów. Przyjęto, że jeżeli wada serca jest istotna będzie wiązać się z interwencją chirurgiczną lub kardiologiczną, a w rodzajach produktów kontraktowych będzie to identyfikowane jako świadczenia związane z operacjami wad serca, świadczeniami z zakresu chirurgii, kardiologii dziecięcej i inne specjalistyczne. Wykazano, że zastosowanie agregacji pacjentów pod względem rodzaju sprawozdanego produktu kontraktowego sprowadza się do oszacowania zbieżnego w 80%, w związku z czym nie modyfikowano metodologii zliczania pacjentów.

**Tabela 10. Charakterystyka pacjentów w zależności od przyjętej metodologii identyfikacji**

Metoda	liczba pts.	udział kobiet	średni wiek	SD	średnia liczba świadczeń	SD	liczba zgonów	odsetek zgonów	średni czas do zgonu [dni]	SD
I	365 855	47,74%	0,39	0,49	286,37	623,10	1 805	0,49%	280,96	277,47
I alt.	272 389	48,30%	0,44	0,50	229,70	529,05	1 322	0,49%	272,35	256,98
bazowy	68 968	45,05%	0,00	0,00	254,16	396,21	386	0,56%	203,96	336,62
nowy	269 585	48,19%	0,29	0,45	306,39	573,55	1 476	0,55%	264,99	266,20
PL	20 650	46,13%	0,56	0,53	139,94	168,96	101	0,49%	538,06	489,59

PL – program lekowy właściwy do profilaktyki zakażeń wirusem RS, SD – odchylenie standardowe

Przeprowadzono zestawienie charakterystyk opisowych zidentyfikowanych populacji pacjentów. Zasadniczo nie stwierdzono znacznych rozbieżności w charakterystyce pacjentów w zależności od przyjętej metodologii. Dla każdej zidentyfikowanej subpopulacji oszacowano podobny odsetek zgonów oraz strukturę demograficzną.

- Większe różnice były związane z liczbą udzielonych świadczeń opieki zdrowotnej ogółem u pacjentów, wskaźnik obciążenia systemu pacjentem. Wykazano, że największa liczba świadczeń jest udzielana

u pacjentów, których identyfikowano z wykorzystaniem nowego scenariusza Metody II, wówczas odnotowano średnią na poziomie  $306,39 \pm 573,55$ .

- Udział płci żeńskiej został przyjęty jako wyróżnik struktury, wyższe o około 2 punkty procentowe wartości notowano w przypadku alternatywnego wariantu oszacowania dla metody I oraz tzw. nowego scenariusza Metody II. Zwraca uwagę podobna struktura pacjentów leczonych w ramach programu lekowego, z tym, że pacjenci korzystający z programu stanowili mniejsze obciążenie dla systemu, rozumiane jako niższa wartość średniej liczby świadczeń systemu opieki zdrowotnej.
- W zakresie średniego wieku pacjentów, można uznać, że populacje były zbliżone najbardziej, co bezpośrednio było związane z metodologią naliczania pacjentów tj. w żadnej subpopulacji wiek nie mógł przekroczyć drugiego roku życia. Odchylenie standardowe dla średniego wieku pacjentów w przypadku programu lekowego cechowało się najwyższą wartością, bardziej skupione wyniki były w populacjach ogólnych.
- Największy odsetek zgonów odnotowano w populacji identyfikowanej jako niepoddanej immunizacji zgodnie ze scenariuszem bazowym, najniższy oszacowano w przypadku pacjentów identyfikowanych wg założeń alternatywnych dla Metody I, jednak różnica była w tysięcznych częściach procenta. Bardzo niski odsetek zgonów nie oznaczał jednak, że pacjentów cechował długi horyzont przeżycia, odnotowano, że czas do zgonu był wartością nie przekraczającą roku, że wyjątkiem pacjentów poddanych ekspozycji na paliwizumab.

### 3.3.3. Wirusy RSV– ocena ryzyka zakażenia wśród pacjentów.

Celem analizy ryzyka zakażenia wirusem RS pacjentów identyfikowanych jak w scenariuszu bazowym Metody II oraz wśród pacjentów poddanych immunizacji paliwizumabem przeprowadzono wyszukiwanie historii sprawozdawczej indywidualnych pacjentów. Identyfikowano, czy wśród określonej grupy pacjentów sprawozdano w danym okresie kody B97.4, J12.1, J20.5 oraz J21.0, które jednoznacznie wskazują na fakt zakażenia wirusem.

Tabela 11. Sezon zakażeń RSV - dane rzeczywiste

miesiąc	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	suma końcowa	odsetek narażeń
styczeń	6	12	9	31	29	40	46	1	174	10,26%
luty	15	28	27	44	43	34	87	3	281	16,57%
marzec	24	30	30	33	45	47	51	2	261	15,39%
kwiecień	13	18	21	16	21	16	6	5	116	6,84%
maj	6		7	11	4	4	3	3	37	2,18%
czerwiec	1	1		3	1	4		2	12	0,71%
lipiec	1	1	1	4		2	2	4	15	0,88%
sierpień	1		1	2	1		1	8	14	0,83%
wrzesień	1		2	1		2	3	68	76	4,48%
październik	3			1	2	1	5	271	282	16,63%
listopad	1	2	2	10	3	6		253	277	16,33%
grudzień	4	1	8	14	18	11	3	92	151	8,90%
suma	74	92	104	160	153	157	196	684	1 609	-

W pierwszej kolejności postanowiono przeanalizować czy wirus RSV w rejestrowej chorobowości wykazuje pewną sezonowość. Jak oszacowano 95% zakażeń zidentyfikowanych w latach 2014-2021 występuje między wrześniem a kwietniem. Zauważalny jest również fakt, że w roku 2020 nie identyfikowano „jesiennie-zimowego” sezonu zakażeń RSV. Potencjalnie mogło być to spowodowane sytuacją epidemiczną na terenie Rzeczypospolitej Polskiej, trwającej od kwietnia 2020 r. do maja 2021 r. Niepokój wzbudzają dane za końcówkę ostatniego w pełni sprawozdanego roku 2021 r., w którym to w październiku i listopadzie odnotowano najwyższe w analizowanym okresie liczby zakażeń – 271 oraz 253 przypadki odpowiednio.

Ocenę ryzyka przeprowadzono z uwzględnieniem czterech populacji:

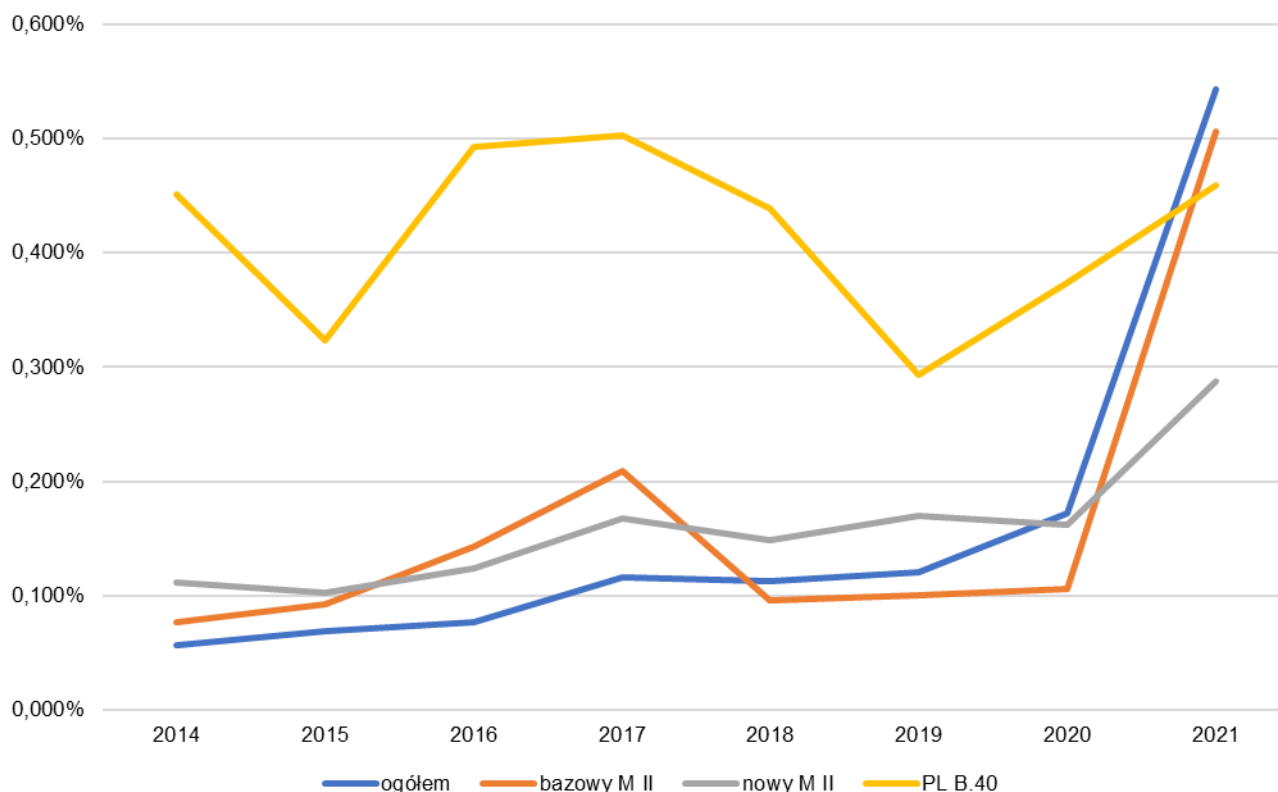
- ogólnej wg Metody I
- bazowej wg Metody II z wyłączeniem pacjentów kiedykolwiek poddanych immunizacji,
- nowej wg Metody II z wyłączeniem pacjentów kiedykolwiek poddanych immunizacji,
- populacji korzystającej z immunizacji paliwizumabem w ramach programu lekowego.

**Tabela 12. Podsumowanie ocena ryzyka zakażenia RSV w subpopulacjach**

subpopulacja	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	suma
<b>ogółem</b>	132 139	133 421	135 638	138 188	135 130	131 180	113 723	<b>125 951</b>	574 991
<b>zakażeń RSV</b>	74	92	104	160	153	157	196	<b>684</b>	1 609
<b>ryzyko</b>	0,056%	0,069%	0,077%	0,116%	0,113%	0,120%	0,172%	<b>0,543%</b>	0,280%
<b>bazowy M II</b>	9 141	8 707	8 409	8 121	7 280	7 025	6 585	<b>7 116</b>	61 881
<b>zakażeń RSV</b>	7	8	12	17	7	7	7	<b>36</b>	101
<b>ryzyko</b>	0,077%	0,092%	0,143%	0,209%	0,096%	0,100%	0,106%	<b>0,506%</b>	0,163%
<b>nowy M II</b>	39 701	39 004	40 335	40 996	37 264	35 317	31 402	<b>34 059</b>	257 483
<b>zakażeń RSV</b>	44	40	50	69	55	60	51	<b>98</b>	380
<b>ryzyko</b>	0,111%	0,103%	0,124%	0,168%	0,148%	0,170%	0,162%	<b>0,288%</b>	0,148%
<b>PL B.40</b>	1 997	2 164	2 232	2 385	3 874	6 475	6 409	<b>6 095</b>	20 650
<b>zakażeń RSV</b>	9	7	11	12	17	19	24	<b>28</b>	90
<b>ryzyko</b>	0,451%	0,323%	0,493%	0,503%	0,439%	0,293%	0,374%	<b>0,459%</b>	0,436%

Zgodnie z przyjętą przez analityków Agencji próbą oceny ryzyka zakażenia wirusem RSV w analizowanych subpopulacjach pacjentów identyfikowanych w bazach sprawozdawczo-rozliczeniowych (na podstawie danych rzeczywistych) oszacowano, że ryzyko zakażenia jest niewielkie. Średnio najwyższe ryzyko zakażeń odnotowano w populacji poddanej immunizacji paliwizumabem. Jednak zawiązując analizę na ostatni w pełni sprawozdany rok najwyższe ryzyko było dla populacji ogółem, rozumianej jako najszersze podejście w identyfikacji pacjentów z rozpoznaniem P07, P27, Q20-24 niezależnie od podkodu i zaszeregowania oraz wieku świadczeniobiorcy. W populacji ogólnej tak zdefiniowanej zidentyfikowano łącznie 575 tys. pacjentów, wśród których doszło do zakażenia wirusem RS u 0,3% pacjentów.

U pacjentów populacji bazowej w pełnym ostatnim sprawozdanym roku – 2021 – odnotowano ryzyko na poziomie 0,506%, potwierdzono 36 zakażeń RSV w populacji 7 116 pacjentów. Dla tego samego okresu, w populacji pacjentów poddanych immunizacji odnotowano ryzyko równe 0,459%, w związku z potwierdzeniem 28 przypadków w grupie 6 095 pacjentów. Jednocześnie, pomimo rosnącego wysycenia populacji docelowej nie zaobserwowano istotnych zmian w zmniejszeniu ryzyka zakażenia RSV na przestrzeni ostatnich ośmiu lat obserwacji – będących przedmiotem analiz.



**Rysunek 1. Ryzyko zakażeń RSV w zależności od przyjętej definicji ocenianej populacji pacjentów**

Dla wszystkich ocenianych populacji pacjentów zidentyfikowano, że w roku 2021 doszło do znacznego wzrostu ryzyka zakażeń RSV. Najbardziej istotne zmiany odnotowano w populacji ogólnej i populacji wyznaczonej poprzez scenariusz bazowy zgodnie z przyjętą Metodą II. Populacje te obejmowały pacjentów z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca będącą przedmiotem rozszerzenia populacji leczonej w ramach programu, ocenianej w ramach niniejszego wniosku. Wykres przedstawia również, jakim ryzykiem zakażenia charakteryzowali się pacjenci poddani immunizacji paliwizumabem, wśród których notowano najwyższe ryzyko.

Ze względu na potencjalnie wysokie ryzyko błędu zgodności populacji nie przeprowadzono formalnie porównań ryzyka (na zasadzie wyznaczenia ilorazów szans) w populacjach identyfikowanych według przyjętych dla analiz scenariuszy bazowego i nowego w odniesieniu do grupy pacjentów poddanych terapii paliwizumabem, rozumianych jako pacjentów korzystających z programu lekowego B.40. Potencjalnie, niższe ryzyko zakażeń w populacji nieimmunizowanej może mieć związek z definicją grupy najwyższego ryzyka, która była włączana do programu, przez co jeżeli nie zostałaby włączona ryzyko byłoby wyższe. Dane zaraportowano w sposób przejrzysty, wyłącznie zgodnie ze stanem faktycznym.

### 3.3.4. Refundacja u pacjentów – obciążenie budżetu

Analitycy Agencji zwracają szczególną uwagę dotyczącą wartości sprawozdawanej, ponieważ jest to cena pochodząca z przetargów szpitala, która nie może być wyższa niż cena określona przez obwieszczenie. Nie jest to jednak cena uwzględniająca zawarte RSS. Instrumenty, które są oparte np. o payback nie mają odzwierciedlenia w sprawozdawanej cenie przez NFZ. W związku z powyższym nie należy traktować wartości przetargu jako ceny uwzględniającej RSS.

**Tabela 13. Refundacja u pacjentów z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV**

Met.		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma końcowa
I	I.pts.	59 002	58 213	59 076	59 306	55 995	52 489	46 232	49 005	<b>365 855</b>
	suma*	359,93	400,10	425,11	462,23	444,92	454,08	437,45	472,32	<b>3 456,14</b>
	ref./pts.	6 100,31	6 872,96	7 196,05	7 794,06	7 945,62	8 650,91	9 462,12	9 638,23	<b>9 446,75</b>
bazowy	I.pts.	9 656	9 300	8 979	8 736	8 352	8 281	7 754	8 441	<b>68 982</b>
	suma*	119,42	119,35	116,86	121,01	113,68	111,22	97,47	106,84	<b>905,85</b>
	ref./pts.	12 367,55	12 833,55	13 014,36	13 851,95	13 611,70	13 430,71	12 570,05	12 656,90	<b>13 131,68</b>
nowy	I.pts.	40 812	40 256	41 565	42 319	39 252	38 040	34 017	36 806	<b>269 606</b>
	suma*	255,37	299,79	325,02	351,66	337,07	351,59	338,97	365,32	<b>2 624,79</b>
	ref./pts.	6 257,21	7 447,12	7 819,51	8 309,79	8 587,34	9 242,51	9 964,75	9 925,66	<b>9 735,65</b>
PL	I.pts.	1 997	2 164	2 232	2 387	3 878	6 477	6 409	6 097	<b>20 657</b>
	suma*	19,78	22,44	22,94	25,69	28,79	45,50	42,77	40,61	<b>248,53</b>
	ref./pts.	9 907,04	10 371,71	10 277,13	10 760,96	7 424,27	7 025,61	6 673,47	6 660,55	<b>12 031,25</b>
	suma II	43,01	49,49	51,47	54,40	66,29	92,16	88,50	103,21	<b>548,54</b>
	ref./pts.	21 537,55	22 871,17	23 060,18	22 791,85	17 093,81	14 228,71	13 809,21	16 927,52	<b>26 554,57</b>

*I.pts.* – liczba pacjentów dla zadanych kryteriów identyfikacji; *suma\** - oznacza łączną kwotę refundacji z tytułu świadczeń opieki zdrowotnej, wartości podane w mln zł; *suma II* – wartość łącznej kwoty refundacji z tytułu wszystkich świadczeń opieki zdrowotnej u pacjentów poddanych immunizacji paliwizumabem w ramach programu B.40, wartości podane w mln zł; *ref./pts.* – oznacza średnią wartość refundacji dla zadanych kryteriów w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta

Łączne obciążenie budżetu płatnika generowane przez populację chorych z rozpoznaniem wskazującym na pacjentów z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV, w ciągu ośmiu lat 2014-2021 generowało sumę **3,5 mld zł** całkowitej refundacji z tytułu finansowania świadczeń opieki zdrowotnej. Średnia wartość refundacji na pacjenta była zróżnicowana, najniższą odnotowano w roku 2014, najwyższą w roku 2021. Wprowadzenie alternatywnych scenariuszy do metod w zasadzie nie miało znaczącego wpływu na wyniki dotyczące wielkości udzielonej refundacji w przeliczeniu na pacjenta identyfikowanego daną metodą. Zakres średnich zawiera się między 6,7 tys. zł na finansowanie pacjentów w programie lekowym do 12,7 tys. zł na finansowanie pacjentów identyfikowanych w scenariuszu nowym Metody II. Pozytywną obserwacją jest również wynik analizy realizacji świadczeń w ramach programu lekowego. Wynika, że wzrost aktywnie leczonej populacji powoduje wzrost obciążenia budżetu płatnika, jednak średnie koszty generowane przez pojedynczego pacjenta zmniejszają się.

Celem przedstawienia dodatkowych informacji zidentyfikowano, że populacja leczona w ramach programu lekowego generuje średnie obciążenie w wysokości 17 tys. zł, kiedy poza świadczeniami związanymi z prowadzeniem pacjenta w programie zostaną doliczone wszystkie pozostałe zrealizowane i sprawozdane u danego pacjenta. Uwagę zwraca fakt, że uśrednione obciążenie pacjentów z programu lekowego jest niższe niż suma obciążenia generowanego przez średniego pacjenta ze scenariusza bazowego oraz średnie wydatki związane z zastosowaniem paliwizumabu:

- szacunek dla roku 2021:
  - 12 656,90 zł ref./pts. ze scenariusza bazowego
  - 6 660,55 zł ref./pts. z programu lekowego

19 317,45 zł, czyli wartość **o 2 389,93 zł niższa** niż wynikająca z generowanej przez populację PL.



Przeprowadzono również dodatkowe oszacowanie wydatków w zależności od stwierdzenia zakażenia RSV. W tym celu przedstawiono oszacowanie łącznego obciążenia wydatków płatnika publicznego generowanego przez pacjentów identyfikowanych odpowiednio scenariuszem bazowym, nowym, pacjent immunizowany w zestawieniu z pacjentami którzy w danych subpopulacjach przeszli zakażenie RSV określone jak w metodyce identyfikacji populacji.

**Tabela 14. Refundacja u pacjentów w zależności od wystąpienia zakażenia RSV**

Met.		2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021	Suma końcowa
bazowy bez RSV	suma*	122,13	126,28	128,27	136,88	117,15	106,35	95,71	<b>99,61</b>	932,39
	ref./pts.	13 133,85	12 730,93	12 647,53	13 460,21	12 105,24	11 605,50	11 151,43	<b>10 763,86</b>	15 093,03
bazowy RSV+	suma*	0,07	0,39	0,27	0,26	0,16	0,17	0,18	<b>0,68</b>	2,17
	ref./pts.	8 710,12	32 162,03	19 610,96	11 292,08	9 154,58	10 380,19	11 502,04	<b>15 432,88</b>	21 531,55
nowy bez RSV	suma*	263,31	315,06	347,52	382,94	364,09	363,37	351,10	<b>375,64</b>	2 763,03
	ref./pts.	6 492,59	6 760,29	6 594,50	6 751,56	6 599,58	6 664,83	7 089,22	<b>6 907,90</b>	10 747,05
nowy RSV+	suma*	1,46	1,58	1,57	2,19	2,48	3,07	2,08	<b>5,08</b>	19,52
	ref./pts.	33 254,47	27 761,57	21 175,45	19 182,78	22 922,43	24 992,75	17 653,15	<b>26 896,15</b>	51 356,84
PL bez RSV	suma*	19,61	22,32	22,54	25,25	28,23	44,88	41,79	<b>39,38</b>	244,00
	ref./pts.	9 864,91	10 349,27	10 146,36	10 630,69	7 311,21	6 949,28	6 544,61	<b>6 488,82</b>	11 863,80
PL RSV+	suma*	0,17	0,12	0,40	0,44	0,56	0,62	0,98	<b>1,23</b>	4,53
	ref./pts.	18 728,28	8 971,38	26 995,00	21 052,56	19 359,88	20 051,02	31 698,00	<b>22 352,34</b>	50 302,73

*I.pts.* – liczba pacjentów dla zadanych kryteriów identyfikacji; *suma\** - oznacza łączną kwotę refundacji z tytułu świadczeń opieki zdrowotnej, wartości podane w mln zł; *ref./pts.* – oznacza średnią wartość refundacji dla zadanych kryteriów w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta

Dla wszystkich porównań wykazano, że potwierdzenie zakażenia RSV znacząco podnosi koszty opieki nad pacjentem. Trend zaobserwowano dla wszystkich scenariuszy, w scenariuszu bazowym zakażeni pacjenci generowali średnio o 44% większe obciążenie, w przypadku scenariusza nowego był to czterokrotnie większy budżet na refundację, z kolei w przypadku pacjentów immunizowanych paliwizumabem była to ponad trzykrotnie wyższa kwota.

### 3.3.5. Opinie ekspertów klinicznych

W trakcie procesu opracowywania materiałów otrzymano opinię od trzech ekspertów klinicznych. Każdego z ankietowanych poproszono o opinię dotyczącą możliwej dodatkowej liczebności populacji wynikającej z procedowanych zmian, opracowano kilka kluczowych zagadnień.

#### 1. prof. Ewa Helwich Konsultant Krajowy w dziedzinie neonatologii, Instytut Matki i Dziecka

- pacjenci z **dysplazją oskrzelowo-płucną w wieku 1-2 r.ż.**
  - Ok.1 200 (800 pacjentów z rozpoznaniem lekkiej dysplazji, po 200 z rozpoznaniem miernie nasilonej i ciężkiej dysplazji), czyli do 2 400 w ciągu 2 lat
  - Uważam, że pacjentów z lekką dysplazją nie trzeba immunizować, natomiast pacjentów z ciężką i średnio nasiloną dysplazją należy immunizować także w drugim roku życia
- pacjenci **do 6 miesięcy życia, wiek ciążowy ≤35 tygodni oraz mała masa urodzeniowa** równa lub poniżej 1500 g
  - To nie jest duża grupa, jej liczebność oceniam na do 50 rocznie
- możliwość **immunizacji maksymalnie w dwóch następujących po sobie sezonach**, zamiast immunizacji jednorazowej
  - Jeśli immunizacji podda się jedynie populację chorych z rozpoznaną dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD) w stopniu ciężkim i średnio nasilonym, to będzie to ok. 400 pacjentów w pierwszym roku życia i także 400 w drugim roku życia. Jest to upoważnione ze względu na zmianę definicji BPD, co powoduje odrzucenie grupy

z BPD lekkiego stopnia, czyli ok. 800 pacjentów (patrz Standardy Opieki Medycznej nad Noworodkiem w Polsce, wyd. 2021 r., str. 241). Nowa definicja BPD mówi o rozpoznaniu niewydolności oddechowej w 36 tygodniu wieku postkonceptyjnego, a nie tak jak dotychczas, w 28 dniu życia.

- **rozszerzenie definicji sezonu zakażeń wirusem RS** z okresu 1 października – 30 kwietnia, na 1 września – 30 kwietnia
  - Nie sądzę, aby zachorowania wcześniejsze niż w listopadzie, były bardzo liczne. Oceniam, że wcześniejsze rozpoczęcie sezonu zachorowań na RSV miało związek z pandemią Sars-CoV-2 i wynikało z efektywnej ochrony przed infekcjami drogą wziewną kropelkową w pierwszym roku pandemii.
- 2. **dr hab. Roland Fiszer**, Konsultant Wojewódzki w dziedzinie kardiologii dziecięcej, Śląskie Centrum Chorób Serca w Zabrze
  - **pacjenci do 2 r.ż. z hemodynamicznie istotną wadą serca**
    - Wg. rejestru kardiochirurgicznego liczba dzieci operowanych z powodu wrodzonej wady serca w 1 r. życia wynosi ok. 350. Liczba dzieci operowanych z powodu wws w SCCS:
      - 2020 rok – noworodki – 22; 1-12 m-c – 90; 2 latki – 7
      - 2021 rok – noworodki – 21; 1-12 m-c – 73; 2 latki – 11
      - 2022 rok – noworodki – 17; 1-12 m-c – 79; 2 latka – 0
    - Wg. szacunkowych danych można przyjąć, że liczba hemodynamicznie istotnych wad serca w Polsce wynosi ok. 300 rocznie
    - W roku 2021 według szacunków objętych leczeniem zostało 200 dzieci z wws. Wg moich szacunków liczba dzieci objętych leczeniem w przypadku rozszerzenia kryteriów do kwalifikacji utrzyma się na poziomie 300-350 dzieci.
  - możliwość **immunizacji maksymalnie w dwóch następujących po sobie sezonach**, zamiast immunizacji jednorazowej
    - Grupa docelowa pacjentów kwalifikujących się do podania immunoprofilaktyki Synagisem pow. 1 r.ż. zostanie zredukowana z tytułu przeprowadzenia zabiegów i niespełnianiu tym samym kryteriów włączenia do leczenia w kolejnym sezonie – redukcja o 2/3 pacjentów.
  - **rozszerzenie definicji sezonu zakażeń wirusem RS** z okresu 1 października – 30 kwietnia, na 1 września – 30 kwietnia
    - Pozytywnie oceniam rozszerzenia definicji sezonu zakażeń RS. Szansa zaszczepienia się zwiększa – sezon infekcyjny uniemożliwia podanie preparatu, zatem podawanie go od września zwiększa szansę na zaszczepienie jak największą liczbą dawek w sezonie i tym samym zwiększa skuteczność terapii.
- 3. **dr Maria Miszczak Knecht**, Konsultant Krajowa w dziedzinie kardiologii dziecięcej, Instytut "Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka"
  - pacjenci **z dysplazją oskrzelowo-płucną w wieku 1-2 r.ż.**
    - z danych wynikających ze stosowania profilaktyki palwizumabem około 600 dzieci rocznie. Technologia byłaby stosowana po objęciu jej refundacją dla dzieci z ciężkim i umiarkowaną postacią tj. około 400.
  - pacjenci do 2 r.ż. z hemodynamicznie istotną wadą serca
    - Około 800 dzieci, 200-300 nowych zachorowań rocznie, Na podstawie wyliczeń z liczby operacji kardiochirurgicznych bazy KROK oraz liczby pacjentów objętych dotychczas profilaktyką paliwizumabem
  - możliwość **immunizacji maksymalnie w dwóch następujących po sobie sezonach**, zamiast immunizacji jednorazowej
    - Możliwość profilaktyki palwizumabem w następujących po sobie dwóch sezonach jest w mojej ocenie jak najbardziej zasadna. Wynika ona z ciężkości przebiegu zakażenia



w grupie wiekowej do 2 r.ż. Późniejsze zakażenia mają zdecydowanie łagodniejszy przebieg. Ten okres życia dziecka z hemodynamicznie istotną wadą wrodzoną serca jest też okresem częstych hospitalizacji. W tego faktu wynika większe narażenie na zakażenie danego dziecka jak również fakt, że dziecko może być źródłem zakażeń.

- Należy przyjąć, że wprowadzenie tej zmiany wpłynie na zwiększenie się populacji docelowej o około 60-80%. Wynika to z faktu, że po operacji naprawczej u części dzieci ustąpią objawy niewydolności krążenia. Z powodu braku rejestrów i wynikających z tego faktu braku rzetelnych danych jest to tylko szacunkowa ocena.
- **rozszerzenie definicji sezonu zakażeń wirusem RS** z okresu 1 października – 30 kwietnia, na 1 września – 30 kwietnia
  - W czasie ostatnich dwóch sezonów obserwowaliśmy istotne przesunięcie w czasie liczby zachorowań na początek sezonu. Pierwsze przypadki były już odnotowywane w sierpniu. Największa liczba zachorowań w ubiegłym sezonie przypadła na wrzesień/październik i listopad. Z tego powodu wydaje się zasadne rozpoczęcie sezonu od 1 września. W grupie pacjentów z hemodynamicznie istotną wadą wrodzoną serca liczebność populacji docelowej zwiększy się o około 5-8 dzieci. Jeszcze raz podkreślam, są to dane szacunkowe z powodu braku rejestrów.

## 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, (<https://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), ([ptw.wakc.org.pl](http://ptw.wakc.org.pl)).

Wykorzystano słowa kluczowe: respiratory syncytial virus, RSV, bronchiolitis, wirus syncytium nabłonka oddechowego, wirus RS, palivizumab, paliwizumab, Synagis. Wyszukiwanie przeprowadzono w dniu 18.11.2022 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. Przedstawiono najważniejsze informacje zawarte w odnalezionych wytycznych opublikowanych w przeciągu ostatnich sześciu lat (po 2016 roku). Wykluczono dokumenty sporządzone w języku innym niż polski lub angielski. Odnaleziono również przegląd systematyczny wytycznych klinicznych w profilaktyce zakażeń wirusem RSV (Reeves 2022), z uwagi na wysoką klasę dowodową wyników z przeglądu systematycznego wytycznych praktyki klinicznej zdecydowano o włączeniu tego źródła do analizy.

Wszystkie wytyczne zalecały lub rozważały stosowanie paliwizumabu u niemowląt z BPD.

W odnalezionych wytycznych jako jedyną dostępną formę profilaktyki zakażeń wirusem RS u dzieci wskazano stosowanie iniekcji paliwizumabem.

U niemowląt urodzonych przedwcześnie największym obszarem rozbieżności między wytycznymi były zalecenia dotyczące profilaktyki paliwizumabem w zależności od wieku ciążowego. Aktualny wniosek dotyczy między innymi rozszerzenia populacji o pacjentów przed ukończeniem 6. m. życia, przy jednoczesnym spełnieniu warunków dla wieku ciążowego nie przekraczającego 35 tyg. oraz niskiej masy urodzeniowej określonej jako równa lub poniżej 1500 g. Z opublikowanego przeglądu wynika, że w 10 na 20 wytycznych nie zalecano ani nie rozważano stosowania paliwizumabu u niemowląt urodzonych w wieku od 32 do <35 tyg. Przez co można rozumieć, że nie jest to grupa szczególnego ryzyka.

Wytyczne: PTN 2017 i PGE 2016 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 siniczną postacią choroby, niemowląt ze złożonymi CHD (ang. Complex Congenital Heart Disease, CCHD) i u dzieci po przeszczepie serca.

Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 15. Przegląd interwencji wg wytycznych praktyki klinicznej**

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<p><b>NPA 2018* (USA)</b> *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 siniczną 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; przetwiałym 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 jakąkolwiek inną formę obejścia sercowego powinny otrzymać comiesięczną profilaktykę. Jeśli dziecko przyjmuje paliwizumab podczas aktywnego sezonu RSV, dodatkową dawkę profilaktyki należy rozważyć, gdy tylko 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>
<p><b>MGE 2017 (Świat)</b></p>	<p>Opracowanie stanowi zalecenia międzynarodowej grupy ekspertów z dziedziny kardiologii dziecięcej.</p> <p>Eksperci 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 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 siniczną 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</li> </ul>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
	<p>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];</p> <ul style="list-style-type: none"> <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 kanałopatiami 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 18.11.2022 r.]</p>
PTN 2017 (Polska)	<p>Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego dotyczą standardów opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce.</p> <p>Dotychczas nie opracowano skutecznej szczepionki przeciwko RSV (ang. respiratory syncytial virus).</p> <p>Jedyną możliwością zapobiegania zakażeniom tym wirusem jest immunoprofilaktyka prowadzona w oparciu o paliwizumab, którego skuteczność oceniono w wielu badaniach. (...)</p> <p>Profilaktyka jest prowadzona w sezonie zwiększonego ryzyka zachorowań – <u>w Polsce od października do kwietnia</u>. Preparat jest podawany domięśniowo 15 mg/kg m.c. raz w miesiącu; dla zabezpieczenia przed zachorowaniem zalecanych jest 5 dawek leku w miesięcznych odstępach.</p> <p>Skuteczność takiej strategii wykazano w randomizowanych, wielośrodkowych badaniach klinicznych: Impact Trial i Cardiac Synagis Study. (...)</p> <p><u>Obraz kliniczny zakażeń o etiologii RSV</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• Zwiększone ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia, wymagającego hospitalizacji i wentylacji mechanicznej, istnieje u: <ul style="list-style-type: none"> <li>○ dzieci urodzonych przedwcześnie,</li> <li>○ dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną (ang. bronchopulmonary dysplasia, BPD)</li> <li>○ dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.</li> </ul> </li> <li>• U pacjentów z wrodzoną wadą serca zakażenia dolnych dróg oddechowych zwielokrotniają zachorowalność i śmiertelność.</li> <li>• Wykazano, że zakażenie RSV może być przyczyną opóźnienia operacji kardiochirurgicznej u 35% dzieci, a każde odroczenie operacji zwiększa ryzyko poważnych powikłań, w tym nadciśnienia płucnego.</li> <li>• Ze względu na brak możliwości skutecznego leczenia zapalenia oskrzelików preferowane są metody zapobiegania niespecyficznego i specyficznego (paliwizumab).</li> </ul> <p><u>Immunizację przeprowadza się jednorazowo i należy rozpocząć ją przed ukończeniem przez dziecko 1 r.ż.</u></p> <p>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.</p> <p>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>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.</p> <p>Dlatego też istnieje konieczność stopniowego rozszerzania populacji kwalifikowanej do sezonowej profilaktyki zachorowań na RSV, przede wszystkim o dzieci urodzone między 29. a 32. t.c., <u>jak również dzieci z hemodynamicznymi istotnymi wadami serca.</u></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>PGE 2016</b> <b>NPOA</b> <b>(Polska)</b>	<p>Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego.</p> <p>Ostre zapalenie oskrzeli u dzieci i dorosłych oraz oskrzelików 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>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.</p>
<b>CPS 2015</b> <b>(Kanada)</b> (potwierdzone w 2018 r.)	<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>
<b>AAP 2014</b> <b>(USA)</b> (reewaluacja w 2017 r.)	<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 koarkcja aorty, przetrwały przewod 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>

Organizacja, rok (kraj/region)	Rekomendowane interwencje
<b>Poniżej przedstawiono dodatkowo opracowania dotyczące profilaktyki RSV</b>	
<b>Reeves 2022</b> <b>przegląd</b> <b>wytycznych</b>	<p><b>Wcześnieactwo</b></p> <p>Zalecenia dotyczące profilaktyki RSV paliwizumabem u niemowląt raportowano w ramach 20 analizowanych dokumentów wytycznych. Największym obszarem rozbieżności między wytycznymi były zalecenia dotyczące profilaktyki paliwizumabem u niemowląt urodzonych przedwcześnie, zalecenia znacznie różniły się w zależności od wieku ciążowego.</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• W przypadku skrajnych wcześniaków (urodzonych w wieku ciążowym <u>&lt;29 tygodni</u> [wGA] lub &lt;26 wGA w Szwecji) w 15 z 20 wytycznych zalecano lub rozważano stosowanie paliwizumabu w sezonie RSV. Kolejne 4 wytyczne zalecały lub rozważały stosowanie paliwizumabu u skrajnych wcześniaków tylko wtedy, gdy występował dodatkowy czynnik ryzyka, za który uważa się dysplazję oskrzelowo-płucną, wrodzoną wadę serca oraz ciężki złożony niedobór odporności. Szwajcaria nie zalecała ani nie rozważała profilaktyki paliwizumabem w tej grupie wcześniaków.</li> <li>• W przypadku wcześniaków urodzonych w wieku <u>od 29 do &lt;32</u> WGA 11 z 20 wytycznych zalecało lub rozważało stosowanie paliwizumabu w sezonie RSV tylko wtedy, gdy występował dodatkowy czynnik ryzyka. Siedem wytycznych zalecało lub rozważało stosowanie paliwizumabu u tych wcześniaków, niezależnie od obecności dodatkowego czynnika ryzyka. Tylko wytyczne dla Szwecji i Szwajcarii nie zalecały ani nie rozważały profilaktyki paliwizumabem u tych wcześniaków.</li> <li>• Dziesięć wytycznych zaleca stosowanie paliwizumabu u dzieci urodzonych w wieku <u>od 32 do &lt;35</u> wGA, jeśli występuje dodatkowy czynnik ryzyka. W pozostałych 10 wytycznych nie zalecano ani nie rozważano stosowania paliwizumabu u niemowląt urodzonych w wieku od 32 do &lt;35 WGA.</li> </ul> <p><b>Dysplazja oskrzelowo-płucna BDP</b></p> <p>Wszystkie wytyczne zalecały lub rozważały stosowanie paliwizumabu u niemowląt z BPD. Czternaście krajów zalecało lub rozważało stosowanie paliwizumabu u niemowląt z BPD <u>do 24 miesiąca życia</u>, ale 5 zalecało lub rozważało jego stosowanie tylko u niemowląt do 12 miesiąca życia. Wytyczne brytyjskie jako jedyne zalecały przesunięcie progu wieku do 9 miesięcy na początku sezonu RSV, w zależności od wieku ciążowego w chwili urodzenia.</p> <p><b>Wrodzona wada serca CHD</b></p> <p>Wszystkie wytyczne z wyjątkiem tych dla Czech, Polski i Szwajcarii zalecały lub rozważały stosowanie paliwizumabu u dzieci z CHD. Większość z tych wytycznych zawierała również kliniczne definicje istotnej hemodynamicznie CHD. Zalecany wiek, w którym dzieci z CHD powinny otrzymywać paliwizumab, różnił się w zależności od wytycznych:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• &lt;24 miesięcy w 11 krajach,</li> <li>• &lt;12 miesięcy w 5 krajach.</li> </ul> <p>Ponownie, brytyjskie wytyczne zalecają stosowanie paliwizumabu tylko u niemowląt z CHD między 0 a 6 miesiącem życia na początku sezonu RSV, w zależności od wieku ciążowego w chwili urodzenia (poniżej 32 wGA).</p> <p><b>Inne stany wysokiego ryzyka</b></p> <p>Dwanaście krajów uznało niemowlęta i małe dzieci z ciężkim, złożonym niedoborem odporności SCID za grupę wysokiego ryzyka. Wytyczne dla Norwegii, Malty i Wielkiej Brytanii zalecają profilaktykę paliwizumabem u długotrwale wentylowanych dzieci w wieku &lt;12 miesięcy lub w wieku &lt;24 miesięcy, jeśli mają dodatkowe choroby współistniejące. Ponadto wytyczne w Czechach zalecały, aby noworodki hospitalizowane z grupy ryzyka szpitalnego zakażenia RSV otrzymywały 1 dawkę paliwizumabu.</p>
<b>Tulloh 2017</b>	<p>Profilaktyka paliwizumabem może być zastosowana u dzieci w 1 r. ż., operowanych chirurgicznie z powodu HS-CHD ze szczątkowymi defektami lub indywidualnie na podstawie historii pacjenta.</p> <p>Należy rozważyć podanie dawki paliwizumabu natychmiast po operacjach obejmujących pomostowanie sercowo-płucne ze względu na zaobserwowane zmniejszenie stężenia paliwizumabu w surowicy do poziomu niechroniącego.</p> <p>Immunoprofilaktykę przeciw poważnym chorobom związanym z zakażeniem RSV należy rozważyć u:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci w wieku od 1-2 lat do 6 miesięcy po operacji</li> </ul> <p>dzieci &lt;2 r.ż. z nieoperowalną hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (HS-CHD), które wymagają leczenia zastoinowej niewydolności serca.</p>

**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; **PTN** – Polskie Towarzystwo Neonatologiczne; **r. ż.** – rok życia



### 3.4.2. Opinie ekspertów klinicznych

Otrzymano trzy odpowiedzi od ekspertów klinicznych, które przedstawiono w tabeli poniżej.

Tabela 16. Przegląd interwencji według opinii ekspertów klinicznych

Ekspert	prof. Ewa Helwich	dr hab. Roland Fiszer	dr Maria Miszczak-Knecht
<b>Efekty związane z przebiegiem lub nasileniem choroby, uznawane za istotne klinicznie punkty końcowe</b>	Brak ciężkich zachorowań na RSV, czego wynikiem jest spadek liczby hospitalizacji z powodu infekcji układu oddechowego i mniejsza liczba przypadków wymagających intensywnej terapii i wentylacji mechanicznej.	-	Zgon w przebiegu zakażenia wirusem RSV
<b>Jakie są problemy związane ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji leczenia?</b>	Wymagana jest bardzo ścisła kwalifikacja do programu profilaktyki RSV Synagisem, bez możliwości włączenia innych pacjentów, których stan może wymagać sezonowej ochrony przed zakażeniem RSV.	Brak jest leczenia przyczynowego jedyną możliwością zapobiegania ciężkim zakażeniom jest immunoprofilaktyka paliwizumabem	Brak innych opcji profilaktyki zakażenia wirusem RSV
<b>Jakie rozwiązania związane z systemem ochrony zdrowia mogłyby poprawić sytuację pacjentów w omawianym wskazaniu?</b>	Wprowadzenie skutecznych szczepień przeciwko RSV (np. w trakcie ciąży) mogłoby skutecznie ochronić populację niemowląt. Wg. prognoz WHO nie powinniśmy oczekiwać skutecznej szczepionki wcześniej, niż za 5-10 lat.	Rozszerzenie wskazań do profilaktyki wg. wnioskowych kryteriów oraz dostępność ośrodków akredytowanych do jego podawania. Rozważenie kontynuacji podawanie szczepień (po kwalifikacji w ośrodkach kardiologii dziecięcej) w macierzystych ośrodkach pediatrycznych/pediatryczno-kardiologicznych. Spowoduje to uwolnienie miejsc w ośrodkach kardiologicznych oraz duże ułatwienie logistyczne dla Rodziców i dzieci (szczepienie w ośrodkach w pobliżu miejsca zamieszkania).	Stosowanie profilaktyki paliwizumabem w grupach ryzyka
<b>Proszę wskazać, jakie potencjalne problemy dostrzegają Państwo w związku ze stosowaniem ocenianej technologii</b>	Immunizacja pięcioma dawkami paliwizumabu w okresie sezonu zwiększonego ryzyka zachorowań (od października do kwietnia) jest to dodatkowym obciążeniem specjalistycznej opieki zdrowotnej	Nadmierne obciążenie ośrodków kwalifikujących	Potencjalnym problemem dla grupy pacjentów z wadą wrodzoną serca może być proces dystrybucji. Ważne jest, aby kolejne dawki u danego pacjenta mogły być podawane w zależności od okoliczności wynikających z aktualnej sytuacji. W mojej ocenie ścieżka indywidualnego pacjenta powinna wyglądać następująco: kwalifikacja w ośrodku kardiologicznym w miejscu zamieszkania lub referencyjnym. Kontynuacja możliwa zarówno w ośrodku regionalnym jak i w referencyjnym (czyli w tym, w którym pacjent jest operowany) w zależności gdzie aktualnie pacjent przebywa. Celem takiego modelu organizacyjnego jest uniknięcie nadmiernego przeciążenia ośrodków o najwyższej referencyjności tak, aby zachować miejsca hospitalizacyjne dla pacjentów tego wymagających. Jednocześnie jest to również wygodne dla pacjenta, ponieważ w sytuacji, kiedy będzie przypadał termin podania kolejnej dawki, a pacjent będzie przebywał w ośrodku referencyjnym (np. hospitalizacja związana z operacją) nie będzie konieczne wypisywanie i transport do ośrodka

Ekspert	prof. Ewa Helwich	dr hab. Roland Fiszer	dr Maria Miszczak-Knecht
<p><b>Jakie widzą Państwo możliwości nadużyć/niewłaściwego zastosowania związane z objęciem refundacją ocenianej technologii?</b></p>	<p>Kwalifikacja do immunizacji Synagisem jest bardzo dokładnie zdefiniowana i nadzorowana przez program SMPT, a więc nie widzę możliwości nadużyć.</p>	<p>Nie stwierdzam</p>	<p>Problem może być związany z określeniem zaawansowania niewydolności krążenia. Moim zdaniem należałoby przyjąć kryteria bardziej sprecyzowane tzn. precyzyjniej określające stan pacjenta z niewydolnością krążenia:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>-kliniczne cechy niewydolności krążenia takie jak powiększenie wątroby i/lub tachypnoe i/lub zaburzenia perfuzji obwodowej i/lub konieczność stosowania diuretyków, SAT&lt;90% przy stosowanym leczeniu</li> <li>-nadciśnienie płucne wymagające stosowania leczenia farmakologicznego</li> </ul>
<p><b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które mogą bardziej skorzystać ze stosowania ocenianej technologii?</b></p>	<p>Noworodki z rozpoznaną w wyn ku badań przesiewowych po urodzeniu mukowiscydozą i SMA mogą także skorzystać z profilaktyki RSV.</p>	<p>Wg. moich opinii największą zyskowność z profilaktyki zakażenia RS stanowi grupa pacjentów do 1 r.z. z jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego.</p> <p>Zakażenie RSV może być przyczyną opóźnienia operacji kardiochirurgicznej u dzieci, a przeprowadzenie operacji w trakcie zakażenia zwiększa ryzyko poważnych powikłań, w tym nadciśnienia płucnego.</p>	<p>Dzieci z współistniejącymi patologiami układu nerwowo-mięśniowego (osłabienie siły mięśniowej) lub oddechowego np. dysplazja oskrzelowo płucna.</p>
<p><b>Czy istnieją grupy pacjentów o specyficznej charakterystyce (tj. subpopulacje), które nie skorzystają ze stosowania ocenianej technologii?</b></p>	<p>Nie</p>	<p>Nie stwierdzam</p>	<p>Ci pacjenci u których nie dojdzie do zakażenia, czego oczywiście nie można przewidzieć</p>

### 3.5. Refundowane technologie medyczne

Zgodnie z obwieszczeniem Ministra Zdrowia z dnia 20 października 2022 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 listopada 2022 r. (Dz. Urz. Min. Zdrow. 2022 poz. 111), we wnioskowanym wskazaniu brak jest technologii alternatywnych, które byłyby refundowane.

### 3.6. Technologie alternatywne wskazane przez Wnioskodawcę

Tabela 17. Zestawienie komparatorów wybranych przez Wnioskodawcę i ocena ich wyboru

Komparator	Uzasadnienie Wnioskodawcy	Ocena wyboru wg analityków Agencji
brak profilaktyki połączony z postępowaniem objawowym	<p>Ze względu na brak skutecznych metod leczenia przyczynowego infekcji wirusem RS jedyną opcją postępowanie jest profilaktyka, a jedynym dostępnym obecnie na rynku preparatem zapobiegającym zarażeniu wirusem RS jest paliwizumab - humanizowane przeciwciało monoklonalne.</p> <p>Zarówno polskie jak i zagraniczne wytyczne praktyki klinicznej rekomendują stosowanie paliwizumabu u dzieci z grup wysokiego ryzyka, do których zalicza się dzieci urodzone przedwcześnie, dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD) czy dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (HS-CHD).</p> <p>Zgodnie z danymi z EMA Synagis był skuteczniejszy niż placebo w zmniejszaniu liczby hospitalizacji związanych z RSV: 5% dzieci, które otrzymały Synagis, zostało przyjętych do szpitala z powodu zakażenia RSV w trakcie badania, w porównaniu z 11% dzieci, które otrzymały placebo. Stanowiło to redukcję o 55%. U dzieci urodzonych z chorobami serca redukcja wyniosła 45%."</p>	Wybór komparatora uznano za zasadny



## 4. Ocena analizy klinicznej

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej, przedstawione wyniki są zgodne z 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 jest porównanie efektywności klinicznej terapii produktem leczniczym Synagis (paliwizumab) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus*, RSV), z brakiem profilaktyki połączonej z postępowaniem objawowym, w populacji pacjentów spełniających kryteria do proponowanego programu lekowego B.40 „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P 07.2, P 07.3, P 27.1, P07.0, P 07.1, Q20-Q24)”:

- dzieci poniżej 2. roku życia (pomiędzy 1 a 2 rokiem życia) wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej;
- dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (z jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego lub umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym lub sinicznymi wadami serca, z przezskórnym utlenowaniem krwi tętniczej utrzymującym się <90%);
- dzieci urodzone w wieku ciążowym do 35 tyg. z masą urodzeniową ≤1500 g, do 6 miesiąca życia.

Tabela 18. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	<ul style="list-style-type: none"> <li>- dzieci poniżej 2. roku życia (pomiędzy 1 a 2 rokiem życia) wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej;</li> <li>- dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (z jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego lub umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym lub sinicznymi wadami serca, z przezskórnym utlenowaniem krwi tętniczej utrzymującym się &lt;90%);</li> <li>- dzieci urodzone w wieku ciążowym do 35 tyg. z masą urodzeniową ≤1500 g, do 6 miesiąca życia.</li> </ul> <p>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.</p>	-	Populacja zgodna z uzgodnionym programem lekowym (UPL).
Interwencja	Paliwizumab dawkowany zgodnie z ChPL Synagis oraz ocenianym programem lekowym.	-	Definicja zgodna z ocenianym programem lekowym oraz ChPL Synagis.
Komparatory	Brak profilaktyki (co odpowiada grupie placebo w badaniach RCT, tj. brak profilaktyki połączonej z postępowaniem objawowym)	-	Wybór zasadny.

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
<b>Punkty końcowe</b>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV;</li> <li>• Częstość hospitalizacji z innego powodu niż zakażenie wirusem RS;</li> <li>• Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV;</li> <li>• Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen;</li> <li>• Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii (ICU);</li> <li>• Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii;</li> <li>• Częstość występowania wentylacji mechanicznej;</li> <li>• Całkowita liczba dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej;</li> <li>• Częstość infekcji dolnych dróg oddechowych spowodowana zakażeniem wirusem RS;</li> <li>• Częstość infekcji dolnych dróg oddechowych niespowodowanych zakażeniem wirusem RS;</li> <li>• Inne parametry oceny skuteczności związane z zakażeniem RSV;</li> <li>• Profil bezpieczeństwa</li> </ul>	<p>Punkty końcowe inne niż predefiniowane, np. z zakresu farmakodynamiki, farmakokinetyki, ekonomiki, oceniające biodostępność lub biochemię leku.</p>	<p>Wybrane punkty końcowe są zgodne z głównymi celami leczenia określonymi w aktualnych polskich i zagranicznych wytycznych klinicznych.</p>
<b>Typ badań</b>	<p>Do analizy głównej włączano:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• RCT</li> <li>• przeglądy systematyczne.</li> </ul> <p>W ramach analiz dodatkowych (analiza efektywności praktycznej, dodatkowa ocena profilu bezpieczeństwa) uwzględniono prospektywne i retrospektywne badania obserwacyjne.</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Badania nierandomizowane, obserwacyjne,</li> <li>• Badania wtórne niestanowiące przeglądów systematycznych,</li> <li>• Opisy przypadków,</li> <li>• Listy, komentarze</li> </ul>	<p>Brak uwag.</p>
<b>Inne kryteria</b>	<p>Badania opublikowane w wersji pełnotekstowej, w języku polskim lub angielskim (w uzasadnionych przypadkach także w innym).</p> <p>W przypadku dostępu do pełnego tekstu, abstrakty opublikowane przed datą publikacji głównej (pełnego tekstu) zostaną wykluczone z analizy, a doniesienie konferencyjne zawierające dodatkowe wyniki upublicznione po dacie publikacji głównej zostaną uwzględnione w ramach niniejszej analizy; W analizach dodatkowych nie uwzględniano doniesień dostępnych jedynie w postaci abstraktów/posterów konferencyjnych</p>	<p>-</p>	<p>Brak uwag.</p>

#### 4.1.2. Ocena strategii wyszukiwania

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

- MEDLINE (via PubMed),
- EMBASE (via Ovid),
- Cochrane Library – Cochrane Central Register of Controlled Trials & Cochrane Database of Systematic Reviews (via Ovid).
- rejestry badań klinicznych:
  - <http://www.clinicaltrials.gov>;
  - <http://www.clinicaltrialsregister.eu>.

Jako datę wyszukiwania podano 11.02.2022 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 8.11.2022 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

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 pierwotne badania z randomizacją, spełniające predefiniowane kryteria włączenia PICOS:

- Populacja pacjentów poniżej 2. roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej:
  - 1 RCT – Impact-RSV (Impact-RSV 1998, Notario 2014): wieloośrodkowe (139 ośrodków w USA, Kanadzie i Wlk. Brytanii), randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, kontrolowane placebo (paliwizumab (5 dawek) N=1002; placebo N=500);
- Populacja pacjentów poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca:
  - 1 RCT – Feltes 2003 : wieloośrodkowe (76 ośrodków w: USA, Kanadzie, Szwecji, Niemczech, Polsce, Francji i Wlk. Brytanii), randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, kontrolowane placebo (paliwizumab (5 dawek) N=639; placebo N=648);
- Populacja pacjentów w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g:
  - 2 RCT – Impact-RSV (Impact-RSV 1998, Notario 2014); Tavsu 2014: jednoośrodkowe badanie z randomizacją i grupą kontrolną (paliwizumab N=39, kontrola - brak profilaktyki N=41).

Należy zaznaczyć, iż produkt leczniczy Synagis był kilkakrotnie oceniany w Agencji (szczegóły patrz rozdz. 3.1.1.3. „Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii”), a wyniki badań RCT oceniających efektywność kliniczną są tożsame dla jego wcześniejszych ocen.

Dodatkowo zidentyfikowano 14 badań z zakresu efektywności praktycznej profilaktyki z udziałem paliwizumabu (Li 2017, Medrano López 2010, Simon 2018, Lin 2019, Rutkowska 2011, Pedraz 2003, Faldella 2010, Lacaze-Masmonteil 2004, Mitchell 2021, Mohammed Hassan 2021, Parnes 2003, Pineros 2021, Torchin 2021, Elhalik 2019) oraz próby niekwalifikujące się do analizy głównej, a zawierające uzupełniające dane z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa – 2 prace (Feltes 2011, Makari 2014).

## 4.1.3.1. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu Wnioskodawcy

Tabela 19. Skrócowa charakterystyka wybranych badań włączonych do przeglądu systematycznego Wnioskodawcy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Impact-RSV</b> (analiza post hoc – badanie Notario 2014) <u>Źródło finansowania:</u> AbbVie 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: 139 ośrodki (w tym 119 w Stanach Zjednoczonych, 9 w Kanadzie i 11 w Wielkiej Brytanii).</li> <li>Opis metody randomizacji: Tak (randomizacja centralna za pomocą systemu IVRS, 2:1);</li> <li>Zaślepienie: Tak, zaślepienie podwójne;</li> <li>Analiza: ITT</li> <li>Hipoteza badawcza: <i>brak danych</i></li> <li>Okres obserwacji: 150 dni (30 dni po ostatniej zaplanowanej iniekcji).</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>Analiza post hoc dla podgrupy pacjentów bez dysplazji oskrzelowo-płucnej.</p>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>niemowlęta urodzone przedwcześnie w <math>\leq 35</math> tygodniu wieku ciążowego, które w momencie włączenia do badania, miały <math>\leq 6</math> miesięcy (kryteria włączenia do analizy post hoc);</li> <li>dzieci w wieku <math>\leq 24</math> miesięcy, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy rozpoznano klinicznie dysplazję oskrzelowo-płucną (ang. bronchopulmonary dysplasia - BPD), wymagającą ciągłego leczenia (tj. suplementacji tlenem, steroidami, lekami rozszerzającymi oskrzela lub diuretykami);</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Hospitalizacja w momencie przyjęcia do badania, która miała trwać dłużej niż 30 dni;</li> <li>Dzieci poddane wentylacji mechanicznej w momencie przyjęcia do badania;</li> <li>Oczekiwana długość życia wynosząca <math>&lt; 6</math> miesięcy;</li> <li>Aktywna lub niedawna infekcja RSV;</li> <li>Zaburzenia czynności wątroby lub nerek, epilepsja, niedobór odporności, alergia na IgG;</li> <li>Otrzymanie immunoglobuliny RSV w ciągu ostatnich 3 miesięcy lub wcześniejsze otrzymanie paliwizumabu lub innych przeciwciał monoklonalnych, szczepionek przeciwko oddechowemu wirusowi syncytialnemu;</li> <li>Dzieci z wrodzoną wadą serca, z wyjątkiem dzieci z przetrwałym przewodem tętniczym lub ubytkiem w przegrodzie, który był niepowikłany i nieistotny hemodynamicznie.</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p><b>Grupa PLV: 1002</b> <b>Grupa PLC: 500</b></p>	<p><u>Pierwszorzędowy:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>hospitalizacje z powodu zakażenia 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> </ul> <p>Analiza Post hoc (pacjenci bez dysplazji oskrzelowo-płucnej):</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV według ciążowych grup wiekowych u wcześniaków bez dysplazji oskrzelowo-płucnej;</li> <li>Względne zmniejszenie ryzyka hospitalizacji według ciążowych grup wiekowych u wcześniaków bez dysplazji oskrzelowo-płucnej.</li> </ul>

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
<p><b>Feltes 2003</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  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>brak danych</i></li> <li>• Okres obserwacji: 150 dni (30 dni po ostatniej zaplanowanej iniekcji).</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>• stosowanie paliwizumabu lub innego przeciwciała,</li> <li>• przyjmowanie substancji będących w trakcie badań klinicznych w ciągu ostatnich 3 mies.,</li> <li>• uczestnictwo w badaniu dotyczącym innego leku</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 komplikacji, przetrwały przewod tętniczy.</li> <li>• <u>Liczba pacjentów</u></li> </ul> <p style="text-align: right;"><b>Grupa PLV: 639</b> <b>Grupa PLC: 648</b></p>	<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
<p><b>Tavsu 2014</b>  <u>Źródło finansowania:</u>  <b>Brak danych</b></p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>Rodzaj badania: randomizowane, kontrolowane brakiem interwencji;</li> <li>Jednośrodkowe (Zeynep Kamil Maternity and Children's Research and Training Hospital)</li> <li>Opis metody randomizacji: Tak (brak opisu randomizacji);</li> <li>Zaślepienie: Tak, zaślepieni jedynie badacze;</li> <li>Analiza: ITT</li> <li>Hipoteza badawcza: <i>superiority</i></li> <li>Okres obserwacji: od października 2009 roku do marca 2011 roku (brak precyzyjnych danych)</li> <li>Grupa paliwizumabu (PLV): domięśniowo, 5 dawek (15 mg/kg), miesięcznie, między październikiem a marcem (1 sezon). Profilaktykę podawano przez dwa sezony.</li> <li>Grupa kontrolna – brak profilaktyki.</li> </ul>	<p><u>Kryteria włączenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Niemowlęta bez przewlekłej choroby płuc;</li> <li>Niemowlęta urodzone w 28. tygodniu wieku ciążowego w wieku &lt;12 miesięcy, na początku sezonu RSV;</li> <li>Niemowlęta urodzone w 29.-32. tygodniu wieku ciążowego w wieku &lt;6 miesięcy, na początku sezonu RSV;</li> </ul> <p><u>Kryteria wykluczenia:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>przewlekła choroba płuc;</li> <li>wrodzona wada serca;</li> <li>inne poważne schorzenia (tj. krwotok dokomorowy, retinopatia, problemy ze słuchem itp.)</li> </ul> <p><u>Liczba pacjentów</u></p> <p><b>Grupa PLV: 39</b>  <b>Grupa PLC: 42</b></p>	<p><u>Wybrane punkty końcowe (brak informacji o pierwszorzędnym punkcie końcowym):</u></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>Częstość infekcji dolnych dróg oddechowych spowodowana zakażeniem wirusem RS;</li> <li>Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS;</li> <li>Częstość hospitalizacji z innego powodu niż zakażenie wirusem RS;</li> <li>Monitorowanie rozwoju dziecka za pomocą Guide for Monitoring Child Development (GMCD)</li> <li>Bezpieczeństwo (zgony).</li> </ul>

Szczegółowy opis wskazanych w tabeli badań oraz badań niższej wiarygodności znajduje się w rozdziale 12.3. „Charakterystyka badań włączonych do przeglądu” 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 zgodnej z „The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”.

**Tabela 20. Ocena ryzyka błędu systematycznego RCT przy użyciu narzędzia Cochrane Collaboration**

Badania		Impact-RSV 1998	Feltes 2003	Tavsu 2014
Domena	Źródło błędu	Ryzyko błędu		
Selection bias	Błędna metoda wygenerowania kodu randomizacji ( <i>allocation sequence</i> )	Niskie	Niskie	Średnie
	Błędna metoda ukrycia reguły alokacji do grup ( <i>allocation concealment</i> )	Niskie	Niskie	Średnie
Performance bias	Błąd wynikający z wiedzy uczestników badania oraz personelu na temat przydzielonych interwencji	Niskie	Niskie	Średnie
Detection bias	Błąd wynikający z wiedzy osób oceniających punkty końcowe badania na temat interwencji stosowanych przez poszczególnych uczestników	Niskie	Niskie	Niskie
Attrition bias	Błąd związany z nieprzypadkową utratą pacjentów z badania (brak raportowania informacji o utracie/wykluczeniu pacjentów z badania oraz ich przyczynie lub istotne różnice w liczbie utraconych pacjentów w poszczególnych grupach)	Niskie	Niskie	Niskie
Reporting bias	Błąd wynikający z wybiórczego raportowania wyników badania (w tym z nie uwzględnienia wyników dla wszystkich założonych w protokole punktów końcowych lub przedstawienia dodatkowych punktów, nieplanowanych wcześniej)	Niskie	Niskie	Niskie
Other bias	Błąd wynikający z innych przyczyn, niewymienionych wcześniej	Nieznane	Nieznane	Nieznane
<b>Podsumowanie</b>		Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność)	Niskie ryzyko błędu systematycznego (wysoka wiarygodność)	Średnie ryzyko błędu (umiarkowana wiarygodność)

Zgodnie z wynikami dokonanej oceny Wnioskodawcy, w zakresie wszystkich domen metodyka badań Impact-RSV 1998 oraz Feltes 2003 charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego, natomiast w przypadku badania Tavsu 2014 ryzyko błędu systematycznego jest średnie.

#### Ograniczenia jakości badań według Wnioskodawcy:

- „Znaczna część analizowanych wyników z zakresu skuteczności paliwizumabu, zaczerpnięte z badania Impact-RSV dla subpopulacji: dzieci poniżej 2. roku życia z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzonych w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g dotyczyła populacji szerszej, tj. wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do tej próby. Proporcja pacjentów z BPD vs grupa dzieci przedwcześnie urodzonych włączonych do omawianego badania wynosiła ok. 1:1. Ocena profilu bezpieczeństwa z badania Impact-RSV w całości obejmuje obie grupy pacjentów łącznie, co skutkuje tym, iż te same dowody kliniczne dotyczące bezpieczeństwa ujęte są w odpowiednich częściach niniejszej analizy, w których rozważano wyniki dla subpopulacji dzieci poniżej 2. roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej lub grupy dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g;
- W części analizy głównej dotyczącej podgrupy dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g włączono badania Impact-RSV i Tavsu 2014, w których nie zdefiniowano kryterium włączenia w postaci urodzeniowej masy ciała na poziomie <1500 g, niemniej jednak średnia urodzeniowa m.c. w obu próbach wyniosła 1300-1400 g, co pozwalało uwzględnić obie próby w analizie. Dodatkowo próba Tavsu 2014 zawężyła grupę zakwalifikowanych niemowląt do dzieci urodzonych <32 tyg. ciąży, co stanowi pewne ograniczenie ekstrapolacji wyników uzyskanych w tym badaniu na populację dzieci z przedziału 32-35 tygodni wieku ciążowego;

- Przeprowadzona przy użyciu narzędzia zgodnego ze standardami Cochrane Collaboration, ocena jakości badania klinicznego zakwalifikowanego do analizy głównej niniejszego przeglądu, a mianowicie Tavsus 2014 wykazała, iż tę próbę kliniczną z randomizacją cechowało umiarkowane ryzyko błędu (średnia wiarygodność). Obniżona jakość tego badania wynikała z braku szczegółowych informacji na temat metody zaślepienia oraz opisu sposobu randomizacji, co skutkuje nieznanym ryzykiem błędu metody wygenerowania kodu randomizacji oraz metody ukrycia reguły alokacji do grupy;
- W niektórych przypadkach konieczne było dokonanie przeliczeń wyników podanych przez autorów badań na wartości imputowane do analizy ilościowej (np. przedstawienie kalkulacji własnych wyników dla populacji ITT obok danych prezentowanych przez autorów uwzględnionych badań);
- Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń statystycznych w części punktów końcowych z powodu sposobu prezentacji otrzymanych efektów w kilku analizowanych przypadkach (posiłkowano się w takich sytuacjach wartościami podanymi w publikacjach włączonych badań”).

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

- W przypadku populacji z BPD w wieku między 1 a 2 r. ż. brak jest danych umożliwiających wnioskowanie, wyniki przedstawiono łącznie dla populacji poniżej 2 r. ż.,
- Krótki okres obserwacji w głównych badaniach AKL (Impact-RSV i Feltes 2003), wynoszący 150 dni (30 dni po ostatniej dawce interwencji), co przekłada się na ograniczenie wnioskowania, szczególnie odnośnie długofalowego profilu bezpieczeństwa,
- 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 nerokujące dłuższego 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 najbardziej wiarygodnych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u pacjentów z istotną hemodynamicznie CHD opublikowano w 1998 i 2003 r.

#### **4.1.4. Ocena syntezy wyników w przeglądzie systematycznym Wnioskodawcy**

##### **Ograniczenia analizy klinicznej według Wnioskodawcy:**

- „Ze względu na heterogeniczność kliniczną i metodologiczną nie przeprowadzono agregacji danych pochodzących ze zidentyfikowanych badań włączonych do analizy dotyczącej subpopulacji dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzonych w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g, tj. Impact RSV i Tavsus 2014. Uwzględnienie w ramach metaanalizy statystycznej, wyników z badań o odmiennej metodologii czy charakterystyce klinicznej populacji, niesie, bowiem za sobą wysokie ryzyko błędnego wnioskowania.

Heterogeniczność kliniczna i metodologiczna polegała na różnicach w:

- 1) sposobie zaprojektowania omawianych prób:
  - Impact-RSV jest badaniem z podwójnym zaślepieniem, a w publikacji do badania Tavsus 2014 podano jedynie informację, iż zaślepieniem zostali objęci tylko badacze;
  - Impact-RSV to eksperyment wielośrodkowy, a badanie Tavsus 2014 przeprowadzono w jednym ośrodku,
  - w badaniu Impact-RSV przedstawiono pełen opis randomizacji, którą przeprowadzono prawidłowo, natomiast w badaniu Tavsus 2014 nie podano szczegółowych informacji o metodzie randomizacji;
  - oceniane w obu badaniach punkty końcowe poddano analizie dla odmiennych okresów obserwacji, tj. w Impact-RSV w trakcie 150 dni, natomiast w próbie Tavsus 2014 w czasie dwóch sezonów zakażeń;

- 2) cechach klinicznych włączonych populacji pacjentów:
  - populację w badaniu Impact-RSV zdefiniowano poprzez następujące kryteria włączenia:
    - niemowlęta urodzone przedwcześnie w  $\leq 35$  tygodniu wieku ciążowego, które w momencie włączenia do badania, miały  $\leq 6$  miesięcy,
  - a do próby klinicznej Tavsus 2014 zakwalifikowano:
    - niemowlęta bez przewlekłej choroby płuc urodzone w 29.-32. tygodniu wieku ciążowego w wieku  $< 6$  miesięcy, na początku sezonu RSV;
  - średni wiek pacjentów w momencie włączenia do badania Impact RSV wynosił: 5,7 miesięcy (PAL) i 6,0 miesięcy (PL), natomiast w badaniu Tavsus 2014 nie przedstawiono takich danych;
  - w badaniu Impact-RSV ok. 30% w każdej z grup pochodziło z ciąż mnogich., nie raportowano takich danych w próbie Tavsus 2014;
  - jednym z kryteriów wykluczenia w badaniu Impact-RSV była wentylacja mechaniczna w momencie przyjęcia do badania, natomiast do próby klinicznej Tavsus 2014 zakwalifikowano ~77% w grupie PAL oraz ~66% pacjentów, u których konieczne było stosowanie wentylacji mechanicznej”.

#### **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 badania zostały zaprojektowane, w celu wykazania różnic dla pierwszorzędowych punktów końcowych – hospitalizacje związane z zakażeniem RSV.

## **4.2. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa**

### **4.2.1. Wyniki przeglądu systematycznego Wnioskodawcy**

#### **4.2.1.1. Wyniki analizy skuteczności**

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

Należy zaznaczyć, iż produkt leczniczy Synagis był kilkakrotnie oceniany w Agencji (szczegóły patrz rozdz. 3.1.1.3. „Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii”), a wyniki badań RCT oceniających efektywność kliniczną są tożsame dla jego wcześniejszych ocen.

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

### Populacja poniżej 2. roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD)

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono wyniki dotyczące subpopulacji pacjentów w wieku  $\leq 24$  miesięcy, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy rozpoznano klinicznie dysplazję oskrzelowo-płucną. Dodatkowo, z uwagi na wąski zakres dostępnych rezultatów dla ww. podgrupy, uwzględniono wyniki również dla szerszej populacji, tj. wszystkich pacjentów włączonych do badania Impact-RSV.

Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego, w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu w subpopulacji pacjentów z BPD (7,9% vs 12,8%, OR = 0,58 (0,36; 0,95)). Pozostałe wyniki badania Impact-RSV dotyczą szerszej populacji pacjentów, szczegółowo przedstawiono je w poniższej tabeli.

**Tabela 21. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania PAL vs. PL (Impact-RSV), populacja poniżej 2. roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej**

Punkt końcowy	Int.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)*	Wartość p	
Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	Populacja ogółem	PAL	1002	48 (4,8)	0,42 (0,28; 0,64)	18 (12; 34)	<0,001
		PL	500	53 (10,6)			
	Populacja z BPD	PAL	496	39 (7,9)	0,58 (0,36; 0,95)	21 (11; 199)	
		PL	266	34 (12,8)			
Częstość przedłużonej ( $\geq 14$ dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	PAL	1002	7 (0,7)	1,17 (0,30; 4,53)	nd	0,825	
	PL	500	3 (0,6)				
Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii	PAL	1002	13 (1,3)	0,43 (0,20; 0,90)	59 (28; 460)	0,026	
	PL	500	15 (3,0)				
Częstość stosowania wentylacji mechanicznej	PAL	1002	7 (0,7)	3,51 (0,43; 28,61)	nd	0,280	
	PL	500	1 (0,2)				
Częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę	PAL	1002	240 (24)	0,70 (0,55; 0,89)	15 (9; 44)	0,011	
	PL	500	155 (31)				
Częstość hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV)	PAL	1002	130 (13)	0,92 (0,67; 1,25)	nd	0,470	
	PL	500	70 (14)				
Punkt końcowy	Int.	N	Średnia dni	Różnica MD (95% CI)*		Wartość p	
Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV	populacja ogółem	PAL	1002	6,89	nd		bd
		PL	500	6,52			
Całkowita liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV	/100 dzieci	PAL	1002	36,4	nd		<0,001
		PL	500	62,6			
Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zap. na tlen	/100 dzieci	PAL	1002	30,3	nd		<0,001
		PL	500	50,6			
Całkowita liczba dni z umiarkowaną lub ciężką chorobą dolnych d. o. (LRI score $\geq 3$ )	/100 dzieci	PAL	1002	29,6	nd		<0,001
		PL	500	47,4			
Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii	/100 dzieci	PAL	1002	13,3	nd		0,023
		PL	500	12,7			
Całkowita liczba dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej	/100 dzieci	PAL	1002	8,4	nd		0,210
		PL	500	1,2			
Całkowita liczba dni hospitalizacji bez względu na przyczynę	/100 dzieci	PAL	1002	191	nd		0,005
		PL	500	242			
Całkowita liczba dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym	/100 dzieci	PAL	1002	124	nd		0,004
		PL	500	180			



Punkt końcowy		Int.	N	Średnia dni	Różnica MD (95% CI)*	Wartość p
Całkowita liczba dni hospitalizacji z przyczyn związanych z układem oddechowym (inne niż RSV)	/100 dzieci	PAL	1002	88	nd	0,369
		PL	500	118		

### Populacja pacjentów w poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca

Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego badania Feltes 2003, w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu (5,3% vs 9,7%, OR = 0,52 (0,34; 0,80)). Statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano także w analizie podgrup omawianego parametru wśród pacjentów z CHD innym niż postać sinicza (5,0% vs 11,8%, OR = 0,46 (0,21, 0,73)), oraz w grupie dzieci ≤ 6 m.ż. (6,9% vs 12,2%, OR = 0,46 (0,27; 0,78)). Ponadto statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu raportowano w przypadku częstości przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu RSV: 0,8% vs 2,5%, OR = 0,31 (0,11; 0,86) czy częstości hospitalizacji bez względu na przyczynę: 54,9% vs 62,3%, OR = 0,74 (0,59; 0,92). Szczegółowe wyniki przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 22. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania PAL vs. PL (Feltes 2003), populacja poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca**

Punkt końcowy		Int.	N	n (%)	OR (95% CI)*	NNT (95% CI)	Wartość p	
Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	Ogółem	PAL	639	34 (5,3)	<b>0,52</b> <b>(0,34; 0,80)</b>	<b>23</b> <b>(14; 66)</b>	<b>0,003</b>	
		PL	648	63 (9,7)				
	CHD - sinicze	PAL	339	19 (5,6)	0,69 (0,38; 1,28)	nd	0,285	
		PL	343	27 (7,9)				
	CHD - pozostałe	PAL	300	15 (5,0)	<b>0,46</b> <b>(0,21; 0,73)</b>	<b>15</b> <b>(9; 42)</b>	<b>0,003</b>	
		PL	305	36 (11,8)				
	wiek ≤6 mies.	PAL	365	22 (6,9)	<b>0,46</b> <b>(0,27; 0,78)</b>	<b>17</b> <b>(10; 48)</b>	<b>0,004</b>	
		PL	376	46 (12,2)				
	wiek >6 mies.	PAL	274	12 (4,4)	0,69 (0,32; 1,47)	nd	0,332	
		PL	272	17 (6,3)				
	Częstość przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu zakażenia RSV		PAL	639	5 (0,8)*	<b>0,31</b> <b>(0,11; 0,86)</b>	<b>60</b> <b>(33; 323)</b>	<b>0,024</b>
			PL	648	16 (2,5)*			
Częstość hospitalizacji z powodu szpitalnego zakażenia RSV		PAL	639	3 (0,5)*	0,33 (0,09; 1,24)	nd	0,102	
		PL	648	9 (1,4)*				
Częstość przyjęć na Oddział Intensywnej Terapii		PAL	639	13 (2,0)	0,54 (0,27; 1,07)	nd	0,094	
		PL	648	24 (3,7)				
Częstość stosowania wentylacji mechanicznej		PAL	639	8 (1,3)	0,57 (0,24; 1,38)	nd	0,282	
		PL	648	14 (2,2)				
Częstość hospitalizacji bez względu na przyczynę		PAL	639	351 (54,9)	<b>0,74</b> <b>(0,59; 0,92)</b>	<b>14</b> <b>(8; 49)</b>	<b>0,008</b>	
		PL	648	404 (62,3)				
Częstość hospitalizacji z przyczyn krążeniowo-oddechowych		PAL	639	321 (50,2)	0,81 (0,65; 1,01)	nd	0,066	
		PL	648	359 (55,4)				

Punkt końcowy		Int.	N	Średnia dni	MD (95% CI)*	Wartość p
Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV		PAL	639	10,8	nd	bd
		PL	648	13,3		
Całkowita liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV	/100 dzieci	PAL	639	57,4	nd	<b>0,003</b>
		PL	648	129		
Całkowita liczba dni hospitalizacji z powodu zakażenia RSV ze zwiększonym zapotrzebowaniem na tlen	/100 dzieci	PAL	639	27,9	nd	<b>0,014</b>
		PL	648	101,5		
Całkowita liczba dni spędzona na Oddziale Intensywnej Terapii	/100 dzieci	PAL	639	15,9	nd	0,08
		PL	648	71,2		
Całkowita liczba dni, w których dzieci poddano wentylacji mechanicznej	/100 dzieci	PAL	639	6,5	nd	0,224
		PL	648	54,7		

### Populacja pacjentów <6 miesięcy, urodzone w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g

W ramach niniejszego rozdziału przedstawiono wyniki dotyczące subpopulacji pacjentów z badania Impact-RSV - dzieci urodzone w ≤35 tygodniu wieku ciążowego, które miały ≤6 miesięcy w momencie kwalifikacji do badania, (średnia masa ciała pacjentów w badaniu wynosiła 1300 g).

Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego, w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu w subpopulacji pacjentów urodzonych w ≤35 t.c. (bez BPD) (1,8% vs 8,1%, OR = 0,21 (0,09; 0,46)). Pozostałe wyniki badania Impact-RSV dotyczą szerszej populacji pacjentów – szczegółowo przedstawiono je we wcześniejszej części rozdziału.

**Tabela 23. Wyniki dotyczące skuteczności klinicznej dla porównania PAL vs. PL (Impact-RSV), w populacji pacjentów w wieku <6 miesięcy, urodzonych w ≤35 tyg. ciąży, z masą urodzeniową ≤1500 g**

Punkt końcowy		Int.	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT (95% CI)	Wartość p
Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV	Populacja ogółem	PAL	1002	48 (4,8)	0,42 (0,28; 0,64)	18 (12; 34)	<0,001
		PLC	500	53 (10,6)			
	≤35 t.c. (bez BPD)	PAL	506	9 (1,8)	0,21 (0,09; 0,46)	16 (10; 33)	<0,001
		PL	234	19 (8,1)			

W przypadku badania Tavsus 2014 analiza punktu końcowego, w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu, zarówno w pierwszym (0% vs 23,8%, OR = 0,037 (0,002; 0,66), populacja ITT) jak i drugim sezonie (wynik tożsamy z wynikiem dla 1 sezonu). Statystycznie istotne różnice pomiędzy paliwizumabem a brakiem profilaktyki na korzyść ocenianej interwencji odnotowano również w przypadku częstości infekcji dolnych dróg oddechowych spowodowana zakażeniem RSV w pierwszym sezonie (22,0% vs 52,4%, OR = 0,26 (0,10; 0,67), populacja ITT) oraz drugim sezonie (14,6% vs 47,6%, OR = 0,19 (0,07; 0,54), populacja ITT).

Brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami wykazano m. in. dla częstości hospitalizacji z innego powodu niż zakażenie RSV. Ze względu na zdecydowanie niższą wiarygodność badania Tavsus 2014 w AWA nie przedstawiono wyników szczegółowych, które znajdują się w AKL Wnioskodawcy, rodz. 6.3. „Skuteczność kliniczna”.

#### 4.2.1.2. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu w porównaniu z placebo dla 150-dniowego okresu obserwacji przedstawiono jedynie dla ogólnej populacji pacjentów badania Impact-RSV. Brak jest danych odnoszących się do poszczególnych subpopulacji.

Podczas 150-dniowego okresu obserwacji częstość występowania zdarzeń niepożądanych ocenionych jako związane z leczeniem była zbliżona w obu grupach i wyniosła 11% i 10%, odpowiednio w ramieniu paliwizumabu oraz placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianą interwencją a brakiem profilaktyki w zakresie tego punktu końcowego.

W sposób statystycznie istotny częściej w ramieniu paliwizumabu względem placebo raportowano wystąpienie podniesionego poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AST) (3,6% vs 1,6%;  $p=0,036$ ). Był to jedyny punkt końcowy gdzie wykazano IS różnice. Dodatkowo należy podkreślić, że w analizie AEs ocenionych wg badacza jako potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem, pomiędzy grupami nie odnotowano różnic.

Brak statystycznie istotnych różnic pomiędzy grupami odnotowano także w przypadku następujących punktów końcowych:

- Zgony ogółem: 0,4% (n=4) w grupie PAL vs 1,0% (n=5) w ramieniu PL;
- Zgony związane z leczeniem: brak zdarzeń w obu grupach;
- Zapalenie ucha środkowego;
- Reakcja w miejscu iniekcji (ogółem oraz w podziale na typy reakcji);
- Podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT);

Najczęściej zgłaszane AEs, które zostały ocenione przez poddanego zaślepieniu badacza jako potencjalnie związane z badanym lekiem: gorączka, nerwowość, reakcja w miejscu iniekcji, biegunka, wysypka, podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST), podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT), nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby, choroba górnych dróg oddechowych, wymioty, kaszel, katar.

W przypadku punktu końcowego utrata pacjentów z badania, z uwagi na brak danych w podziale na pacjentów otrzymujących palawizumab lub placebo, nie istnieje możliwość przeprowadzenia porównawczej analizy statystycznej. Z badania utracono ogółem 16/1502 pacjentów (1,1%).

Najczęściej raportowanymi zdarzeniami niepożądanymi były: zapalenie ucha środkowego (42% vs 40%), reakcja w miejscu iniekcji (2,7% vs 1,8%), podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST) (3,6% vs 1,6%) oraz podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT) (2,3% vs 2,0%). Natomiast wśród AEs potencjalnie związanych z zastosowanym leczeniem, które notowano najczęściej należy wymienić: gorączkę (2,8% vs 3,0%) oraz nerwowość (2,5% vs 2,6%).

Dodatkowo autorzy badania podali, iż reakcje w miejscu iniekcji miały w większości łagodny i krótkotrwały przebieg, żadna z nich nie była ciężka, a podwyższenie poziomu kreatyniny lub azotu mocznikowego we krwi oraz zdarzenia niepożądane w obrębie nerek były rzadkie i a ich częstość była zbliżona w obu grupach.

W tabeli poniżej przedstawiono szczegółowe wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu w porównaniu z placebo dla 150-dniowego okresu obserwacji dla ogólnej populacji pacjentów badania Impact-RSV.

**Tabela 24. Wyniki analizy bezpieczeństwa dla porównania PAL vs. PL, populacja ogólna badania Impact-RSV**

Punkt końcowy		Int.	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p
Zdarzenia niepożądane związane z leczeniem		PAL	1002	110 (11)	1,11 (0,78; 1,58)	nd	0,568
		PLC	500	50 (10)			
Zgony	ogółem#	PAL	1002	4 (0,4)	0,40 (0,11; 1,48)	nd	0,170
		PLC	500	5 (1,0)			
	związane z leczeniem	PAL	1002	0 (0)	Brak zdarzeń, brak różnic pomiędzy grupami		
		PLC	500	0 (0)			

Punkt końcowy		Int.	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p
Utrata pacjentów z badania##	ogółem	PAL	1002	16 (1,1)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń		
		PLC	500				
	z powodu zgonu	PAL	1002	7 (0,5)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń		
		PLC	500				
	wycofanie zgody na udział w badaniu	PAL	1002	4 (0,3)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń		
		PLC	500				
	utrata z okresu obserwacji	PAL	1002	5 (0,3)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń		
		PLC	500				
Przerwanie profilaktyki z powodu AEs		PAL	1002	3 (0,3)	Brak możliwości przeprowadzenia obliczeń		
		PLC	500	bd			
Zapalenie ucha środkowego		PAL	1002	421 (42)	1,09 (0,87; 1,35)	nd	0,505
		PLC	500	200 (40)			
Reakcja w miejscu iniekcji	ogółem	PAL	1002	27 (2,7)	1,51 (0,71; 3,24)	nd	0,289
		PLC	500	9 (1,8)			
	rumień	PAL	1002	14 (1,4)	1,17 (0,45; 3,05)	nd	0,754
		PLC	500	6 (1,2)			
	ból	PAL	1002	6 (0,6)	10,05 (0,31; 327,18)	nd	0,194
		PLC	500	0 (0,0)			
	stwardnienie / obrzęk	PAL	1002	6 (0,6)	3,01 (0,36; 25,04)	nd	0,309
		PLC	500	1 (0,2)			
	siniak	PAL	1002	3 (0,3)	0,75 (0,13; 4,49)	nd	0,751
		PLC	500	2 (0,4)			
Podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST)		PAL	1002	36 (3,6)	<b>2,29</b> <b>(1,06; 4,97)</b>	<b>51 (29; 567)</b>	<b>0,036</b>
		PLC	500	8 (1,6)			
Podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT)		PAL	1002	23 (2,3)	1,15 (0,54; 2,44)	nd	0,713
		PLC	500	10 (2,0)			
Gorączka		PAL	1002	28 (2,8)	0,93 (0,49; 1,76)	nd	0,870
		PLC	500	15 (3,0)			
Nerwowość		PAL	1002	25 (2,5)	0,96 (0,49; 1,89)	nd	0,865
		PLC	500	13 (2,6)			
Reakcja w miejscu iniekcji		PAL	1002	23 (2,3)	1,45 (0,64; 3,25)	nd	0,444
		PLC	500	8 (1,6)			
Biegunka		PAL	1002	10 (1,0)	2,51 (0,55; 11,50)	nd	0,357
		PLC	500	2 (0,4)			
Wysypka		PAL	1002	9 (0,9)	4,52 (0,57; 35,80)	nd	0,179
		PLC	500	1 (0,2)			
Podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST)		PAL	1002	5 (0,5)	0,83 (0,20; 3,49)	nd	0,726
		PLC	500	3 (0,6)			
Choroba górnych dróg oddechowych		PAL	1002	5 (0,5)	1,25 (0,24; 6,46)	nd	1,000
		PLC	500	2 (0,4)			
Nieprawidłowe funkcjonowanie wątroby		PAL	1002	3 (0,3)	1,50 (0,16; 14,44)	nd	1,000
		PLC	500	1 (0,2)			



Punkt końcowy	Int.	N	n (%)	OR (95% CI)	NNT/NNH (95% CI)	Wartość p
Podniesiony poziom aminotransferazy alaninowej (ALT)	PAL	1002	3 (0,3)	0,75 (0,13; 4,49)	nd	0,670
	PLC	500	2 (0,4)			
Wymioty	PAL	1002	3 (0,3)	0,75 (0,13; 4,49)	nd	0,670
	PLC	500	2 (0,4)			
Kaszel	PAL	1002	3 (0,3)	1,50 (0,16; 14,44)	nd	1,000
	PLC	500	1 (0,2)			
Katar	PAL	1002	3 (0,3)	0,50 (0,10; 2,47)	nd	0,406
	PLC	500	3 (0,6)			0,394

W pracy Tavsu 2014, dotyczącej populacji pacjentów <6 miesięcy, urodzonych w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g nie raportowano zgonów w żadnej z porównywanych grup, w przypadku utraty pacjentów z badania nie odnotowano różnic istotnych statystycznie (PAL 4,9%; PLC 2,4%).

W badaniu Feltes 2003, uwzględniającym pacjentów w poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, zaobserwowano 21 zgonów w grupie paliwizumabu i 27 w grupie placebo, różnica nie była istotna statystycznie. Szczegóły przedstawiono w tabeli poniżej.

**Tabela 25. 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

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 26. 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

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR (95% CI)	OR (95% CI)	NNT [95%CI]	p
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> <b>[0,80; 0,96]</b>	<b>0,73</b> <b>[0,58; 0,91]</b>	<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> <b>[0,74; 0,99]</b>	<b>0,71</b> <b>[0,52; 0,98]</b>	<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 27. 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
Infekcja	36/639 (5,6)	19/648 (2,9)	<b>1,92</b> <b>[1,11; 3,31]</b>	<b>1,98</b> <b>[1,12; 3,48]</b>	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> <b>[0,50; 0,94]</b>	<b>0,65</b> <b>[0,46; 0,93]</b>	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

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 28. 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

Punkt końcowy	PLV [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	RR (95% CI)	OR (95% CI)	NNT/NNH [95%CI]
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
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

#### 4.2.2. Informacje na podstawie innych źródeł

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

###### Dane dotyczące skuteczności praktycznej:

W ramach analizy dodatkowej uwzględniono 14 badań oceniających skuteczność praktyczną paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy również we wnioskowanych subpopulacjach, tj.

- dzieci poniżej 2. roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej;
- dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca;
- dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzone w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g.

Podsumowanie kluczowych wyników uzyskanych w ramach badań z rzeczywistej praktyki względem doniesień naukowych przedstawiających rezultaty badań klinicznych z randomizacją przedstawia się następująco:

- Częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV:
  - Populacja BPD – Impact-RSV vs RWD: 7,9% vs 0,8%-5,5%;
  - Populacja HSCHD - Feltes 2003 vs RWD: 5,3% vs 0,2%-3,3%;
  - Populacja z m.c.≤1500 g - Impact RSV/Tavsu 2014 vs RWD: 1,8%/0% vs 1,8%-4%;
- Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV:
  - Impact-RSV (populacja ogółem) vs RWD: 6,9 (średnia) dni vs 6,9 dni (średnia);
  - Populacja HSCHD - Feltes 2003 vs RWD: 10,9 dni (średnia) vs 7 dni (mediana);
  - Populacja z m.c. ≤1500 g - Impact RSV(populacja ogółem) /Tavsu 2014 vs RWD: 6,9 dni (średnia) vs 6-10,8 (mediana) i 11,9 (średnia);
- Zgony związane z podaną interwencją:
  - Impact RSV (populacja ogółem) vs RWD: brak zdarzeń vs brak zdarzeń;
  - Populacja HSCHD - Feltes 2003 vs RWD: brak zdarzeń vs brak danych;
  - Populacja z m.c. ≤1500 g - Impact RSV(populacja ogółem) /Tavsu 2014 vs RWD: brak zdarzeń vs brak zdarzeń;

- Zgony związane z RSV:
  - Impact RSV (populacja ogółem) vs RWD: brak danych vs brak zdarzeń – 0,4% ;
  - Populacja dzieci z HSCHD - Feltes 2003 vs RWD: 0,3% vs brak zdarzeń;
  - Populacja z m.c. ≤1500 g - Impact RSV(populacja ogółem) /Tavsu 2014 vs RWD: brak danych/ brak zdarzeń vs brak zdarzeń – 0,2%;

Powyższe dane wskazują, iż w przypadku punktu końcowego częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, w próbach klinicznych uzyskiwano wartości wyższe aniżeli w badaniach typu RWD, w subpopulacjach z dziećmi z dysplazją oskrzelowo płucną lub hemodynamicznie istotną wrodzłą wadą serca lub zbliżone jak w subpopulacji dzieci urodzonych przedwcześnie z urodzeniową masą ciała nieprzekraczającą 1 500 g.

Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV była natomiast zbliżona w badaniach klinicznych vs dane typu real-life, wyższa w grupie dzieci z HSCHD oraz niższa w subpopulacji niemowląt urodzonych przedwcześnie.

Zarówno w badaniach klinicznych jak i praktyce zgony związane z podaną interwencją nie występowały, natomiast zgony związane z RSV albo nie odnotowywano albo ich częstość była bardzo niska (maks. 0,4%).

Szczegółowe wyniki poszczególnych badań przedstawiono w AKL Wnioskodawcy, rozdz. 7. „Dodatkowa analiza efektywności praktycznej”.

### **Dodatkowe dane dotyczące bezpieczeństwa:**

#### Makari 2014

Większość dzieci w obu grupach otrzymało wszystkie 5 dawek leku, 94,8% (200/211) w grupie pacjentów otrzymujących paliwizumab w postaci płynnej oraz 95% (192/202) otrzymujących paliwizumab w postaci liofilizowanej. Częstość zgłaszanych ciężkich zdarzeń niepożądanych wynosiła: 8,5% (18/211) w grupie pacjentów otrzymujących płynny paliwizumab i 5,9% (12/202) w grupie pacjentów otrzymujących paliwizumab w postaci liofilizowanej. Najczęściej występujące ciężkie zdarzenia niepożądane dotyczyły: zapalenia oskrzelików (2,8% vs 1,5%), zapalenia żołądka i jelit (0,9% vs 1%) oraz niewydolności oddechowej (0% vs 1%) u pacjentów przyjmujących paliwizumab w postaci płynnej oraz w postaci liofilizowanej. Odnotowano jeden zgon w grupie pacjentów przyjmujących paliwizumab w postaci liofilizowanej, jednak nie był on związany z badanym lekiem. Dodatkowo, żadne odnotowane w badaniu ciężkie zdarzenie niepożądane nie było związane ze stosowanym lekiem.

#### Feltes 2011

Więcej niż jedno zdarzenie niepożądane wystąpiło u 92,5% pacjentów, a ciężkie zdarzenia niepożądane wystąpiły u 49,7% pacjentów przyjmujących paliwizumab. Większość występujących zdarzeń miała nasilenie od łagodnego do umiarkowanego. Najczęściej występującym zdarzeniem niepożądany była: gorączka (29,2%), zakażenie górnych dróg oddechowych (28,1%), nieżyt nosa (12,6%), kaszel (11,6%) oraz zapalenie ucha środkowego (11,4%). Najczęstsze ciężkie zdarzenia niepożądane obejmowały schorzenia związane z sercem; Tetralogię Fallota (8%) oraz ubytek przegrody między komorowej (5,9%). W czasie trwania badania u 8,8% (54 badanych) odnotowano więcej niż jedno zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem, a u 1% (6 badanych) odnotowano ciężkie zdarzenie niepożądane związane z badanym lekiem.

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

W poniższej tabeli zestawiono działania niepożądane obserwowane po zastosowaniu paliwizumabu według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania.

Częstość występowania zdefiniowano jako: bardzo często ( $\geq 1/10$ ), często ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), niezbyt często ( $\geq 1/1000$  do  $< 1/100$ ), rzadko ( $\geq 1/10\ 000$  do  $< 1/1000$ ) oraz bardzo rzadko ( $< 1/10\ 000$ ).

**Tabela 29. Częstość występowania działań niepożądanych zgłaszanych podczas leczenia produktem leczniczym Synagis w oparciu o ChPL**

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

\* Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

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 wstrzyknięcia.

Opis wybranych działań niepożądanych - 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 zgodnie z zaleceniami lekarza w okresie między rokiem 1998 a 2000. W grupie tej 1 250 zarejestrowanych niemowląt otrzymało 6 wstrzyknięć, 183 niemowlęta otrzymały 7 wstrzyknięć, a 27 niemowląt otrzymało 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.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania.

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 krzepliwości 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.

#### 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 przeciwelekowych (ADA) nie mają znaczenia klinicznego.

#### 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 11.2022)**

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Wszystkie odnotowane zdarzenia	14 039
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	6 636
Zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania	4 534
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	3 656
Zaburzenia żołądkowo-jelitowe	1 455
Nieprawidłowe wyniki badań	1 436
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	1 089
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	872
Zaburzenia układu nerwowego	815
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	727
Zaburzenia serca	558
Zaburzenia naczyniowe	536
Zaburzenia psychiczne	496
Procedury chirurgiczne i medyczne	412
Wady wrodzone, rodzinne i zaburzenia genetyczne	217
Zaburzenia układu immunologicznego	162
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	150
Zaburzenia widzenia	149

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	135
Zaburzenia nerek i dróg moczowych	91
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	58
Choroby ucha i błędnika	43
Zaburzenia w czasie ciąży, porożu i okresu okołoporodowego	37
Nowotwory łagodne, złośliwe i nieokreślone (w tym torbiele i polipy)	35
Zaburzenia układu rozrodczego i piersi	28
Problemy wynikające z jakości produktu	25
Funkcjonowanie społeczne	21
Zaburzenia endokrynologiczne	15

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

##### Przeciwwskazania

Stwierdzona nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub inne humanizowane przeciwciała monoklonalne.

##### Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania (na podstawie ChPL Synagis)

Po podaniu paliwizumabu informowano o reakcjach alergicznych, w tym bardzo rzadko o przypadkach anafilaksji.

Produkty lecznicze stosowane w postępowaniu w ciężkich reakcjach nadwrażliwości, w tym anafilaksji, 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.

Tak jak w przypadku każdego wstrzyknięcia domięśniowego, należy zachować ostrożność podając paliwizumab pacjentom z małopłytkowością lub innymi zaburzeniami krzepliwości 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.

##### Interakcje z innymi lekami i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono odpowiednich badań interakcji paliwizumabu z innymi produktami leczniczymi, jednak dotąd nie opisano żadnych interakcji. W badaniu fazy III IMpact-RSV, w populacjach wcześniaków i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną, w grupach otrzymujących placebo lub paliwizumab, były podobne odsetki pacjentów, u których zastosowano rutynowe szczepienia ochronne, szczepionkę przeciw grypie, leki rozszerzające oskrzela lub kortykosteroidy, i nie zaobserwowano zwiększenia częstości ani nasilenia reakcji niepożądanych u pacjentów otrzymujących te produkty lecznicze.

Ponieważ paliwizumab jest przeciwciałem monoklonalnym swoistym dla RSV, wpływ produktu na odpowiedź immunologiczną organizmu na szczepionki jest mało prawdopodobny.

### 4.3. Komentarz Agencji

Z uwagi na fakt, iż część badań pierwotnych kwalifikujących się do włączenia do niniejszej ekspertyzy opublikowane zostało w latach późniejszych aniżeli daty publikacji ww. opracowań, odniesiono się jedynie do przeglądów systematycznych z ostatnich 5 lat. (Simões 2018, krytycznie niska ocena AMSTAR2; Garegnani 2021, wysoka wiarygodność wg AMSTAR 2). Wyniki przeglądu Garegnani 2021 wskazują, że profilaktyka paliwizumabem zmniejsza liczbę hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS, a także w porównaniu z komparatorem, wykazuje brak istotnych statystycznie różnic w częstości występowania zdarzeń niepożądanych oraz odsetku śmiertelności. Wyniki przedstawionych analiz wtórnych są zbieżne z wynikami uwzględnionych w ramach analizy klinicznej badań pierwotnych.

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 pierwotne badania z randomizacją, spełniające predefiniowane kryteria włączenia PICOS:

- Populacja pacjentów poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej: 1 RCT – Impact-RSV: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, kontrolowane placebo (paliwizumab N=1002 vs placebo N=500);
- Populacja pacjentów poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca: 1 RCT – Feltes 2003: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, kontrolowane placebo (paliwizumab N=639 vs placebo N=648);
- Populacja pacjentów w wieku <6 miesięcy, urodzonych w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g: 2 RCT – Impact-RSV i Tavsus 2014: jednoośrodkowe badanie z randomizacją i grupą kontrolną (paliwizumab N=39 vs kontrola - brak profilaktyki N=41).

Należy zaznaczyć, iż produkt leczniczy Synagis był kilkakrotnie oceniany w Agencji (szczegóły patrz rozdz. 3.1.1.3. „Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii”), a wyniki badań RCT oceniających efektywność kliniczną są tożsame dla jego wcześniejszych ocen.

Zgodnie z wynikami dokonanej oceny Wnioskodawcy, w zakresie wszystkich domen metodyka badań Impact-RSV 1998 oraz Feltes 2003 charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego, natomiast w przypadku badania Tavsus 2014 ryzyko błędu systematycznego jest średnie.

Należy mieć na względzie, że znaczna część analizowanych wyników z zakresu skuteczności paliwizumabu, zaczerpnięte z badania Impact-RSV dla subpopulacji: dzieci poniżej 2. roku życia z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzonych w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g dotyczyła populacji szerszej, tj. wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do tej próby. Proporcja pacjentów z BPD vs grupa dzieci przedwcześnie urodzonych włączonych do omawianego badania wynosiła ok. 1:1. Ocena profilu bezpieczeństwa z badania Impact-RSV w całości obejmuje obie grupy pacjentów łącznie. Dodatkowo w przypadku populacji z BPD w wieku między 1 a 2 r. ż. brak jest danych umożliwiających wnioskowanie, wyniki przedstawiono łącznie dla populacji poniżej 2 r. ż.

- **Populacja pacjentów poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej**

Wyniki dotyczą subpopulacji pacjentów badania Impact-RSV, w wieku ≤24 miesięcy, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy rozpoznano klinicznie dysplazję oskrzelowo-płucną. Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego, w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu w subpopulacji pacjentów z BPD (7,9% vs 12,8%, OR = 0,58 (0,36; 0,95)). Pozostałe wyniki badania Impact-RSV dotyczą szerszej populacji pacjentów.

- **Populacja pacjentów poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca**

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego badania Feltes 2003, w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu (5,3% vs 9,7%, OR = 0,52 (0,34; 0,80)). Statystycznie istotne różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano także w analizie podgrup omawianego parametru wśród pacjentów z CHD innym niż postać sinicza (5,0% vs 11,8%, OR = 0,46 (0,21; 0,73)), oraz w grupie dzieci ≤ 6 m.ż. (6,9% vs 12,2%, OR = 0,46 (0,27; 0,78)). Ponadto statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu raportowano w przypadku częstości przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu RSV: 0,8% vs 2,5%, OR = 0,31 (0,11; 0,86) czy częstości hospitalizacji bez względu na przyczynę: 54,9% vs 62,3%, OR = 0,74 (0,59; 0,92).

- **Populacja pacjentów <6 miesięcy, urodzonych w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g**

Wyniki dotyczą subpopulacji pacjentów badania Impact-RSV, dzieci urodzonych w ≤35 tygodniu wieku ciążowego, które miały ≤6 miesięcy w momencie kwalifikacji do badania, (średnia masa ciała pacjentów w badaniu wynosiła 1300 g).

Analiza pierwszorzędownego punktu końcowego, w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu w subpopulacji pacjentów urodzonych w ≤35 t.c. (bez BPD) (1,8% vs 8,1%, OR = 0,21 (0,09; 0,46)). Pozostałe wyniki badania Impact-RSV dotyczą szerszej populacji pacjentów.

W przypadku badania Tavsus 2014 analiza punktu końcowego, w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu, zarówno w pierwszym (0% vs 23,8%, OR = 0,037 (0,002; 0,66), populacja ITT) jak i drugim sezonie (wynik tożsamy z wynikiem dla 1 sezonu). Statystycznie istotne różnice pomiędzy paliwizumabem a brakiem profilaktyki na korzyść ocenianej interwencji odnotowano również w przypadku częstości infekcji dolnych dróg oddechowych spowodowana zakażeniem RSV w pierwszym sezonie (22,0% vs 52,4%, OR = 0,26 (0,10; 0,67), populacja ITT) oraz drugim sezonie (14,6% vs 47,6%, OR = 0,19 (0,07; 0,54), populacja ITT). Brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami wykazano m. in. dla częstości hospitalizacji z innego powodu niż zakażenie RSV. Ze względu na zdecydowanie niższą wiarygodność badania Tavsus 2014 w AWA nie przedstawiono wyników szczegółowych

W ramach analizy dodatkowej uwzględniono 14 badań oceniających skuteczność praktyczną paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy. Powyższe dane wskazują, iż w przypadku punktu końcowego częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, w próbach klinicznych uzyskiwano wartości wyższe aniżeli w badaniach typu RWD, w subpopulacjach z dzieci z dysplazją oskrzelowo płucną lub hemodynamicznie istotną wrodzłą wadą serca lub zbliżone jak w subpopulacji dzieci urodzonych przedwcześnie z urodzeniową masą ciała nieprzekraczającą 1 500 g. Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV była natomiast zbliżona w badaniach klinicznych vs dane typu real-life, wyższa w grupie dzieci z HSCHD oraz niższa w subpopulacji niemowląt urodzonych przedwcześnie. Zarówno w badaniach klinicznych jak i praktyce zgony związane z podaną interwencją nie występowały, natomiast zgony związane z RSV albo nie odnotowywano albo ich częstość była bardzo niska (maks. 0,4%).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu w porównaniu z placebo dla 150-dniowego okresu obserwacji przedstawiono jedynie dla ogólnej populacji pacjentów badania Impact-RSV. Brak jest danych odnoszących się do poszczególnych subpopulacji.

Podczas 150-dniowego okresu obserwacji częstość występowania zdarzeń niepożądanych ocenionych jako związane z leczeniem była zbliżona w obu grupach i wyniosła 11% i 10%, odpowiednio w ramieniu paliwizumabu oraz placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianą interwencją a brakiem profilaktyki w zakresie tego punktu końcowego.

W sposób statystycznie istotny częściej w ramieniu paliwizumabu względem placebo raportowano wystąpienie podniesionego poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AST) (3,6% vs 1,6%; p=0,036). Był to jedyny punkt końcowy gdzie wykazano IS różnice. Dodatkowo należy podkreślić, że w analizie AEs ocenionych wg badacza jako potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem, pomiędzy grupami nie odnotowano różnic.

W pracy Tavsus 2014, dotyczącej populacji pacjentów <6 miesięcy, urodzonych w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g, nie raportowano zgonów w żadnej z porównywanych grup, w przypadku utraty pacjentów z badania nie odnotowano różnic istotnych statystycznie (PAL 4,9%; PLC 2,4%).

W badaniu Feltes 2003, uwzględniającym pacjentów <6 miesięcy, urodzonych w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g, zaobserwowano 21 zgonów w grupie paliwizumabu i 27 w grupie placebo, różnica nie była istotna statystycznie. 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.

## 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 stosowania paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV, w ramach proponowanego programu lekowego B.40. „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P 07.2, P 07.3, P 27.1, P07.0, P 07.1, Q20-Q24).”

##### Populacja

Populację docelową rozpatrywaną w niniejszej analizie stanowią:

- dzieci pomiędzy 1 a 2 rokiem życia, wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej (dalej BPD ),
- dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną 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 tętniczej utrzymującej się <90% (dalej HS-CHD ),
- dzieci urodzone w wieku ciążowym do 35 tyg. z masą urodzeniową poniżej 1500 g (dalej UMC<1,5kg ) do 6 miesiąca życia.

##### 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).

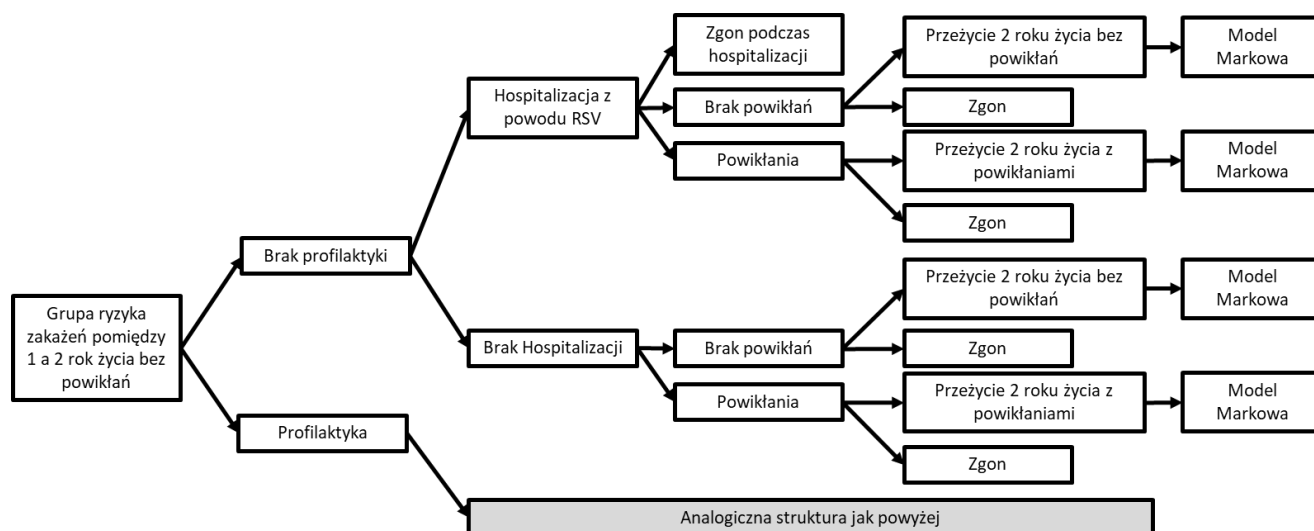
##### Horyzont czasowy

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym.

##### Model

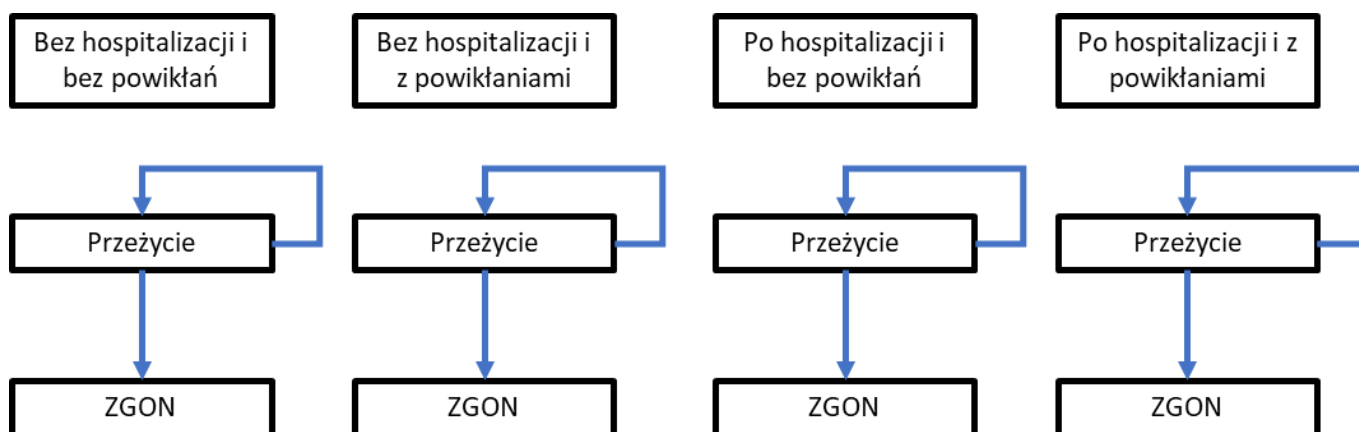
W analizie wykorzystano model będący połączeniem drzewa decyzyjnego oraz modelu Markowa. Konsekwencje zdrowotne wynikające z zastosowania technologii lub komparatora w okresie pierwszych dwóch lat życia świadczeniobiorcy modelowano za pomocą drzewa decyzyjnego. Świadczeniobiorcy, którzy opuszczają drzewo decyzyjne w wieku 2 lat przechodzą do modelu Markowa, w którym symulowane są wyniki w dożywotnim horyzoncie czasowym. Na rysunku poniżej przedstawiono uproszczoną strukturę modelu ekonomicznego.





Rysunek 2. Ogólna struktura modelu farmakoeconomicznego

Dla każdego indywidualnego zakończenia drzewa decyzyjnego zaadaptowano analogiczny model Markowa, który symuluje przeżycie świadczeniobiorców w długim okresie. Pacjenci w modelu Markowa mogą znajdować się w jednym z dwóch stanów: „przeżycie” lub „zgon”. Na poniższym rysunku przedstawiono schemat wykorzystanego modelu Markowa.



Rysunek 3. Ogólna struktura modelu Markowa

### 5.1.2. Dane wejściowe do modelu

W poniższych tabelach przedstawiono kluczowe parametry wykorzystane w AE Wnioskodawcy.

Tabela 31. Kluczowe parametry AE Wnioskodawcy

Parametr	Wartość uwzględniona w analizie	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Źródło
Koszt dawki paliwizumabu [PLN]			nd	nd	Dane od Zamawiającego
Stopa dyskonta kosztów	5,0%	5,0%	0%	nd	Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań
Stopa dyskonta efektów zdrowotnych	3,50%	3,50%	0%	nd	Rozporządzenie MZ w sprawie minimalnych wymagań



Parametr	Wartość uwzględniona w analizie	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Źródło
Horyzont czasowy AE (lata)	100	100	18	75	Założenie
Płeć (odsetek kobiet)	31%	31%	50%	nd	Cegielska 2018, wartość średnia
<b>Skuteczność</b>					
Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	16%	nd	nd	Oszacowania własne na podstawie danych NFZ i GUS z 2020 r.
BPD: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	22%	16%	14%	Oszacowanie na podstawie danych NFZ i publikacji; Oszacowania własne na podstawie danych NFZ i GUS z 2020 r.; Impact-RSV, Han 2015, Lacaze-Masmonteil 2003, Simon 2018, Chang 2010, Feltes 2003, Li 2017, Medrano Lopez 2010, Notario 2014, Tavsu 2014, Castillo 2017
BPD: Redukcja ryzyka hospitalizacji	75%	75%	64%	69%	
HS-CHD: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	14%	16%	9%	
HS-CHD: Redukcja ryzyka hospitalizacji	68%	68%	64%	66%	
1,5kg: Częstość hospitalizacji z powodu RSV	16%	15%	16%	10%	
1,5kg: Redukcja ryzyka hospitalizacji	76%	76%	64%	70%	
<b>Śmiertelność</b>					
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	0,9%	5,74%	nd	Sanchez-Luna 2016, Weiner 2012
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,11%	8,11%	nd	nd	Sampalis 2003
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	1,58%	nd	nd	Sampalis 2003
<b>Powikłania długookresowe</b>					
Przewlekłe po hospitalizacji	2,56%	2,56%	33%	43,00%	Sampalis 2003, Schmidt 2017, Sigurs 2005
Przewlekłe bez hospitalizacji	0,51%	0,51%	10%	8,00%	
<b>Koszt podania</b>					
Dawka paliwizumabu (mg/kg m.c.)	15	15	nd	nd	ChPL Synagis
Minimalna zawartość opakowania (do wastage)	50	50	1	nd	ChPL Synagis
Koszt podania paliwizumabu	108,16	108,16	nd	nd	Zarządzenie Prezesa NFZ <i>Programy lekowe</i>
<b>Koszt zdarzeń niepożądanych</b>					
PAL: Koszt zdarzeń niepożądanych	58,63	58,63	2213,28	nd	Impact-RSV 1998; Lacaze-Masmonteil 2003, Impact-RSV 1998, Chang 2010, Castillo 2017
PLC: Koszt zdarzeń niepożądanych	267,06	267,06	2387,01	nd	

Parametr	Wartość uwzględniona w analizie	Wariant 1	Wariant 2	Wariant 3	Źródło
<b>Koszt hospitalizacji związane z RSV</b>					
Wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAIIT	■	■	■	■	Konsultacje eksperckie
<b>Koszt astmy w długim okresie</b>					
Liczba zaostrzeń w ciągu roku	4	4	2	3	Wood 2010, Bisgaard 2004, średnia arytmetyczna
Odsetek leczenia zaostrzeń w szpitalu	0,73	0,73	0,50	1,00	Nowak 2008
Koszt zaostrzenia astmy leczonego w hospitalizacji	2 201	2 201	3988,3	nd	Zarządzenie Leczenie szpitalne
Koszt zaostrzenia astmy leczonego ambulatoryjnie	247	247	44	nd	Nowak 2008, zarządzenie Prezesa NFZ
Leczenie astmy w 0-4 r.ż.	1 687	1 687	1 774,17	nd	Obwieszczenie MZ w sprawie Wykazu leków refundowanych, charakterystyki produktów leczniczych stosowanych w leczeniu astmy
Leczenie astmy w 4-5 r.ż.	1 352	1 352	1 415,24	nd	
Leczenie astmy w 5-6 r.ż.	1 066	1 066	1 117,58	nd	
Leczenie astmy w 6-12 r.ż.	857	857	908,63	nd	
Leczenie astmy w 12-15 r.ż.	1 230	1 230	1 298,83	nd	
Leczenie astmy w 15-18 r.ż.	1 083	1 083	1 154,83	nd	

W poniższej tabeli przedstawiono koszt profilaktyki paliwizumabem dla dzieci z populacji BPD pomiędzy 1 a 2 rokiem życia, HS-CHD poniżej 2 roku życia oraz UMC<1,5kg.

**Tabela 32. Średni koszt paliwizumabu na jednego pacjenta, w rozbiści na poszczególne subpopulacje**

Rok życia	BPD pomiędzy 1 a 2 rokiem życia	HS-CHD	UMC<1,5kg
Do 1 roku życia [PLN]	■	■	■
Do 2 roku życia [PLN]	■	■	■
Koszt pomiędzy 1 a 2 rokiem życia [PLN]	■	■	■

W tabeli poniżej przedstawiono oszacowany średni koszt leczenia ciężkiej choroby dróg oddechowych związanej z zakażeniem wirusem RS



współczynnik ICUR wynosi 148 389,15 PLN/QALY.

W populacji HS-CHD poniżej 2 r.ż.

ICUR wynosi 122 027,55 PLN/QALY.

W populacji z UMC<1,5kg

ICUR wynosi 69 609,14 PLN/QALY.

współczynnik

współczynnik ICUR wynosi

### 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 Agencji nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 175 926 PLN/QALY, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Synagis wynosi odpowiednio (przedstawione wartości odnoszą się do wariantu bez RSS, z perspektywy NFZ):

- populacja BPD pomiędzy 1 a 2 r.ż.
  - Synagis 50 mg:
  - Synagis 100 mg:
- populacja HS-CHD poniżej 2 r.ż.
  - Synagis 50 mg:
  - Synagis 100 mg:
- populacja UMC<1,5kg
  - Synagis 50 mg:
  - Synagis 100 mg:

Proponowana cena zbytu netto to

### 5.2.3. Wyniki analiz wrażliwości

#### Wyniki deterministycznej analizy wrażliwości

Parametrami mającymi kluczowy wpływ na wnioskowanie z analizy są:

- długość horyzontu czasowego,
- częstość hospitalizacji z powodu RSV,
- ryzyko zgonu, szczególnie w okresie 2 lat od hospitalizacji (przyjęcie tego parametru na poziomie 0% zamiast 8,11% skutkuje ponad 20-krotnym wzrostem wartości ICUR).

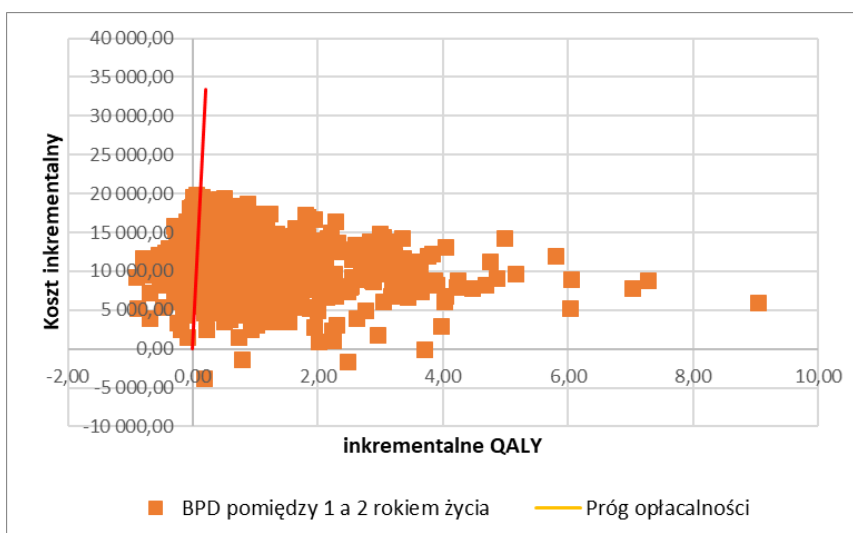
Szczegółowe wyniki deterministycznej analizy wrażliwości przedstawiono w AE Wnioskodawcy.

## Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości (PSA)

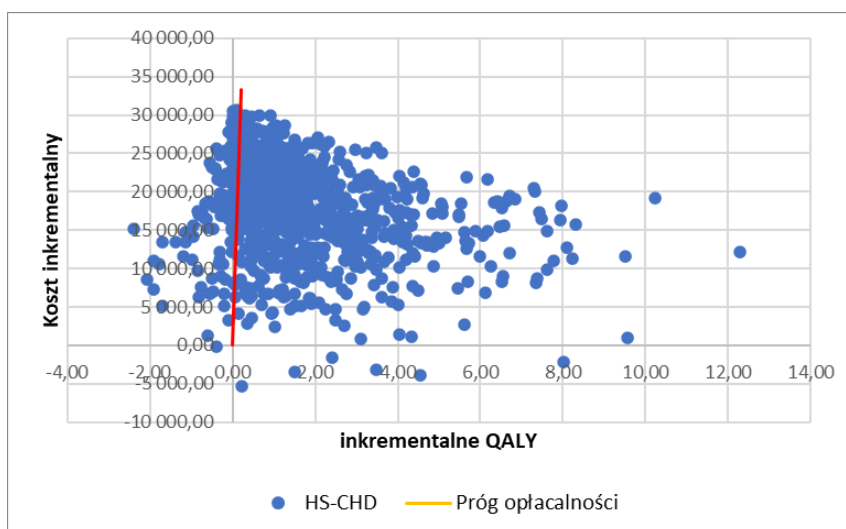
Tabela 35. Rozkłady parametrów testowanych w ramach probabilistycznej analizy wrażliwości

Parametr	Wartość oczekiwana	95% Przedział ufności		ln(SE)	Rozkład
		dolna granica	górną granica		
Częstość hospitalizacji z powodu RSV	15,8%	7,7%	32,2%	36,5%	Normalny
BPD: Redukcja ryzyka hospitalizacji	74,8%	63,7%	82,5%	18,5%	Normalny
HS-CHD: Redukcja ryzyka hospitalizacji	67,5%	57,9%	75,0%	13,3%	Normalny
1,5kg: Redukcja ryzyka hospitalizacji	76,5%	64,2%	84,5%	21,3%	Normalny
Ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji RSV	0,9%	0,8%	1,2%	9,7%	Normalny
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat od hospitalizacji	8,1%	4,7%	14,0%	27,3%	Normalny
Ryzyko zgonu w ciągu 2 lat w grupie kontrolnej	1,58%	1,2%	2,0%	12,5%	Normalny

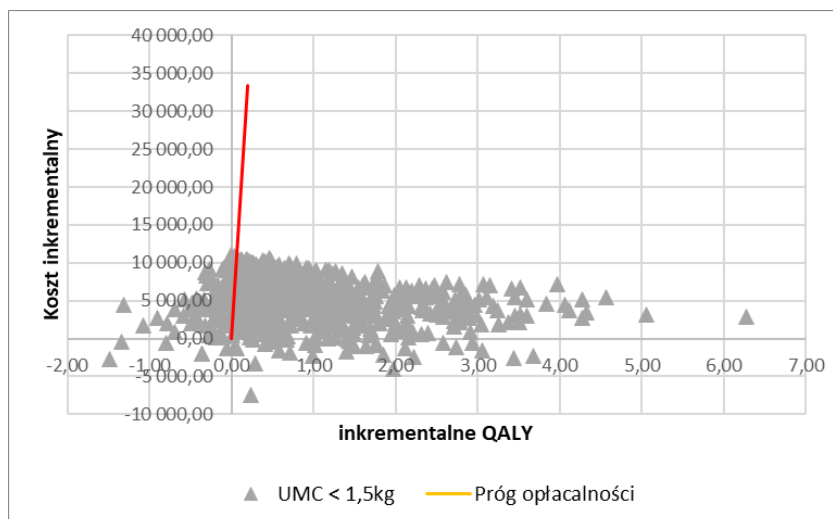
Na poniższych wykresach przedstawiono wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości Wnioskodawcy.



Rysunek 4. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji BPD pomiędzy 1 a 2 r.ż.



Rysunek 5. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji HS-CHD poniżej 2 r.ż.



Rysunek 6. Wyniki probabilistycznej analizy wrażliwości w populacji UMC&lt;1,5kg.

### 5.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej Wnioskodawcy

Tabela 36. 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	Brak uwag
Czy interwencja została określona zgodnie z wnioskiem?	TAK	Brak uwag
Czy wnioskowaną technologię porównano z właściwym komparatorem?	TAK	Brak uwag
Czy jako technikę analityczną wybrano analizę kosztów użyteczności?	TAK	Brak uwag
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	Brak uwag
Czy skuteczność technologii wnioskowanej w porównaniu z wybranym komparatorem została wykazana w oparciu o przegląd systematyczny?	TAK	Tak. Należy jednak zauważyć, że zasadniczy wpływ na generowane przez model farmakoekonomicznym ma wartość odsetka zakażeń RSV w populacji docelowej, parametr ten jest niepewny i trudny do wiarygodnego oszacowania. Wpływ tego parametru na wyniki analizy przedstawiono w ramach obliczeń własnych Agencji.
Czy przyjęto właściwy horyzont czasowy?	TAK	Brak uwag
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	Brak uwag
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został przeprowadzony prawidłowo?	TAK	Brak uwag
Czy uzasadniono wybór zestawu użyteczności stanów zdrowia?	?	Brak uwag
Czy przeprowadzono analizy wrażliwości?	TAK	Brak uwag



### Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- Analizę ekonomiczną przeprowadzono w dożywotnym horyzoncie, co wynika z uwzględnienia w analizie ryzyka zgonu. W związku z niepewnością wynikającą z modelowania w długim horyzoncie czasowym przyjęto, że różnice w ryzyku zgonu wynikające z zakażenia wirusem RS mają wpływ jedynie w trakcie hospitalizacji i w ciągu dwóch lat po hospitalizacji, zgodnie z danymi z badania Sampalis 2003. Po upływie tego okresu ryzyko zgonu modelowano na podstawie danych z tablic trwania życia populacji Polski GUS. Podejście takie jest konserwatywne.
- Uwzględniono tylko jeden typ powikłań długookresowych zakażenia wirusem RS: astmę, co jest podejściem konserwatywnym. Założono, że wpływ na efekty zdrowotne (jakość życia) powikłań długookresowych dotyczy w okresie od 2 do 17 roku życia. Założenie to także jest powszechne w innych analizach ekonomicznych, np. Weiner 2012. Należy też zwrócić uwagę, że w celu uniknięcia podwójnego naliczania kosztów, wpływ na koszty powikłań długookresowych dotyczy okresu od 4 do 17 roku życia.
- W analizie założono, że świadczeniobiorca otrzymuje średnio 4 dawki paliwizumabu (zgodnie z programem lekowym może otrzymać od 3 do 5 dawek). W ramach walidacji kosztów stwierdzono, że koszt paliwizumabu otrzymany przy założeniu 4 dawek jest zgodny z kosztem wynikającym z danych NFZ co do kilkudziesięciu PLN.
- W populacji HS-CHD nie uwzględniano kosztu operacji serca, gdyż przyjęto, że w czasie trwania pojedynczego cyklu (1 rok) operacja serca będzie wykonana u wszystkich dzieci z HS-CHD.

### 5.3.1. Ocena założeń i struktury modelu Wnioskodawcy

Strukturę modelu Wnioskodawcy należy uznać za prawidłową.

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.

Kluczowa niepewność wiąże się z przyjętą częstością hospitalizacji, jest to parametr w istotny wpływ rzutujący na wyniki analizy, a tym samym na wnioskowanie. Autorzy AE Wnioskodawcy przyjęli wartość tego parametru na podstawie odnalezionych badań klinicznych (15,8%), jednak analiza polskich danych rzeczywistej praktyki klinicznej wykazała znacznie niższe wartości tego parametru (nie przekraczające 0,6%). W związku z powyższym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne z uwzględnieniem danych z polskiej praktyki klinicznej. Szczegóły przedstawiono w rozdziale 5.3.4. „Obliczenia własne Agencji”.

Interpretując wyniki AE należy mieć na uwadze, że populację docelową stanowią pacjenci w wieku do 2 r. ż., a efekty modelowane są w horyzoncie dożywotnym, zatem niepewność z tym związana jest bardzo duża, co potwierdza bardzo duży wpływ tego parametru na wyniki analizy (patrz wyniki analizy wrażliwości).

Dodatkowo należy zwrócić uwagę, że długoterminowy wpływ profilaktyki paliwizumabem na późniejsze powikłania, w tym zachorowanie na astmę, jest niepewny.

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, założenie to nie powinno mieć zasadniczego wpływu na wnioskowanie z analizy.

### 5.3.2. Ocena danych wejściowych do modelu

Dane uwzględnione w modelu ekonomicznym Wnioskodawcy można uznać za prawidłowe, dodatkowo istotne parametry modelu testowano w ramach analizy wrażliwości. Kluczowe niepewności przedstawiono w poprzednim rozdziale.



## 6. Ocena analizy wpływu na budżet

Wyniki przedstawione w niniejszym rozdziale zostały zweryfikowane przez analityków Agencji. O ile nie wskazano inaczej w odpowiedniej części, przedstawione wyniki są zgodne z wersją elektroniczną analizy wpływu na budżet i modelem wnioskodawcy.

### 6.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet Wnioskodawcy

#### 6.1.1. Opis modelu Wnioskodawcy

Celem przedłożonej przez wnioskodawcę analizy wpływu na budżet jest oszacowanie wydatków płatnika publicznego (NFZ) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o rozszerzeniu warunków finansowania ze środków publicznych paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV, zgodnie z kryteriami proponowanego programu lekowego.

Wnioskodawca z uwagi na brak współpłacenia świadczeniobiorców wykonał analizę z perspektywy płatnika publicznego. W analizie przyjęto trzyletni horyzont czasowy – I rok: jako okres od stycznia do grudnia 2023 r., II rok: od stycznia do grudnia 2024 r., III rok: od stycznia do grudnia 2025 r. Za początek pierwszego roku przyjęto styczeń 2023 roku.

Analiza uwzględnia scenariusz istniejący, zakładający refundację na obecnych zasadach. Przyjęty przez wnioskodawcę scenariusz nowy dotyczyć powinien oceny zmian polegających na rozszerzeniu definicji sezonu zakażeń RSV o miesiąc wrzesień, rozszerzeniu czasu stosowania maksymalnie do dwóch następujących po sobie sezonów, dodaniu nowych populacji chorych:

- z dysplazją oskrzelowo-płucną, którzy ukończyli pierwszy rok życia a nie ukończyli drugiego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji,
- do drugiego roku życia z hemodynamicznie istotną wadą serca,
- przed ukończeniem 6. m. życia, przy jednoczesnym spełnieniu warunków dla wieku ciążowego nie przekraczającego 35 tyg. oraz niskiej masy urodzeniowej określonej jako równa lub poniżej 1500 g.

Warianty analizy opisane jako minimalny i maksymalny skonstruowano w oparciu o prognozy liczby urodzeń żywych → w prawdopodobnym przyjęto, że liczba urodzeń będzie spadać zgodnie z trendem liniowym wyznaczonym w oparciu o dane z okresu 2017-2020, w minimalnym przyjęto, że liczba urodzeń, będzie spadać w tempie równym różnicy liczby urodzeń w latach 2019 i 2020, w maksymalnym przyjęto, że liczba urodzeń będzie stała na poziomie z 2020 roku.

Wnioskodawca przeprowadził również analizę wrażliwości dla parametrów populacji docelowej, parametrów skuteczności klinicznej, spodziewanego przeżycia oraz danych kosztowych.

#### 6.1.2. Dane wejściowe do modelu

##### Populacja

W pierwszym etapie szacunku populacji przeprowadzonego przez wnioskodawcę przeprowadzono analizę danych dla rocznika 2020 (ostatni rok, dla którego dostępny jest pełny zakres danych), której celem było wyznaczenie liczby świadczeniobiorców spełniających kryteria określone w projekcie programu lekowego B.40. Zbadano współwystępowanie określonych czynników ryzyka i określono liczbę pacjentów spełniających więcej niż jedno kryterium. Następnie oszacowano prawdopodobieństwo spełnienia określonych kryteriów kwalifikacji do profilaktyki zakażeń wirusem RS jako iloraz oszacowanej liczby dzieci i liczby wszystkich urodzeń w 2020 r.

Kolejnym etapem było wyznaczenie prognozy trendu liczby urodzeń żywych ogółem na podstawie danych GUS z lat 2016-2020. Następnie wykorzystując wyniki Etapu I, oszacowano liczbę nowych świadczeniobiorców, spełniających kryteria kwalifikacji proporcjonalnie do prognozowanej liczby urodzeń.

Częstość występowania dysplazji oskrzelowo-płucnej zaczerpnięto z publikacji Bhandari 2007, z kolei liczbę dzieci z krytyczną wrodzoną wadą określono na podstawie ryzyka z publikacji Steurer 2017 zawężonego o odsetek sinicznych wad serca.

W rozdziale wnioskodawca na podstawie danych epidemiologicznych (innych niż rzeczywiste) przedstawił oszacowanie, zgodnie z którym w ciągu roku rodzi się ok 5,2 tys. dzieci spełniających kryteria kwalifikacji do profilaktyki zakażeń wirusem RS. Zakładając, że liczba dzieci zakwalifikowanych wynosi ok. 3,5 tys. można zatem przyjąć, że wskaźnik rozpowszechnienia stosowania profilaktyki wynosi obecnie ok. 67%. Powyższe informacje nie są zgodne z danymi rzeczywistymi, zgodnie z którymi dotychczasowe warunki spełniało ponad dwukrotnie więcej pacjentów, a średnia wysycenia populacji z trzech ostatnich lat sprawozdawczych wyniosła 48,03% populacji docelowej.

Zgodnie z szacunkiem dodatkowej populacji, wnioskodawca przyjął wzrost potencjalnej liczby pacjentów włączonych do programu na poziomie 998 pacjentów w pierwszym roku 973 w roku kolejnym. Mając na względzie dane przedstawione w rozdziale **3.3.2 Liczebność populacji** wzrost wielkości populacji prawdopodobnie jest znacznie niedoszacowany.

**Tabela 37. Rzeczywista liczba nowych kwalifikacji do programu B.40**

Rok sprawozdawczy	2014	2015	2016	2017	2018	2019	2020	2021
Liczba nowych włączeń	1 997	1 283	1 322	1 432	2 877	4 155	3 861	3 738

Przyjęcie przez wnioskodawcę założenia, że dane NFZ obejmują dwa sezony zakażeń, tym samym można wnioskować, że w przeliczeniu na sezon zakażeń technologia wnioskowana jest stosowana w populacji liczącej ok. 3,2 tys. świadczeniobiorców było podejściem nieprawidłowym. W roku 2021 – ostatnie w pełni sprawozdanym na dzień sporządzenia niniejszej analizy – ogółem paliwizumab sprawozdano u 6 095 pacjentów, z których 3 738 było nowowłączonych w tym roku.

### Koszty

W AWB uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednio: substancji czynnej paliwizumab, koszty podania, kwalifikacji, leczenia ciężkiej choroby dróg oddechowych wywołanej zakażeniem wirusem RS, koszty związane ze zgonem w trakcie hospitalizacji, powikłań i zdarzeń niepożądanych.

## 6.2. Wyniki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 38. Wyniki analizy wpływu na budżet: liczebność populacji

Populacja	I rok	II rok
Pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (prognoza dla PL B.40 plus nowi) (min – max)	4 136 (4 085 – 4 272)	3 916 (3 854 – 4 086)
Pacjenci nowi, stanowiący rozszerzenie kryteriów	998 (946 – 1 134)	973 (911 – 1 143)

Tabela 39. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania wnioskodawcy

wariant		
	I rok	II rok
<b>Scenariusz istniejący</b>		
minimalny		
prawdopodobny		
maksymalny		
<b>Scenariusz nowy</b>		
minimalny		
prawdopodobny		
maksymalny		
<b>Koszt paliwizumabu</b>		
minimalny		
prawdopodobny		
maksymalny		
<b>Wynik inkrementalny</b>		
minimalny		
prawdopodobny		
maksymalny		

Zgodnie z szacunkiem wnioskodawcy populacja 998 pacjentów z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV, stanowiących Inkrement liczby pacjentów, określonych jak w zmodyfikowanym wobec istniejącego programie lekowym B.40, generuje koszty scenariusza istniejącego w wysokości [redacted] zł ([redacted] zł w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta). Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej średnioroczny koszt leczenia pacjentów określonych jako scenariusz nowy Metody II w 2021 roku wyniósł **9 925,66 zł**. Należy więc uznać, że model wnioskodawcy predysponuje do znacznego niedoszacowania wyników wyjściowych, przez co przeszacowany jest wynik inkrementalny. Ponadto konstrukcja modelu wnioskodawcy powinna umożliwić ocenę zmian finansowania przez NFZ całkowitej populacji leczonej w programie i poza programem.

Objęcie refundacją nowych grup pacjentów dla produktu Synagis w ramach istniejącego programu lekowego B.40, spowoduje wzrost wydatków o [redacted] zł i [redacted] zł odpowiednio w pierwszym i kolejnym roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę ocenianej technologii, wynosi [redacted] zł oraz [redacted] zł.

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

Tabela 40. 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?	NIE	wnioskodawca liczebność populacji oszacował wyłącznie posługując się epidemiologicznymi z populacji, gdzie przedmiotem analiz była populacja odmienna od docelowej, populację opisywały nieaktualny stan rzeczy należy również wskazać, że nie posilkowano się innym, alternatywnym źródłem danych w żaden sposób nie odniesiono się do zmiany w opisie programu polegającej na rozszerzeniu definicji sezonu zakażeń RSV szacunki analityków Agencji wskazują na prawdopodobne niedoszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku
Czy uzasadniono wybór długości horyzontu czasowego?	TAK	horyzont 3-letni
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?	NIE	przyjęto zbyt ograniczone kategorie finansowanych świadczeń opieki zdrowotnej w ramach populacji docelowej, co skutkuje zaniżeniem scenariusza istniejącego, co może wpływać negatywnie na odbiór oszacowanego inkrementu w analizie wnioskodawcy, wnioskodawca nie posilkował się danymi rzeczywistymi
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	NIE	nie odnaleziono przyczyny nie podjęcia przez wnioskodawcę próby ustalenia modelu leczenia populacji z hemodynamicznie istotną wadą serca w warunkach polskich, w przypadku której odnotowano znaczące rozbieżności pomiędzy stanem faktycznym a przyjętym przez wnioskodawcę
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	komparator w postaci braku aktywnej interwencji uznano za prawidłowe podejście
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	NIE	analiza danych udostępnianych w bazie prowadzonej przez NFZ wykazuje, że przyszła sprzedaż produktu Synagis prawdopodobnie będzie znacznie wyższa od oszacowanej przez wnioskodawcę
Czy twierdzenia i założenia dotyczące przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi z wniosku?	NIE	założenia wnioskodawcy są zupełnie niespójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży, zadeklarowano niższe wartości, nie zidentyfikowano uzasadnienia dla znacznej rozbieżności deklarowanej wiekości dostaw
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	TAK	lek dostępny bezpłatnie
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej zostało dobrze uzasadnione?	TAK	wniosek dotyczy rozszerzenia wskazań objętych refundacją, grupa limitowa istniejąca
Czy dokonano oceny niepewności uzyskiwanych oszacowań?	?	przeprowadzono analizę wrażliwości szczegóły przedstawiono w rozdziale 6.3.2 Wyniki analiz wrażliwości przyjęte zakresy zmienności oraz wybór testowanych parametrów były ograniczone, szczególnie że nie przetestowano innego źródła danych na oszacowanie wielkości populacji docelowej, mającej kluczowe znaczenie na uzyskiwane wyniki

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



### 6.3.1. Ocena modelu Wnioskodawcy

W ramach ograniczeń wnioskodawca zwraca uwagę na niepewność związaną z szacowaniem liczebności populacji docelowej. W opinii wnioskodawcy dla analizowanego problemu zdrowotnego dostępne są wysokiej jakości dane z GUS, które umożliwiają określenie liczby urodzeń w zależności od wieku ciążowego i masy urodzeniowej ciała. Do parametrów obciążonych w największym zakresie niepewnością należy zaliczyć częstość występowania HS-CHD, częstość współwystępowania HS-CHD i BPD oraz częstość występowania BPD pomiędzy 1 a 2 rokiem życia, ponieważ są to dane zaczerpnięte bezpośrednio z publikacji naukowych a nie z danych dla polskiej populacji. W ramach walidacji porównano oszacowania liczebności podgrup dzieci z BPD oraz HS-CHD z dostępnymi danymi z systemu JGP.

Analitycy Agencji zgłaszają, że populacja pacjentów z hemodynamicznie istotną wadą serca jest znacznie niedoszacowana. Na potwierdzenie powyższego stwierdzenia Agencja przedłożyła wyniki analizy baz sprawozdawczo-rozliczeniowych przedstawionych w ramach rozdziału **3.3.2 Liczebność populacji**. oszacowania zostały przeprowadzone w oparciu o zaraportowaną metodologię zliczania pacjentów. Szczególną uwagę zwrócono na populację pacjentów, którzy nie ukończyli drugiego roku życia oraz mają kliniczne potwierdzenie hemodynamicznie istotnej wady serca, którzy na potrzeby analizy byli rozumiani jako pacjenci z rozpoznaniem wg ICD-10 Q20-4 zaszeregowanych zarówno jako rozpoznanie główne lub współistniejące w chwili udzielania świadczenia opieki zdrowotnej. Zwrócono szczególną uwagę, że w przypadku tych pacjentów potencjalnie może dojść do przeszacowania populacji docelowej z uwagi na fakt, że rozpoznania określone przez kody Q20-Q24 nie zawsze mogą oznaczać wadę istotną hemodynamicznie jak wskazano w programie. W związku z powyższym wnioskiem dodatkowo przeanalizowano rodzaje świadczeń i sprawozdawane produkty jednostkowe w danej grupie pacjentów. Przyjęto, że jeżeli wada serca jest istotna będzie wiązać się z interwencją chirurgiczną lub kardiologiczną, a w rodzajach produktów kontraktowych będzie to identyfikowane jako świadczenia związane z operacjami wad serca, świadczeniami z zakresu chirurgii, kardiologii dziecięcej i inne specjalistyczne. Wykazano, że zastosowanie agregacji pacjentów pod względem rodzaju sprawozdanego produktu kontraktowego sprowadza się do oszacowania zbieżnego w 80%, w związku z czym nie modyfikowano metodologii zliczania pacjentów. Pacjentów w tej subpopulacji może być kilkanaście tysięcy a nie kilkaset jak wskazuje wnioskodawca, posilkujący się opiniami ekspertów.

W ograniczeniach dotyczących nieprawidłowości szacowanej wielkości populacji należy również wskazać, że w ramach analiz w żaden sposób nie odniesiono się do zmiany w opisie programu polegającej na rozszerzeniu definicji sezonu zakażeń RSV o miesiąc wrzesień. Nie przedstawiono argumentacji potwierdzającej, że zmiana ta ma charakter wyłącznie administracyjny, czy też potencjalnie przełoży się na wzrost populacji docelowej – rozszerzenie dostępności. Analogicznym problemem jest zmiana opisu polegająca na rozszerzeniu czasu stosowania maksymalnie do dwóch następujących po sobie sezonów. W przypadku tej zmiany również nie odnaleziono odniesienia się wnioskodawcy do zmian wielkości rocznej populacji i generowanych przez to dodatkowych kosztów.

Ponadto konstrukcja scenariusza istniejącego dla pacjentów określonych jak we wniosku był nieprawidłowy, założenia dotyczące przyjętych kategorii generowanych kosztów były zaniżone. Uwaga wpływa na odbiór wielkości inkrementalnego wpływu na budżet płatnika, ponieważ prawdopodobnie koszty wzrosną nieznacznie, co wydaje się potwierdzać analiza analityków Agencji, w której pacjenci w populacji określonej jako „nowa” dla Metody II szacowania populacji generują zużycie zasobów w kwocie średnio 10 tys. zł – znacznie więcej niż scenariusz wnioskodawcy.

Parametry rozpowszechnienia zakażeń RSV, które miałyby realny wpływ na wykorzystanie zasobów systemu opieki zdrowotnej należy uznać za przeszacowane w analizie wnioskodawcy. Przeprowadzono ocenę ryzyka na podstawie analizy baz sprawozdawczo-rozliczeniowych, gdzie wykazano bardzo niskie odsetki zakażeń w analizowanych populacjach pacjentów.

### 6.3.2. Wyniki analiz wrażliwości

Analizę wrażliwości wnioskodawcy przeprowadzono dla parametrów, które w największym stopniu obciążone są niepewnością i mają potencjalnie największy wpływ na wyniki. Dla większości parametrów przeprowadzono analizę wartości skrajnych, która ocenia wpływ na wyniki analizy przyjęcia przez te parametry wartości ekstremalnych lub wyznaczonych na podstawie innego źródła danych.

Testowano założenia dotyczące: udziałów płci wśród modelowanej populacji, częstości hospitalizacji, ryzyka zgonu, częstości powikłań, punktacji TISS-28 dla dzieci wymagających intensywnej terapii, zaostrzeń choroby w ciągu roku.

W żadnym ze scenariuszy nie doszło do zmiany kierunku wyniku inkrementalnego (wykazano dodatkowe obciążenie płatnika). Najbardziej zauważalne zmniejszenie inkrementalnych wydatków płatnika publicznego (o       % w porównaniu do analizy podstawowej) zanotowano w wariacie, w którym podwyższono wynik TISS-28 dla dzieci z RSV wymagających OAiT o 24 pkt. w porównaniu do wariantu podstawowego (16 pkt.).

### 6.3.3. Obliczenia własne Agencji

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała zaraportowane uprzednio liczne ograniczenia, które wpływają bezpośrednio na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, uwzględniające większą populację docelową pacjentów.

#### Koszty - scenariusz istniejący

Przyjęto średnią zaraportowaną dla scenariusza oznaczonego jako nowy według Metody II w rozdziale **3.3.4 Refundacja u pacjentów – obciążenie budżetu**. Średnia suma obciążenia rocznego generowanego przez prawdopodobną populację docelową wyniosła 9 925,66 zł.

#### Populacja

Korzystając z danych rzeczywistych oszacowano, że przyjmując podobny odsetek penetracji rynku jak dla populacji uprzednio możliwej do włączenia oraz szacunki pochodzące z analizy baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ liczebność w modelu przyjęto jak w tabeli poniżej.

Tabela 41. Populacja docelowa, wskazana we wniosku - modyfikacja analityków Agencji

Rok refundacji	Wariant minimalny	Wariant prawdopodobny	Wariant maksymalny
Pierwszy rok refundacji	21 974	23 166	26 327
Drugi rok refundacji	21 191	22 572	26 336

Tabela 42. Wyniki analizy wpływu na budżet: oszacowania analityków Agencji

wariant		I rok		II rok	
<b>Scenariusz istniejący</b>					
prawdopodobny		<span style="background-color: yellow;">                    </span>		<span style="background-color: yellow;">                    </span>	
min	max	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>
<b>Scenariusz nowy</b>					
prawdopodobny		<span style="background-color: yellow;">                    </span>		<span style="background-color: yellow;">                    </span>	
min	max	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>
<b>Wynik inkrementalny</b>					
prawdopodobny		<span style="background-color: yellow;">                    </span>		<span style="background-color: yellow;">                    </span>	
min	max	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>	<span style="background-color: yellow;">          </span>

Wynik inkrementalny może być            wyższy niż ten oszacowany przez wnioskodawcę. W analizie wnioskodawcy oszacowano wzrost wydatków o            zł i            zł, analitycy Agencji oszacowali wzrost na poziomie            zł i            zł odpowiednio dla pierwszego i drugiego roku refundacji. Jednak w analizie wnioskodawcy scenariusz nowy stanowił       % scenariusza istniejącego, a w analizie Analityków       %, co znacząco zmienia wnioskowanie i urealnia analizę obciążenia.

## **7. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez Wnioskodawcę**

W analizie wpływu na budżet oszacowano, że objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego. W związku z tym, zgodnie z wymogami art. 25 pkt 14 lit. c ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, w uzupełnieniu analizy wpływu na budżet wykonano analizę racjonalizacyjną.

Proponowane rozwiązanie polega na objęciu refundacją pierwszego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu, przez co podstawą limitu w grupie jest cena hurtowa za DDD tego odpowiednika (w przypadku objęcia refundacją kolejnych odpowiedników podstawa limitu nie może być wyższa niż cena hurtowa za DDD pierwszego odpowiednika). Równocześnie urzędowa cena zbytu pierwszego odpowiednika z uwzględnieniem liczby DDD w opakowaniu jednostkowym, nie może być wyższa niż 75% urzędowej ceny zbytu jedyne go odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Zaprezentowano skutki przeprowadzenia proponowanego rozwiązania oszczędnościowego w grupie limitowej 1120.0, Lenalidomid.

Wdrożenie proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego pozwoli na uwolnienie środków publicznych w kwocie 54,17 mln zł rocznie, czyli przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Synagis.

Powyższe należałoby uznać za niewystarczające przy uwzględnieniu oszacowań analityków Agencji, w których wzrost wydatków oszacowano na ponad [REDACTED] zł.

## 8. Uwagi do zapisów programu lekowego

Ankietowani przez Agencję eksperci zwrócili uwagę, na kryteria związane z istotną hemodynamicznie wadą serca oraz niewydolnością serca. Jeden z ekspertów dodatkowo zwrócił uwagę na możliwość modyfikowania sezonu immunizacji zgodnie z aktualną epidemiologią w kraju oraz uwzględnienia danych urodzeniowych przy monitorowaniu leczenia w programie.

Tabela 43. Uwagi do zapisów projektu programu lekowego według ekspertów klinicznych

<b>Część programu</b>	<b>prof. Ewa Helwich</b> KK w dz. neonatologii, IMiD	<b>dr hab. Roland Fiszer</b> KW w dz. kardiologii dziecięcej, Śląskie Centrum Chorób Serca	<b>dr Maria Miszczak-Knecht</b> KK w dz. kardiologii dziecięcej, Instytut "Pomnik Centrum Zdrowia Dziecka"
<b>Kryteria kwalifikacji</b>	akceptuję przedstawione kryteria kwalifikacji	ściśle ustalenie definicji i kryteriów niewydolności serca	doprecyzowanie terminu hemodynamicznie istotna wada wrodzona serca. Sugeruję wprowadzenie w postępowaniu kwalifikacyjnym następujących określeń: + czy przed farmakoterapią występowały kliniczne objawy niewydolności krążenia powiększenie wątroby, tachypnoe, duszność, + czy niemowlę przyjmuje leki diuretyczne + jaka jest SAT (saturacja) + czy pacjent z nadciśnieniem płucnym wymaga przyjmowania leków do kwalifikacji powinno wystarczyć spełnienie jednego z warunków
<b>Czas leczenia w programie</b>	powinna istnieć możliwość modyfikowania sezonu immunizacji zgodnie z danymi epidemiologii wirusa w danym sezonie	brak uwag	nie mam uwag
<b>Kryteria wyłączenia z programu</b>	jak dotychczas	brak uwag	nie mam uwag
<b>Badania przy kwalifikacji do leczenia</b>	bez zmian, 15 mg/kg masy ciała i.m.	brak uwag	Opis badania przedmiotowego oraz SAT. Rozumiem, że wada jest badana niezależnie
<b>Monitorowanie leczenia</b>	kwalifikacja zgodnie z danymi urodzeniowymi oraz rozpoznaniem wypisowym z oddziału	brak uwag	nie mam uwag
<b>Monitorowanie programu</b>	jak dotychczas: wywiad i badanie lekarskie przed podaniem kolejnej dawki	brak uwag	nie mam uwag

## 9. Przegląd rekomendacji refundacyjnych

W celu odnalezienia rekomendacji finansowych dotyczących stosowania preparatu Synagis (paliwizumab) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy, w których odniesiono by się w jakikolwiek sposób do analizowanych w ramach niniejszego wniosku zmian polegających na:

- redefinicji sezonu zakażeń RSV (wyszukiwano czy w rekomendacjach refundacyjnych agencje zwracały uwagę na okres szczególnego ryzyka i wynikającym z tego powzięcia działań profilaktycznych);
- immunizacji do dwóch następujących po sobie sezonów (rozpatrywano sytuację, która dopuszczałaby podawanie paliwizumabu przez dwa kolejne sezony zakażeń);
- poszerzeniu populacji z dysplazją oskrzelowo-płucną, którzy ukończyli pierwszy rok życia a nie ukończyli drugiego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji;
- aktualizacji rekomendacji dotyczących pacjentów z hemodynamicznie istotną wadą serca;
- rozszerzeniu kryterium kwalifikacyjnego dla wieku ciążowego nie przekraczającego 35 tyg. oraz niskiej masy urodzeniowej określonej jako równa lub poniżej 1500 g;

przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA oraz innych kluczowych 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 21.11.2022 r. przy zastosowaniu słowa kluczowego palivizumab i Synagis. W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie nowe rekomendacje (CADTH 2020, PHARMAC 2021), które nie została opisane we wcześniejszych raportach Agencji dotyczących wnioskowanej technologii (w różnych wskazaniach).

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie nowe rekomendacje (CADTH 2020, PHARMAC 2021), które nie została opisane we wcześniejszych raportach Agencji dotyczących wnioskowanej technologii (w różnych wskazaniach). Rekomendacja kanadyjska dotyczyła rozszerzenia profilaktyki RSV o niemowlęta Eskimosów w wieku do 4 lat, wydano negatywną rekomendację ze względu na brak danych klinicznych. Zwrócono również uwagę, że oceniano już dwukrotnie podobną propozycję poszerzenia definicji populacji. Rekomendacja nowozelandzka dotyczyła populacji częściowo pokrywającej się z ocenianą – noworodków urodzonych w 29 tygodniu ciąży (niniejszy wniosek rozszerza populację do niemowląt urodzonych przed 32 tyg. ciąży z niską masą urodzeniową). W rekomendacji pozytywnie odniesiono się do ograniczenia do niemowląt w wieku poniżej 24 miesiący, które wymagają podtrzymującego życia wspomaganie wentylacji pozaszpitalnej.

Rekomendacje uwzględnione we wcześniejszych opracowaniach: 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.

W poniższej tabeli przedstawiono rekomendacje refundacyjne uwzględnione w niniejszej AWA.

Tabela 44. Rekomendacje refundacyjne dla Synagis (paliwizumab)

Organizacja rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
CADTH 2020	Zapobieganie infekcjom RSV u niemowląt Eskimosów	<p><b>Decyzja negatywna</b> (niemowlęta eskimoskie).</p> <p>Nie znaleziono literatury dotyczącej oceny skuteczności klinicznej paliwizumabu i profilaktyki w grupach wysokiego ryzyka lub sezonowej i całorocznej u dzieci Eskimosów w wieku do 4 lat. W związku z tym nie można przedstawić żadnych wniosków dotyczących względnej skuteczności klinicznej i opłacalności.</p> <p>Raport Gilca 2018 ocena wpływu rozszerzenia kryteriów profilaktyki paliwizumabem na niemowlęta Nunavik Eskimosów w wieku poniżej 3 miesięcy urodzonych o czasie. Ponieważ powodem rozszerzenia kryteriów w 2016 r. była opinia ekspertów, a nie dowody empiryczne. W raporcie zwrócono również uwagę, że analiza danych po pierwszym roku wdrażania szerszych kryteriów profilaktyki była niejednoznaczna i wymagany był dłuższy okres obserwacji, aby ocenić wpływ profilaktyki paliwizumabem w Nunavik.</p> <p>W raporcie Banerji 2016 stwierdzono, że w niektórych regionach kanadyjskiej Arktyki istnieje duża zmienność przyrostowych wskaźników efektywności kosztowej profilaktyki paliwizumabem w porównaniu z brakiem profilaktyki. Potrzebne są dalsze badania z wykorzystaniem dobrze zaprojektowanych prób klinicznych, aby dostarczyć dowodów na ocenę porównawczej skuteczności klinicznej i opłacalności w populacjach Eskimosów w odniesieniu do stosowania profilaktyki zarówno sezonowej jak i całorocznej oraz w odniesieniu do profilaktyki uniwersalnej i profilaktyki wysokiego ryzyka.</p>
PHARMAC 2022	<p>niemowlęta do 3 r.ż. z ciężką chorobą płuc, neurologiczną lub nerwowo-mięśniową wymagającą wentylacji poza szpitalnej;</p> <p>niemowlęta do 2 r.ż.; urodzone przed 28 tyg. ciąży; lub przed 32 tyg. ciąży; z przewlekłą chorobą płuc; lub pacjent jest Maorysem lub pochodzi z Pacyfiku;</p> <p>niemowlęta do 2 r.ż.; urodzone przed 28 tyg. ciąży z istotną hemodynamiczną wadą serca (nieoperowana prosta wrodzona wada serca ze znacznym przeciekiem lewo-prawo komorowym; lub złożona wrodzona wada serca; lub ciężkie nadciśnienie płucne lub umiarkowana do ciężkiej niewydolność LV</p>	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b></p> <p>RSV jest zwykle obecny w społeczności od maja do października w Nowej Zelandii. Nazywa się to dalej sezonem RSV.</p> <p>Aby jak najszybciej umożliwić potencjalne finansowanie (od 1 czerwca 2022 r.), podjęto skróconą, ukierunkowaną konsultację z klinicystami i DHB. Na początku maja rozesłano pismo konsultacyjne do odpowiednich klinicystów i interesariuszy, którzy są zaangażowani w postępowanie z pacjentami i/lub leczenie niemowląt z grupy wysokiego ryzyka chorób i powikłań związanych z RSV. Zwrócono się w szczególności o opinie na temat kwestii związanych z wdrożeniem i proponowanych kryteriów kwalifikowalności.</p> <p>Odnosnie wniosku o finansowanie paliwizumabu dla dodatkowych grup, w tym:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• niemowląt w wieku poniżej 24 miesięcy, które wymagają podtrzymującego życia wspomagania wentylacji pozaszpitalnej;</li> <li>• noworodków urodzonych w 29 tygodniu ciąży</li> <li>• niemowląt przyjętych na oddział intensywnej terapii pediatrycznej w ciągu ostatnich dwóch lat.</li> </ul> <p>W związku z treścią otrzymanych opinii od ekspertów i skierowanego stanowiska od Komitetu Doradczego ds. Układu Oddechowego, przyjęto że niemowlęta w wieku poniżej 2 lat, które wymagają ciągłej wentylacji pozaszpitalnej, są w grupie wysokiego ryzyka RSV, w związku z czym zmieniono kryteria kwalifikacyjne, aby uwzględnić tę grupę.</p> <p>Agencja uznała, że istnieje szersza grupa niemowląt, w przypadku których można oczekiwać korzyści z paliwizumabu. Proponowane kryteria są zgodne z otrzymanymi opiniami ekspertów klinicznych i mają na celu skierowanie ich do osób o najwyższym ryzyku zachorowania na krążące RSV. Komitet wyraża potrzebę gromadzenia dodatkowych dowodów potwierdzających stosowanie paliwizumabu w innych grupach. Umożliwiłoby to instytucji zasięgnięcie porady na temat potencjalnych korzyści klinicznych z leczenia i potrzeb zdrowotnych dla dodatkowych grup.</p> <p>W przypadku niemowląt, które nie spełniają proponowanych kryteriów i których sytuację kliniczną można uznać za wyjątkową lub spełniające założenia kryteriów, odpowiednią opcją może być tryb wyjątkowych okoliczności (np. ścieżka NPPA lub zwolnienie z SA).</p>



Organizacja rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>Rekomendacje uwzględnione we wcześniejszych opracowaniach Agencji</b>		
<b>OMH 2017 (Kanada)</b>	Profilaktyka ciężkich infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS.	<p><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.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Brak uzasadnienia.</p> <p>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.</p>
<b>G-BA 2008 (Niemcy)</b>	<p>Profilaktyka ciężkich, wymagających hospitalizacji infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanych wirusem RS u dzieci ≤24 m.ż w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń:</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• z istotnymi hemodynamicznie CHD; z dysplazją oskrzelowo-płucną do 6 miesięcy przed rozpoczęciem sezonu zakażeń, które wymagały podaży tlenu, sterydów, leków rozszerzających oskrzela lub diuretyków.</li> </ul>	<p><b>Rekomendacja pozytywna</b> dla finansowania preparatu Synagis z funduszków ubezpieczenia zdrowotnego we wskazaniu profilaktycznego stosowania w celu zapobiegania ciężkim infekcjom dolnych dróg oddechowych spowodowanych zakażeniem RSV.</p> <p><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.</p>
<b>HAS 2002, 2004, 2007, 2017 (Francja)</b>	<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 wywoływanych 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>

Organizacja rok	Wskazanie	Treść i uzasadnienie
<b>PBAC 2005 (Australia)</b>	Profilaktyczne stosowanie paliwizumabu u: <ul style="list-style-type: none"> <li>• dzieci &lt;2 r.ż. z istotną hemodynamicznie CHD;</li> <li>• dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną; niemowląt w wieku &lt;3 mies. oraz w wieku ciążowym ≤35 tyg.</li> </ul>	<u>Rekomendacja negatywna</u> 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.

## 10. Warunki objęcia refundacją w innych państwach

Tabela 45. Warunki finansowania wnioskowanego leku ze środków publicznych w krajach UE i EFTA

Państwo*	50 mg			100 mg		
	Czy jest refundowany?	Warunki refundacji	Cena zbytu netto	Czy jest refundowany?	Warunki refundacji	Cena zbytu netto
Austria	■	■	■	■	■	■
Belgia	■	■	■	■	■	■
Bułgaria	■	■	■	■	■	■
<b>Chorwacja</b>	■	■	■	■	■	■
Cypr	■	■	■	■	■	■
Czechy	■	■	■	■	■	■
Dania	■	■	■	■	■	■
Estonia	■	■	■	■	■	■
Finlandia	■	■	■	■	■	■
Francja	■	■	■	■	■	■
<b>Grecja</b>	■	■	■	■	■	■
Hiszpania	■	■	■	■	■	■
Holandia	■	■	■	■	■	■
Irlandia	■	■	■	■	■	■
Islandia	■	■	■	■	■	■
Liechtenstein	■	■	■	■	■	■
Litwa	■	■	■	■	■	■
Luksemburg	■	■	■	■	■	■
Łotwa	■	■	■	■	■	■
Malta	■	■	■	■	■	■

Państwo*	50 mg			100 mg		
	Czy jest refundowany?	Warunki refundacji	Cena zbytu netto	Czy jest refundowany?	Warunki refundacji	Cena zbytu netto
Niemcy	■	■	■	■	■	■
Norwegia	■			■		
Portugalia	■			■		
Rumunia	■			■		
Słowacja	■	■	■	■		
Słowenia	■	■	■	■	■	■
Szwajcaria	■	■	■	■	■	■
Szwecja	■	■	■	■	■	■
<b>Węgry</b>	■	■	■	■		
Włochy	■	■	■	■	■	■

\* pogrubioną czcionką zaznaczono kraje o zbliżonym PKB na podstawie danych EUTOSTAT za 2021 rok. 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 ■ krajach UE i EFTA (na 30 wskazanych). Lek w ampułce 1 ml (100 mg) jest finansowany w ■ krajach UE i EFTA (na 31 wskazanych). Za kraje o zbliżonym PKB uznano Chorwację, Grecję i Węgry.

■. Szczegółowe warunki refundacji zestawiono w tabeli powyżej.

## 11. Kluczowe informacje i wnioski

### Przedmiot wniosku

Pismem z dnia 4 października 2022 r., znak PLR.4500.837.2022.22.WMO i PLR.4500.838.2022.25.WMO (data wpływu do AOTMiT 04.10.2022), Minister Zdrowia zlecił przygotowanie analizy weryfikacyjnej AOTMiT, stanowiska Rady Przejrzystości oraz rekomendacji Prezesa Agencji na zasadzie art. 35 ust. 1 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia oraz wyrobów medycznych (Dz Dz. U. z 2022 r. poz. 463, 583, 974) w przedmiocie objęcia refundacją produktu leczniczego:

- Synagis (paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, fiol. 0,5 ml, GTIN: 05000456067720,
- Synagis (paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, fiol. 1 ml, GTIN: 05000456067713,

w ramach programu lekowego B.40. Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P 07.2, P 27.1).

### Problem zdrowotny

#### Oddechowy wirus syncytialny:

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

#### Dysplazja oskrzelowo-płucna:

Dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD, ang. *bronchopulmonary dysplasia*), kod ICD-10: P27.1, jest chorobą przewlekłą, która rozwija się u wcześniaków z RDS (ang. *respiratory distress syndrome*) leczonych tlenoterapią i wentylacją mechaniczną z dodatnimi ciśnieniami (PPV, ang. *positive pressure ventilation*). Dysplazja oskrzelowo-płucna powstaje wskutek toksycznego działania tlenu i barotraumy wywołanej przez PPV. Choroba ta została po raz pierwszy opisana w 1967 roku i jej definicja uwzględniała jedynie zmiany radiologiczne. W 1979 roku uwzględniono także kryteria wentylacyjne oraz konieczność tlenoterapii w 28. dniu po urodzeniu w celu utrzymania PaO<sub>2</sub> >50 mmHg. W 1988 roku zaproponowano także uwzględnienie w definicji konieczności tlenoterapii w 36. tygodniu wieku płodowego, lecz ta definicja dotyczy głównie noworodków bardzo niedojrzałych, o masie ciała mniejszej niż 1 kg.

#### Wrodzone wady serca:

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. W zależności od obecności lub braku przecieków prawo-lewych wyróżnia się sinicze i niesinicze wady serca. CHD może być hemodynamicznie istotne, jeśli znacząco oddziałuje na perfuzję krwi lub wpływa na krążenie. O hemodynamicznie istotnej CHD mówimy wówczas, gdy zmienia przepływ krwi lub istotnie wpływa na krążenie. Do hemodynamicznie istotnych CHD należą: sinicze wady serca, nadciśnienie płucne i niewydolność serca. Do wnioskowanego programu lekowego kwalifikują się dzieci z następującymi rozpoznaniemami 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.

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.

### Alternatywne technologie medyczne

Brak jest technologii refundowany technologii alternatywnych. Wnioskodawca wybrał brak profilaktyki połączonej z postępowaniem objawowym jako technologię alternatywną do wnioskowanej. Wybór komparatora uznano za zasadny.

## Skuteczność kliniczna i praktyczna

W ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano 3 pierwotne badania z randomizacją, spełniające predefiniowane kryteria włączenia PICOS:

- Populacja pacjentów poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej: 1 RCT – Impact-RSV: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, kontrolowane placebo (paliwizumab N=1002 vs placebo N=500);
- Populacja pacjentów poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca: 1 RCT – Feltes 2003: wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, kontrolowane placebo (paliwizumab N=639 vs placebo N=648);
- Populacja pacjentów w wieku <6 miesięcy, urodzonych w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g: 2 RCT – Impact-RSV i Tavsus 2014: jednoośrodkowe badanie z randomizacją i grupą kontrolną (paliwizumab N=39 vs kontrola - brak profilaktyki N=41).

Należy zaznaczyć, iż produkt leczniczy Synagis był kilkakrotnie oceniany w Agencji (szczegóły patrz rozdz. 3.1.1.3. „Wcześniejsze oceny wnioskowanej technologii”), a wyniki badań RCT oceniających efektywność kliniczną są tożsame dla jego wcześniejszych ocen.

Zgodnie z wynikami dokonanej oceny Wnioskodawcy, w zakresie wszystkich domen metodyka badań Impact-RSV 1998 oraz Feltes 2003 charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego, natomiast w przypadku badania Tavsus 2014 ryzyko błędu systematycznego jest średnie.

Należy mieć na względzie, że znaczna część analizowanych wyników z zakresu skuteczności paliwizumabu, zaczerpnięte z badania Impact-RSV dla subpopulacji: dzieci poniżej 2. roku życia z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz dzieci w wieku <6 miesięcy, urodzonych w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g dotyczyła populacji szerszej, tj. wszystkich pacjentów zakwalifikowanych do tej próby. Proporcja pacjentów z BPD vs grupa dzieci przedwcześnie urodzonych włączonych do omawianego badania wynosiła ok. 1:1. Ocena profilu bezpieczeństwa z badania Impact-RSV w całości obejmuje obie grupy pacjentów łącznie. Dodatkowo w przypadku populacji z BPD w wieku między 1 a 2 r. ż. brak jest danych umożliwiających wnioskowanie, wyniki przedstawiono łącznie dla populacji poniżej 2 r. ż.

### Populacja pacjentów poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej

Wyniki dotyczą subpopulacji pacjentów badania Impact-RSV, w wieku ≤24 miesięcy, u których w ciągu ostatnich 6 miesięcy rozpoznano klinicznie dysplazję oskrzelowo-płucną. Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego, w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu w subpopulacji pacjentów z BPD (7,9% vs 12,8%, OR = 0,58 (0,36; 0,95)). Pozostałe wyniki badania Impact-RSV dotyczą szerszej populacji pacjentów.

### Populacja pacjentów poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego badania Feltes 2003, w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu (5,3% vs 9,7%, OR = 0,52 (0,34; 0,80)). Statystycznie znamienne różnice na korzyść ocenianej interwencji odnotowano także w analizie podgrup omawianego parametru wśród pacjentów z CHD innym niż postać sinicza (5,0% vs 11,8%, OR = 0,46 (0,21, 0,73)), oraz w grupie dzieci ≤ 6 m.ż. (6,9% vs 12,2%, OR = 0,46 (0,27; 0,78)). Ponadto statystycznie istotne różnice pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu raportowano w przypadku częstości przedłużonej (≥14 dni) hospitalizacji z powodu RSV: 0,8% vs 2,5%, OR = 0,31 (0,11; 0,86) czy częstości hospitalizacji bez względu na przyczynę: 54,9% vs 62,3%, OR = 0,74 (0,59; 0,92).

### Populacja pacjentów <6 miesięcy, urodzonych w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g

Wyniki dotyczą subpopulacji pacjentów badania Impact-RSV, dzieci urodzonych w ≤35 tygodniu wieku ciążowego, które miały ≤6 miesięcy w momencie kwalifikacji do badania, (średnia masa ciała pacjentów w badaniu wynosiła 1300 g).

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego, w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu w subpopulacji pacjentów urodzonych w ≤35 t.c. (bez BPD) (1,8% vs 8,1%, OR = 0,21 (0,09; 0,46)). Pozostałe wyniki badania Impact-RSV dotyczą szerszej populacji pacjentów.

W przypadku badania Tavsus 2014 analiza punktu końcowego, w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu, zarówno w pierwszym (0% vs 23,8%, OR = 0,037 (0,002; 0,66), populacja ITT) jak i drugim sezonie (wynik tożsamy z wynikiem dla 1 sezonu). Statystycznie istotne różnice pomiędzy paliwizumabem a brakiem profilaktyki



na korzyść ocenianej interwencji odnotowano również w przypadku częstości infekcji dolnych dróg oddechowych spowodowana zakażeniem RSV w pierwszym sezonie (22,0% vs 52,4%, OR = 0,26 (0,10; 0,67), populacja ITT) oraz drugim sezonie (14,6% vs 47,6%, OR = 0,19 (0,07; 0,54), populacja ITT). Brak różnic istotnych statystycznie pomiędzy grupami wykazano m. in. dla częstości hospitalizacji z innego powodu niż zakażenie RSV. Ze względu na zdecydowanie niższą wiarygodność badania Tavsus 2014 w AWA nie przedstawiono wyników szczegółowych

W ramach analizy dodatkowej uwzględniono 14 badań oceniających skuteczność praktyczną paliwizumabu w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy. Powyższe dane wskazują, iż w przypadku punktu końcowego częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, w próbach klinicznych uzyskiwano wartości wyższe aniżeli w badaniach typu RWD, w subpopulacjach z dziećmi z dysplazją oskrzelowo-płucną lub hemodynamicznie istotną wrodzłą wadą serca lub zbliżone jak w subpopulacji dzieci urodzonych przedwcześnie z urodzeniową masą ciała nieprzekraczającą 1 500 g. Średnia liczba dni pobytu w szpitalu w wyniku zakażenia RSV była natomiast zbliżona w badaniach klinicznych vs dane typu real-life, wyższa w grupie dzieci z HSCHD oraz niższa w subpopulacji niemowląt urodzonych przedwcześnie. Zarówno w badaniach klinicznych jak i praktyce zgony związane z podaną interwencją nie występowały, natomiast zgony związane z RSV albo nie odnotowywano albo ich częstość była bardzo niska (maks. 0,4%).

### Analiza bezpieczeństwa

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu w porównaniu z placebo dla 150-dniowego okresu obserwacji przedstawiono jedynie dla ogólnej populacji pacjentów badania Impact-RSV. Brak jest danych odnoszących się do poszczególnych subpopulacji.

Podczas 150-dniowego okresu obserwacji częstość występowania zdarzeń niepożądanych ocenionych jako związane z leczeniem była zbliżona w obu grupach i wyniosła 11% i 10%, odpowiednio w ramieniu paliwizumabu oraz placebo. Nie stwierdzono statystycznie istotnych różnic pomiędzy ocenianą interwencją a brakiem profilaktyki w zakresie tego punktu końcowego.

W sposób statystycznie istotny częściej w ramieniu paliwizumabu względem placebo raportowano wystąpienie podniesionego poziomu aminotransferazy asparaginianowej (AST) (3,6% vs 1,6%; p=0,036). Był to jedyny punkt końcowy gdzie wykazano IS różnice. Dodatkowo należy podkreślić, że w analizie AEs ocenionych wg badacza jako potencjalnie związane z zastosowanym leczeniem, pomiędzy grupami nie odnotowano różnic.

W pracy Tavsus 2014, dotyczącej populacji pacjentów <6 miesięcy, urodzonych w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g, nie raportowano zgonów w żadnej z porównywanych grup, w przypadku utraty pacjentów z badania nie odnotowano różnic istotnych statystycznie (PAL 4,9%; PLC 2,4%).

W badaniu Feltes 2003, uwzględniającym pacjentów <6 miesięcy, urodzonych w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g, zaobserwowano 21 zgonów w grupie paliwizumabu i 27 w grupie placebo, różnica nie była istotna statystycznie. 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 niesinicznymi 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.

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

W populacji BPD pomiędzy 1 a 2 r.ż.

współczynnik ICUR wynosi 148 389,15 PLN/QALY.

W populacji HS-CHD poniżej 2 r.ż.

współczynnik

ICUR wynosi 122 027,55 PLN/QALY.

W populacji z UMC<1,5kg [redacted] współczynnik ICUR wynosi 69 609,14 PLN/QALY.

W związku ze zidentyfikowaną niepewnością związaną z kluczowym parametrem analizy (częstość hospitalizacji) i przesłankami z analizy danych rzeczywistych (NFZ) o zdecydowanie niższej, w stosunku do użytych w analizie Wnioskodawcy, wartości tego parametru analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne z uwzględnieniem danych z polskiej praktyki klinicznej. Poniższe wyniki mają charakter eksploracyjny i mają na celu unaocznienie wpływu niepewności związanej z tym parametrem na wnioskowanie z analizy. Do obliczeń przyjęto, że częstość hospitalizacji w populacji docelowej wynosi 0,288% (zamiast 15,8% uwzględnionych w AE Wnioskodawcy). Pozostałe parametry pozostały bez zmian, [redacted]

W populacji BPD pomiędzy 1 a 2 r.ż. [redacted]

współczynnik ICUR wynosi 8 907 343,12 PLN/QALY. Wartość progowa częstości hospitalizacji została oszacowana na 13,50%.

- W populacji HS-CHD poniżej 2 r.ż. [redacted]

współczynnik ICUR wynosi 7 463 701,27 PLN/QALY. Wartość progowa częstości hospitalizacji została oszacowana na 11,31%.

- W populacji z UMC<1,5kg [redacted]

współczynnik ICUR wynosi 4 551 394,15 PLN/QALY. Wartość progowa częstości hospitalizacji została oszacowana na 6,93%.

Przy wartości ICUR oszacowanej w ramach obliczeń Agencji i progę opłacalności wynoszącym 175 926 PLN/QALY, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Synagis wynosi odpowiednio (przedstawione wartości odnoszą się do [redacted] perspektywy NFZ):

- populacja BPD pomiędzy 1 a 2 r.ż.
  - Synagis 50 mg: [redacted]
  - Synagis 100 mg: [redacted]
- populacja HS-CHD poniżej 2 r.ż.
  - Synagis 50 mg: [redacted]
  - Synagis 100 mg: [redacted]
- populacja UMC<1,5kg – cena niemożliwa do oszacowania [redacted]

### Wpływ na budżet płatnika publicznego

Zgodnie z szacunkiem wnioskodawcy populacja 998 pacjentów z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV, stanowiących Inkrement liczby pacjentów, określonych jak w zmodyfikowanym wobec istniejącego programie lekowym B.40, generuje koszty scenariusza istniejącego w wysokości [redacted] zł ([redacted] zł w przeliczeniu na pojedynczego pacjenta). Zgodnie z wynikami badania rzeczywistej praktyki klinicznej średnioroczny koszt leczenia pacjentów określonych jako scenariusz nowy Metody II w 2021 roku wyniósł **9 925,66 zł**. Należy więc uznać, że model wnioskodawcy predysponuje do znacznego niedoszacowania wyników wyjściowych, przez co przeszacowany jest wynik inkrementalny. Ponadto konstrukcja modelu wnioskodawcy powinna umożliwić ocenę zmian finansowania przez NFZ całkowitej populacji leczonej w programie i poza programem.

Objęcie refundacją nowych grup pacjentów dla produktu Synagis w ramach istniejącego programu lekowego B.40, spowoduje wzrost wydatków o [redacted] zł i [redacted] zł odpowiednio w pierwszym i kolejnym roku refundacji. Składowa kosztu, stanowiąca kwotę ocenianej technologii, wynosi [redacted] zł oraz [redacted] zł.

Analitycy Agencji zgłaszają, że populacja pacjentów z hemodynamicznie istotną wadą serca jest znacznie niedoszacowana. W ograniczeniach dotyczących nieprawidłowości szacowanej wielkości populacji należy również wskazać, że w ramach analiz w żaden sposób nie odniesiono się do zmiany w opisie programu polegającej na rozszerzeniu definicji sezonu zakażeń RSV o miesiąc wrzesień. Nie przedstawiono argumentacji

potwierdzającej, że zmiana ta ma charakter wyłącznie administracyjny, czy też potencjalnie przełoży się na wzrost populacji docelowej – rozszerzenie dostępności. Analogicznym problemem jest zmiana opisu polegająca na rozszerzeniu czasu stosowania maksymalnie do dwóch następujących po sobie sezonów. W przypadku tej zmiany również nie odnaleziono odniesienia się wnioskodawcy do zmian wielkości rocznej populacji i generowanych przez to dodatkowych kosztów.

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu Wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała zaraportowane uprzednio liczne ograniczenia, które wpływają bezpośrednio na wiarygodność przedstawionych przez Wnioskodawcę wyników. W związku z tym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne, uwzględniające większą populację docelową pacjentów.

Wynik inkrementalny może być [ ] wyższy niż ten oszacowany przez wnioskodawcę. W analizie wnioskodawcy oszacowano wzrost wydatków o [ ] zł i [ ] zł, analitycy Agencji oszacowali wzrost na poziomie [ ] zł i [ ] zł odpowiednio dla pierwszego i drugiego roku refundacji. Jednak w analizie wnioskodawcy scenariusz nowy stanowił [ ] scenariusza istniejącego, a w analizie Analityków [ ], co znacząco zmienia wnioskowanie i urealnia analizę obciążenia.

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

Ankietowani przez Agencję eksperci zwrócili uwagę, na kryteria związane z istotną hemodynamicznie wadą serca oraz niewydolnością serca. Jeden z ekspertów dodatkowo zwrócił uwagę na możliwość modyfikowania sezonu immunizacji zgodnie z aktualną epidemiologią w kraju oraz uwzględnienia danych urodzeniowych przy monitorowaniu leczenia w programie.

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

W wyniku wyszukiwania odnaleziono dwie nowe rekomendacje (CADTH 2020, PHARMAC 2021), które nie została opisane we wcześniejszych raportach Agencji dotyczących wnioskowanej technologii (w różnych wskazaniach). Rekomendacja kanadyjska dotyczyła rozszerzenia profilaktyki RSV o niemowlęta Eskimosów w wieku do 4 lat, wydano negatywną rekomendację ze względu na brak danych klinicznych. Zwrócono również uwagę, że oceniano już dwukrotnie podobną propozycję poszerzenia definicji populacji. Rekomendacja nowozelandzka dotyczyła populacji częściowo pokrywającej się z ocenianą – noworodków urodzonych w 29 tygodniu ciąży (niniejszy wniosek rozszerza populację do niemowląt urodzonych przed 32 tyg. ciąży z niską masą urodzeniową). W rekomendacji pozytywnie odniesiono się do ograniczenia do niemowląt w wieku poniżej 24 miesięcy, które wymagają podtrzymującego życia wspomaganie wentylacji pozaszpitalnej.

Rekomendacje uwzględnione we wcześniejszych opracowaniach: 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 w ocenie analityków Agencji spełniały wymagania minimalne określone w Rozporządzeniu ws. wymagań minimalnych.

## 13. Źródła

### Badania pierwotne i wtórne

<b>Feltes 2003</b>	Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, i in. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. <i>The Journal of Pediatrics</i> . 2003; 143(4):532–540.
<b>Garegnani 2021</b>	Garegnani, L., Styrismisdóttir, L., Roson Rodriguez, P., Escobar Liquitay, C. M., Esteban, I. and Franco, J. V. Palivizumab for preventing severe respiratory syncytial virus (RSV) infection in children. <i>Cochrane Database Syst Rev</i> . 2021. 11(11):Cd013757.
<b>Impact-RSV 1998</b>	The IMPact-RSV Study Group. Palivizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Virus Monoclonal Antibody, Reduces Hospitalization From Respiratory Syncytial Virus Infection in High-risk Infants. <i>Pediatrics</i> (1998) 102 (3): 531–537. <a href="https://doi.org/10.1542/peds.102.3.531">https://doi.org/10.1542/peds.102.3.531</a>
<b>Simões 2018</b>	Simões, E. A. F., Bont, L., Manzoni, P., Fauroux, B., Paes, B., Figueras-Aloy, J., Checchia, P. A. and Carbonell-Estrany, X. Past, Present and Future Approaches to the Prevention and Treatment of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children. <i>Infect Dis Ther</i> . 2018. 7(1):87-120.
<b>Tavsu 2014</b>	Tavsu I, Gursoy T, Dirman S, Erbil N, Ovali F. Palivizumab prophylaxis: does it have any influence on the growth and development of the infants? <i>Am J Perinatol</i> . 2014 Sep;31(8):667-72. doi: 10.1055/s-0033-1356485. Epub 2013 Sep 10. PMID: 24022378.

### Rekomendacje kliniczne i finansowe

<b>CADTH 2020</b>	Health Technology Review, RC1217-000, Palivizumab For Infection Prevention in Inuit Infants: A Review of the Clinical Effectiveness and Cost-Effectiveness (Last Updated: February 24, 2020), Palivizumab for infection prevention in inuit infants: a review of the clinical effectiveness and cost-effectiveness. Ottawa: CADTH; 2019 Dec. (CADTH rapid response report: summary with critical appraisal). <a href="https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2020/RC1217%20Palivizumab%20Prophylaxis%20Final.pdf">https://www.cadth.ca/sites/default/files/pdf/htis/2020/RC1217%20Palivizumab%20Prophylaxis%20Final.pdf</a>
<b>G-BA 2008</b>	Rekomendacja finansowa G-BA w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis), 28.11. 2008 Dostęp: <a href="https://www.g-ba.de/">https://www.g-ba.de/</a> [dostęp: 25.07.2018 r.]
<b>HAS 2002</b>	Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis), 6 listopada 2002; <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031272.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031272.pdf</a> [dostęp: 25.07.2018 r.]
<b>HAS 2004</b>	Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis), 13 października 2004; <a href="http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031681.pdf">http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/ct031681.pdf</a> [dostęp: 25.07.2018 r.]
<b>HAS 2007</b>	Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis), 19 grudnia 2007; <a href="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</a> [dostęp: 25.07.2018 r.]
<b>HAS 2017</b>	Rekomendacja finansowa HAS w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis), 5 kwietnia 2017, <a href="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</a> [dostęp: 25.07.2018 r.]
<b>MGE 2017</b>	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. <i>Cardiol Young</i> 27(8):1504–1521.
<b>NPA 2018</b>	Goldstein M et al. National Perinatal Association 2018 Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention Clinical Practice Guideline: An Evidence-Based Interdisciplinary Collaboration. <i>Neonatology Today</i> . 2017 (12)10: 1-14.
<b>OMH 2017</b>	Rekomendacja OMH w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagis), 2016 <a href="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</a> [dostęp: 25.07.2018 r.]
<b>PBAC 2005</b>	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. MARCH 2005 <a href="http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2005-03/2005-03-pbac-outcomes-subsequent.pdf">http://www.pbs.gov.au/industry/listing/elements/pbac-meetings/pbac-outcomes/2005-03/2005-03-pbac-outcomes-subsequent.pdf</a> [dostęp: 25.07.2018 r.]
<b>PGE 2016</b>	Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Pod redakcją: Hryniewicz W, A brecht P, Radzikowski A. Wersja z dnia 31 marca 2017 r. <a href="http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/Rekomendacje2016.pdf">http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/Rekomendacje2016.pdf</a> [dostęp: 25.07.2018 r.]
<b>PHAC 2014</b>	Canada PHA of. (2015) Canadian Immunization Guide: Part 5 - Passive Immunization. education and awareness:guidance <a href="https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-5-passive-immunization.html#p5a2">https://www.canada.ca/en/public-health/services/publications/healthy-living/canadian-immunization-guide-part-5-passive-immunization.html#p5a2</a> [dostęp: 25.07.2018 r.]

<b>PHARMAC 2022</b>	Decision to fund palivizumab for infants and young children at high risk of respiratory syncytial virus during the COVID-19 pandemic, Initial application (palivizumab for RSV for the 2022/2023 RSV seasons, in the context of the COVID-19 pandemic) only from a paediatrician <a href="https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-2022-05-16-palivizumab/">https://pharmac.govt.nz/news-and-resources/consultations-and-decisions/decision-2022-05-16-palivizumab/</a>
<b>PHE 2015</b>	Respiratory syncytial virus: the green book, chapter 27a. Public Health England. <a href="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</a> [dostęp: 25.07.2018 r.]
<b>PTN 2017</b>	Standardy opieki medycznej nad noworodkiem w Polsce. Zalecenia Polskiego Towarzystwa Neonatologicznego. Wydanie II (2017) zaktualizowane i uzupełnione.
<b>Pozostałe publikacje</b>	
<b>Bhandari 2007</b>	Bhandari A, Bhandari V. Bronchopulmonary dysplasia: an update. <i>Indian J Pediatr.</i> 2007 Jan;74(1):73-7. doi: 10.1007/s12098-007-0032-z. PMID: 17264460. <a href="https://doi.org/10.1007/s12098-007-0032-z">https://doi.org/10.1007/s12098-007-0032-z</a>
<b>Bisgaard 2004</b>	Bisgaard H, Zielen S, Garcia-Garcia ML, Johnston SL, Gilles L, Menten J, Tozzi CA, Polos P. Montelukast reduces asthma exacerbations in 2- to 5-year-old children with intermittent asthma. <i>Am J Respir Crit Care Med.</i> 2005 Feb 15;171(4):315-22. doi: 10.1164/rccm.200407-894OC. Epub 2004 Nov 12. PMID: 15542792.
<b>Castillo 2017</b>	Castillo 2017: Leandro Martin Castillo, Gabriela Bugarina, Juan Carlos Arias, Jairo Israel Barajas Rangel, Maria Elina Serrad, Nestor Vain, One-year observational study of palivizumab prophylaxis on infants at risk for respiratory syncytial virus infection in Latin America, <i>J Pediatr (Rio J).</i> 2017;93(5):467-474.
<b>Cegielska 2018</b>	Cegielska K., Pogonowska M., Kalicki B., An analysis of respiratory syncytial virus infections in children up to 24 months old hospitalised in the Department of Paediatrics, Paediatric Nephrology and Allergology of the Military Institute of Medicine between 2016 and 2017, <i>Pediatr Med Rodz</i> 2018, 14 (1), p. 69–77
<b>Chang 2010</b>	Chang 2010: Chang S. G. Park M. S. and Yu J. E. Outcomes of palivizumab prophylaxis for respiratory syncytial virus infection in preterm children with bronchopulmonary dysplasia at a single hospital in Korea from 2005 to 2009. <i>J Korean Med Sci.</i> 2010. 25(2):251-6.
<b>Han 2015</b>	Han, Y. M., Seo, H. J., Choi, S. H., Jung, Y. J., Ahn, S. Y., Yoo, H. S., Sung, S. I., Shim, J. W., Lee, Y. K., Ko, S. Y., Shin, S. M., Hwang, J. H., Lee, J. H., Choi, B. M., Kim, E. S., Jeon, J. H., Kim, S. S., Chang, Y. S. and Park, W. S. Effect of Prophylactic Palivizumab on Admission Due to Respiratory Syncytial Virus Infection in Former Very Low Birth Weight Infants with Bronchopulmonary Dysplasia. <i>J Korean Med Sci.</i> 2015. 30(7):924-31.
<b>Lacaze-Masmonteil 2003</b>	Lacaze-Masmonteil 2003: Lacaze-Masmonteil T Seidenberg J Mitchell I and the Second Season Safety Study Group Evaluation of the Safety of Palivizumab in the Second Season of Exposure in Young Children at Risk for Severe Respiratory Syncytial Virus Infection <i>Drug Safety</i> 2003; 26 (4): 283-291
<b>Li 2017</b>	Li A, Wang D, Lanctôt K, I in., for the CARESS Investigators, Comparing First- and Second-year Palivizumab Prophylaxis in Patients With Hemodynamically Significant Congenital Heart Disease in the CARESS Database (2005–2015), <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2017;36:445–450.
<b>Medrano Lopez 2010</b>	Medrano Lopez C, García-Guereta L, and CIVIC Study Group, Community-acquired Respiratory Infections in Young Children With Congenital Heart Diseases in the Palivizumab Era, The Spanish 4-Season Civic Epidemiologic Study, <i>Pediatr Infect Dis J</i> 2010;29: 1077–1082.
<b>Nowak 2008</b>	Nowak A Kosmęda A Boznański A Koszty leczenia szpitalnego zaostrzeń astmy oskrzelowej u dzieci <i>Pediatrica Polska</i> Volume 83 Issue 1 2008 Pages 39-44 ISSN 0031-3939 <a href="https://doi.org/10.1016/S0031-3939(08)70287-7">https://doi.org/10.1016/S0031-3939(08)70287-7</a> . ( <a href="https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031393908702877">https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0031393908702877</a> )
<b>Sampalis 2003</b>	Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. <i>The Journal of Pediatrics.</i> 2003; 143(5 Suppl):S150-156.
<b>Sanchez-Luna 2016</b>	Sanchez-Luna M Burgos-Pol R Oyagüez I Figueras-Aloy J Sánchez-Solís M Martínón-Torres F Carbonell-Estrany X. Cost-utility analysis of Palivizumab for Respiratory Syncytial Virus infection prophylaxis in preterm infants: update based on the clinical evidence in Spain. <i>BMC Infect Dis.</i> 2017 Oct 17;17(1):687. doi: 10.1186/s12879-017-2803-0. PMID: 29041909; PMCID: PMC5645982.
<b>Simon 2018</b>	Simon A Gehrmann S Wagenpfeil G Wagenpfeil S. Risk Factors and Main Indications for Palivizumab Prophylaxis in a Second Season Population: Results From the German Synagis Registry 2009-2016. <i>Pediatr Infect Dis J.</i> 2018 Oct;37(10):987-991. doi: 10.1097/INF.0000000000002133. PMID: 30020201.
<b>Steurer 2017</b>	Steurer MA, Baer RJ, Keller RL, Oltman S, Chambers CD, Norton ME, Peyvandi S, Rand L, Rajagopal S, Ryckman KK, Moon-Grady AJ, Jelliffe-Pawlowski LL. Gestational Age and Outcomes in Critical Congenital Heart Disease. <i>Pediatrics.</i> 2017 Oct;140(4):e20170999. doi: 10.1542/peds.2017-0999. Epub 2017 Sep 8. PMID: 28885171. <a href="https://publications.aap.org/pediatrics/article-lookup/doi/10.1542/peds.2017-0999">https://publications.aap.org/pediatrics/article-lookup/doi/10.1542/peds.2017-0999</a>
<b>Weiner 2012</b>	Weiner Leonard B. et al. "Cost-effectiveness analysis of palivizumab among pre-term infant populations covered by Medicaid in the United States." <i>Journal of Medical Economics</i> 15.5 (2012): 997-1018.



## 14. Załączniki

- Zał. 1. Synagis (paliwizumab) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus, RSV) – analiza problemu decyzyjnego, ██████████ Kraków, 2022.
- Zał. 2. Synagis (paliwizumab) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus, RSV) – analiza kliniczna, ██████████ Kraków, 2022.
- Zał. 3. Synagis (paliwizumab) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV – analiza ekonomiczna, ██████████ Kraków, 2022.
- Zał. 4. Synagis (paliwizumab) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV – analiza wpływu na system ochrony zdrowia, ██████████, 2022.
- Zał. 5. Synagis (paliwizumab) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV – analiza racjonalizacyjna, ██████████ Kraków, 2022.