



## Rekomendacja nr 122/2022

z dnia 5 grudnia 2022 r.

Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

w sprawie objęcia refundacją produktu leczniczego

Synagis (palivizumabum)

w ramach programu lekowego B.40.

„Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P 07.2, P 27.1)

Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu leczniczego Synagis (palivizumabum) w ramach programu lekowego B.40. „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P 07.2, P 27.1) pod warunkiem [REDACTED]

### Uzasadnienie rekomendacji

Wyniki dla wnioskowanej populacji pacjentów poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD) wykazały statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu w subpopulacji pacjentów z BPD dla punktu końcowego w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV (7,9% vs 12,8%, OR = 0,58 (0,36; 0,95). Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego badania Feltes 2003 dotyczącego populacji pacjentów poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (CHD) 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  $\leq 6$  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 ( $\geq 14$  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). Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu również w populacji pacjentów  $< 6$  miesięcy, urodzonych w lub przed 35 tyg. ciąży z masą urodzeniową mniejszą lub równą 1500 g. (1,8 % vs 8,1% OR=0,21 (0,09;0,46)).

W międzynarodowych rekomendacjach klinicznych zwraca się znaczną uwagę na brak alternatywnych technologii lekowych oraz zmniejszenie przez paliwizumab częstości hospitalizacji w porównaniu z brakiem profilaktyki. Należy jednak dodać, że korzyści ze stosowania preparatu Synagis zostały uznane za umiarkowane.

### Przedmiot wniosku

Zlecenie Ministra Zdrowia dotyczy zasadności finansowania ze środków publicznych produktu leczniczego: Synagis (palivizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, fiol. 0,5 ml, kod GTIN: 05000456067720, cena zbytu netto: [REDAKTOWANE] oraz Synagis (palivizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, fiol. 1 ml, kod GTIN: 05000456067713, cena zbytu netto [REDAKTOWANE]

Proponowana kategoria dostępności refundacyjnej: lek stosowany w programie lekowym B.40. „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P 07.2, P 27.1) z bezpłatnym poziomem odpłatności dla pacjenta. [REDAKTOWANE]

Wniosek dotyczy między innymi rozszerzenia populacji o pacjentów przed ukończeniem 6-go miesiąca życia, przy jednoczesnym spełnieniu warunków dla wieku ciążowego nie przekraczającego 35 tyg. oraz niskiej masy urodzeniowej określonej jako równa lub poniżej 1500 g.

### Problem zdrowotny

Oddechowy wirus syncytialny RSV (ang. *respiratory syncytial virus*) wywołuje zakażenia układu oddechowego głównie u dzieci do 4 r.ż. Poprzez odpowiedź immunologiczną gospodarza uszkodzone są zakażone komórki, co prowadzi do nekrozy nabłonka oskrzeli i oskrzelików i utrudnienia oddychania. RSV jest trudny do diagnostyki. Obecność genomu wirusowego może być wykrywana przy użyciu techniki RT-PCR w zakażonych komórkach i popłuczynach nosowych. Zakażenie wirusem RS następuje drogą kropelkową oraz kontaktową, np. przez ręce personelu skażone wydaliniami chorego, czego skutkiem mogą być zakażenia szpitalne.

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

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

### Alternatywna technologia medyczna

Brak jest refundowanych technologii alternatywnych. Jako technologię alternatywną Wnioskodawca wybrał brak profilaktyki połączony z postępowaniem objawowym. Wybór komparatora uznano za zasadny.

## Opis wnioskowanego świadczenia

Paliwizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem klasy IgG1κ skierowanym przeciw epitopowi w antygenowym miejscu A białka fuzyjnego syncytialnego wirusa oddechowego (RSV). Wykazuje silne działanie neutralizujące wirus i hamujące fuzję, w przypadku obydwu podtypów syncytialnego wirusa oddechowego, tzn. szczepów A i B.

Produkt leczniczy Synagis jest wskazany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. *respiratory syncytial virus*, RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV, czyli u dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV, u dzieci poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w okresie poprzednich 6 miesięcy, u dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.

Wnioskowane wskazanie zawiera się we wskazaniu rejestracyjnym paliwizumabu.

## Ocena skuteczności (klinicznej oraz praktycznej) i bezpieczeństwa

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

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

Ocena miała na celu porównanie efektywności klinicznej terapii paliwizumabem w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez wirus RS, 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)”, tj:

- 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 utrzymującej się < 90%),
- dzieci urodzone w wieku ciążowym do 35 tyg. z masą urodzeniową ≤1500 g, do 6 miesiąca życia.

W analizie klinicznej wnioskodawcy uwzględniono 3 pierwotne badania z randomizacją:

- dotyczące populacji pacjentów poniżej 2. roku życia wymagające leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej (BPD): Impact-RSV 1998, Notario 2014, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, kontrolowane placebo (paliwizumab 5 dawek, n=1002; placebo N=500);
- dotyczące populacji pacjentów poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (HSCHD): Feltes 2003, wieloośrodkowe, randomizowane, podwójnie zaślepienie badanie, kontrolowane placebo (paliwizumab 5 dawek, n=639; placebo n=648);

- dotyczące populacji pacjentów w wieku <6 miesięcy, urodzone ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 g: Impact-RSV 1998, Notario 2014, Tavsus 2014, jednoośrodkowe badanie z randomizacją i grupą kontrolną (paliwizumab n=39, kontrola - brak profilaktyki n=41)

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 (Feldes 2011, Makari 2014).

Zgodnie z wynikami oceny w zakresie wszystkich domen metodyka badań Impact-RSV 1998 oraz Feldes 2003 charakteryzuje się niskim ryzykiem błędu systematycznego i wysoką wiarygodnością, natomiast w przypadku badania Tavsus 2014 ryzyko błędu systematycznego jest średnie, a wiarygodność umiarkowana.

### *Skuteczność*

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

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)).

#### Populacja pacjentów poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (HSCD):

Analiza pierwszorzędowego punktu końcowego badania Feldes 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 dysplazją oskrzelowo-płucną, 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, urodzone w ≤35 tyg. ciąży z masą urodzeniową ≤1500 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)).

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 spowodowanej 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.

### Skuteczność praktyczna

Wyniki uzyskane w ramach badań z rzeczywistej praktyki względem doniesień naukowych przedstawiających rezultaty badań klinicznych z randomizacją, we wnioskowanych populacjach, przedstawiają 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 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%;

### Bezpieczeństwo

#### Badanie Impact-RSV

Przedstawiono wyniki dot. bezpieczeństwa dla ogólnej populacji pacjentów, bez danych odnoszących się do poszczególnych subpopulacji. 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 (czas obserwacji= 150 dni).

IS 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 dla którego wykazano IS różnice.

Najczęściej zgłaszane AEs, 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.

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%). 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.

#### Tavsus 2014

Jedyną informacją dot. bezpieczeństwa jest dotycząca tego, że nie raportowano zgonów w żadnej z porównywanych grup.

#### Feltes 2003

Zaobserwowano 21 zgonów w grupie paliwizumabu i 27 w grupie placebo, różnica nie była istotna statystycznie. 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. 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.

#### Dodatkowe informacje o bezpieczeństwie

##### Makari 2014

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. 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. Żadne odnotowane w badaniu ciężkie zdarzenie niepożądane nie było związane ze stosowanym lekiem. Odnotowano jeden zgon w grupie pacjentów przyjmujących paliwizumab w postaci liofilizowanej, jednak nie był on związany z badanym lekiem.

##### Feltes 2011

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; tetralogia 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

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

#### WHO

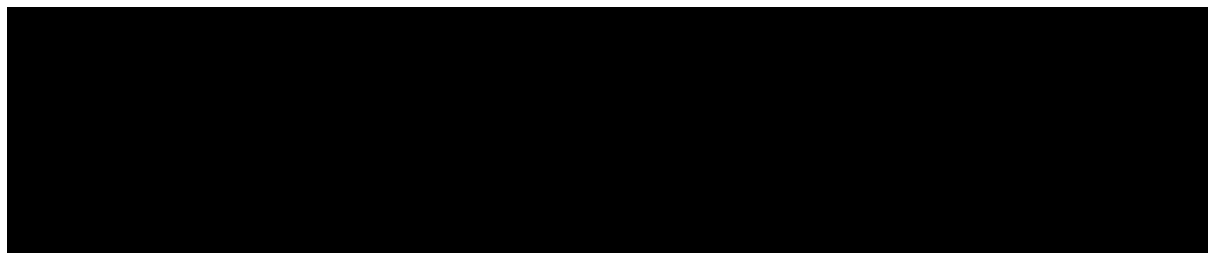
Do najczęstszych zdarzeń niepożądanych należą: zakażenia i zarażenia pasożytnicze, zaburzenia ogólne i stany zapalne w miejscu podania, zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia, zaburzenia żołądkowo-jelitowe oraz nieprawidłowe wyniki badań.

#### *Ograniczenia analizy*

1. Uwzględnienie wyników z badań o odmiennej metodologii lub charakterystyce klinicznej populacji, niosące wysokie ryzyko błędnego wnioskowania,

2. Nie wykazano wpływu stosowania paliwizumabu na zmniejszenie śmiertelności w porównaniu z brakiem profilaktyki w populacji dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca,
3. 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 do długofalowego profilu bezpieczeństwa,
4. Do badania Feltes 2003 nie włączono pacjentów w najcięższym stanie klinicznym- brakuje danych najwyższej jakości metodologicznej na temat efektywności klinicznej paliwizumabu dla pacjentów w najcięższych stanach klinicznych,

#### Propozycje instrumentów dzielenia ryzyka



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

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

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

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

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

*Oszacowany próg opłacalności wynosi 175 926 PLN/QALY (3 x 58 642 PLN).*

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

Przeprowadzono analizę użyteczności kosztów, a wynik analizy przedstawiono w postaci inkrementalnego współczynnika kosztów-użyteczności (ICUR). Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym. Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) oraz wspólnej płatnika publicznego i pacjenta (wspólnej), która jest tożsama z perspektywą NFZ.

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.

W analizie uwzględniono koszty leków i ich podania, kwalifikacji do programu lekowego, diagnostyki i monitorowania oraz leczenia działań niepożądanych.

Przy założeniach wnioskodawcy, oszacowane wartości ICUR znajdują się poniżej progu opłacalności i wynoszą dla poszczególnych porównań:

- W populacji BPD pomiędzy 1 a 2 r.ż.
- W populacji HS-CHD poniżej 2 r.ż.
- W populacji z UMC<1,

Ceny progowe (przy progu opłacalności ICUR = 175 926 PLN/QALY) są

Zgodnie z wynikami 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 ( ).

#### Ograniczenia analizy

##### Ograniczenia analizy ekonomicznej według Wnioskodawcy:

- Analizę 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,
- W analizie założono, że świadczeniobiorca otrzymuje średnio 4 dawki paliwizumabu (zgodnie z programem lekowym może otrzymać od 3 do 5 dawek),
- 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.

**Wskazanie czy zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)**

*Jeżeli analiza kliniczna wnioskodawcy nie zawiera randomizowanych badań klinicznych dowodzących wyższości leku nad technologiami medycznymi dotychczas refundowanymi w danym wskazaniu, to urzędowa cena zbytu leku musi być skalkulowana w taki sposób, aby koszt stosowania leku*



wnioskowanego do objęcia refundacją nie był wyższy niż koszt technologii medycznej o najkorzystniejszym współczynniku uzyskiwanych efektów zdrowotnych do kosztów ich uzyskania.

W związku z tym, że Wnioskodawca przedstawił randomizowane badania kliniczne dowodzące wyższości profilaktyki RSV nie zachodzą okoliczności art. 13 ustawy o refundacji.

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

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

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

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

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

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

Wnioskodawca wykonał analizę wpływu na budżet z perspektywy płatnika publicznego w 2-letnim horyzoncie czasowym. Uwzględniono następujące medyczne koszty bezpośrednie: 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. Uwzględniona populacja to pacjenci ze wskazaniem określonym we wniosku (prognoza dla PL B.40 plus nowi pacjenci): 4136 pacjentów (min.:4085, max.:4272) w I roku i 4272 pacjentów (min.: 3854, max.:4086) w II roku oraz pacjenci nowi, stanowiący rozszerzenie kryteriów, I rok: 998 pacjentów (min.: 946, max.: 1134), II rok: 973 pacjentów (min.:911, max.:1143).

W analizie wnioskodawcy oszacowano [REDAKTOWANE] podczas, gdy analitycy Agencji oszacowali [REDAKTOWANE] odpowiednio dla pierwszego i drugiego roku refundacji. Jednak w analizie wnioskodawcy scenariusz nowy stanowił [REDAKTOWANE] scenariusza istniejącego, a w analizie Analityków [REDAKTOWANE]

W analizie wrażliwości testowano m.in. 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 [REDAKTOWANE]

### **Ograniczenia analizy**

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. 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 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.

### Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka



### Uwagi do zapisów programu lekowego

Eksperti kliniczni przedstawili następujące uwagi do poszczególnych części programu lekowego:

- Kryteria kwalifikacji (1 z ekspertów zwrócił uwagę na doprecyzowanie terminu kwalifikacji przy populacji z hemodynamicznie istotną wadą wrodzoną serca oraz sugerował wprowadzenie w postępowaniu kwalifikacyjnym następujących określeń: „czy przed farmakoterapią występowały kliniczne objawy niewydolności krążenia, powiększenie wątroby, tachypnoe, duszność oraz czy niemowlę przyjmuje leki diuretyczne, jaka jest saturacja, czy pacjent ma stwierdzone nadciśnienie płucne, czy wymaga przyjmowania leków“ z uwagą, że do kwalifikacji powinno wystarczyć spełnienie jednego z warunków)
- Czas leczenia w programie (1 z ekspertów zwraca uwagę, że powinna istnieć możliwość modyfikowania sezonu immunizacji zgodnie z danymi epidemiologii wirusa w danym sezonie)
- Badania przy kwalifikacji do leczenia (1 z ekspertów zwraca uwagę, że wymagany powinien być opis badania przedmiotowego oraz saturacja)
- Monitorowanie leczenia (1 z ekspertów zwraca uwagę, że kwalifikacja powinna odbywać się zgodnie z danymi urodzeniowymi oraz rozpoznaniem wypisowym z oddziału)

### Omówienie rozwiązań proponowanych w analizie racjonalizacyjnej

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

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

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 jedynego odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu. Wdrożenie

proponowanego rozwiązania racjonalizacyjnego [REDAKTOWANE], czyli przewyższających szacowane w analizowanym okresie wydatki płatnika wynikające z decyzji o objęciu refundacją produktu leczniczego Synagis. Powyższe należałoby uznać [REDAKTOWANE]

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

Odnaleziono 7 rekomendacji klinicznych odnoszących się do profilaktyki zakażeń wirusem RSV:

- PTN 2017 (Polska)
- PGE 2016 NPOA (Polska)
- MGE 2017 (Świat)
- NPA 2018 (USA)
- AAP 2014 (USA)
- CPS 2015 (Kanada)
- Tulloh 2017

Oprócz wymienionych powyżej rekomendacji 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 dysplazją oskrzelowo-płucną (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. Z opublikowanego przeglądu wynika, że w większości rekomendacji nie zalecano ani nie rozważano stosowania paliwizumabu u niemowląt urodzonych w wieku od 32 do < 35 WGA.

Wykazano również, że niemowlęta z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca odnoszą korzyści ze stosowania paliwizumabu. Stopień i ciężkość choroby serca mogą wpływać na decyzję o podjęciu profilaktyki RSV. 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.

#### *Rekomendacje refundacyjne*

Odnaleziono 6 rekomendacji refundacyjnych:

- 4 pozytywne; HAS 2017 (Francja), G-BA 2008 (Niemcy), OMH 2017 (Kanada), PHARMAC 2022 – w uzasadnieniach podkreślano brak alternatywy w profilaktyce zakażeń RSV, fakt, iż z dostępnych badań wynika, że zastosowanie paliwizumabu zmniejsza ryzyko ciężkich zakażeń dolnych dróg oddechowych wywołanych RSV, ale zwracano jednocześnie uwagę na m.in. umiarkowane dowody skuteczności stosowania paliwizumabu, niską rzeczywistą korzyść ze stosowania preparatu Synagis w we wskazaniach będących również przedmiotem tej rekomendacji,
- 2 negatywne; CADTH 2020, PBAC 2005 (Australia), w których zwracano 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 badanej populacji (niemowlęta Eskimosów) oraz, że koszt terapii paliwizumabem w stosunku do obserwowanych efektów klinicznych jest zbyt wysoki. Zaznaczono także,

że wyniki badań nad efektami stosowania paliwizumabu mogą być przestarzałe i przez to mniej wiarygodne, biorąc pod uwagę postępy w opiece nad noworodkami.

#### **Podstawa przygotowania rekomendacji**

Rekomendacja została przygotowana na podstawie zlecenia z dnia 04.10.2022 r. Ministra Zdrowia (znaki pisma: PLR.4500.837.2022.22.WMO, PLR.4500.838.2022.25.WMO), odnośnie przygotowania rekomendacji Prezesa w sprawie objęcia refundacją i ustalenia urzędowej ceny zbytu leków Synagis (palivizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, fiol. 0,5 ml, kod EAN: 05000456067720, Synagis (palivizumabum), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, fiol. 1 ml, kod EAN: 05000456067713 w ramach programu lekowego B.40. PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ WIRUSEM RS (ICD10 P 07.2, P 27.1) we wskazaniu wynikającym ze złożonego wniosku i treści uzgodnionego programu lekowego, w celu przygotowania na podstawie art. 35 ust 1. ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych ((Dz. U. z 2022 r. poz. 463 z późn. zm.), po uzyskaniu Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2022 z dnia 5 grudnia 2022 roku w sprawie oceny leku Synagis (palivizumabum) w ramach programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24)”

**PREZES**

dr n. med. Roman Topór-Mądry

*/dokument podpisany elektronicznie/*

#### **Piśmiennictwo**

1. Stanowisko Rady Przejrzystości nr 119/2022 z dnia 05 grudnia 2022 roku w sprawie oceny leku Synagis (palivizumabum) w ramach programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24)”
2. Raport nr OT.4231.51.2022. Synagis (paliwizumab) w profilaktyce zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24) Analiza weryfikacyjna. Data ukończenia: 25.11.2022