



Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
Wydział Oceny Technologii Medycznych

Paliwizumab
we wskazaniach
pozarejestacyjnych
w ramach programu lekowego B.40

raport nr OT.422.1.7.2024

Data ukończenia: 21 lutego 2024 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 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), art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

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

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: AstraZeneca AB

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

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

Zakres wyłączenia jawności: dane objęte oświadczeniem 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) i , art. 35 ust. 4a - 4b ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.)¹⁾ i art. 35a ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 826 z późn. zm.).

Organ dokonujący wyłączenia jawności: Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji

Podmiot, w interesie którego dokonano wyłączenia jawności: nie dotyczy

Dane zakreślone **kolorem czerwonym** stanowią informacje publiczne podlegające wyłączeniu ze względu na prywatność osoby fizycznej.

Zakres wyłączenia jawności: dane osobowe.

Podstawa prawna wyłączenia jawności: art. 5 ust.1 ustawy z dnia 6 września 2001 r. o dostępie do informacji publicznej (Dz. U. z 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: osoba fizyczna

Wykaz wybranych skrótów

AAP	American Academy of Pediatrics
Agencja / AOTMiT/ AOTM	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
CD	cena detaliczna
CDC	Centers for Disease Control and Prevention
CF	mukowiscydoza (ang. cystic fibrosis)
CHB	cena hurtowa brutto
ChPL	charakterystyka produktu leczniczego
CI	przedział ufności (ang. confidence interval)
CZN	cena zbytu netto
EMA	Europejska Agencja Leków (ang. European Medicines Agency)
ENC	encefalopatie
HTA	ocena technologii medycznych (ang. health technology assessment)
IMiD	Instytut Matki i Dziecka w Warszawie
Komparator	interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej
MZ	Ministerstwo Zdrowia
NACI	National Advisory Committee on Immunization (Kanada)
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
NPA	National Perinatal Association (USA)
OR	iloraz szans
PAL	paliwizumab
RR	ryzyko względne
RSV	oddechowy wirus syncytialny (ang. respiratory syncytial virus)
SMA	rdzeniowy zanik mięśni (ang. spinal muscular atrophy)
Technologia	technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42b ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji
URPL	Urząd Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych
Ustawa o refundacji	Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2023 poz. 826)
Ustawa o świadczeniach	Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o zleceniu	5
2. Kluczowe informacje i wnioski	6
3. Przedmiot i historia zlecenia	9
4. Problem zdrowotny	10
4.1. Problem zdrowotny	10
4.2. Liczebność populacji wnioskowanej	11
4.2.1. Liczebność populacji wg danych NFZ	11
4.2.2. Liczebność populacji w opinii ekspertów	12
5. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne	13
5.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii	13
5.2. Alternatywne technologie medyczne	13
6. Opinie ekspertów klinicznych	14
7. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii	16
7.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych	18
8. Wskazanie dowodów naukowych	19
8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych	19
8.2. Opis badań włączonych do analizy	19
8.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego	20
8.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa	21
8.4.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa	21
8.4.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa	25
9. Wpływ na wydatki NFZ i pacjentów	26
9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce	26
9.2. Analiza wpływu na wydatki NFZ	26
10. Uwagi do zapisów programu lekowego	29
11. Źródła	30
12. Załączniki	32
12.1. Strategie wyszukiwania publikacji	32
12.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań	34

1. Podstawowe Informacje o zleceniu

Data wpłynięcia zlecenia do AOTMiT (RR-MM-DD)
i znak pisma zlecającego

26.01.2024 r.
PLR2.4506.3.20243.WM

Pełna nazwa świadczenia opieki zdrowotnej (z pisma zlecającego):

Przygotowanie materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zastosowania paliwizumabu we wskazaniach poza rejestracyjnych:

Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci:

- poniżej 2 roku życia z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni SMA,
- poniżej 1 roku życia z rozpoznaniem mukowiscydozy CF,
- poniżej 2 roku życia z rozpoznaniem encefalopatii padaczkowych i rozwojowych uwarunkowanych genetycznie (w tym zespół Dravet),

w ramach programu lekowego B.40. „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24, G12.0, G12.1, G40.4, E84.0)”.

Typ zlecenia: art. 31 n pkt 5 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej (Dz. U. z 2024 r., poz. 146) – realizacja innych zadań zleconych przez ministra właściwego do spraw zdrowia

- zlecenie Ministra Zdrowia złożone z urzędu
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia będącego zgodnie z postanowieniami statutu towarzystwem naukowym o zasięgu krajowym – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia
- zlecenie Ministra Zdrowia na wniosek stowarzyszenia lub fundacji, których celem statutowym jest ochrona praw pacjenta – za pośrednictwem konsultanta krajowego z dziedziny medycyny odpowiedniej dla danego świadczenia opieki zdrowotnej

Oceniana technologia medyczna:

- paliwizumab

2. Kluczowe informacje i wnioski

Przedmiot zlecenia MZ

Na podstawie na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.), pismem z dnia 26.01.2024 r. znak PLR2.4506.3.20243.WM, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zastosowania paliwizumabu we wskazaniach poza rejestracyjnych: profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci poniżej 2 roku życia z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni, poniżej 1 roku życia z rozpoznaniem mukowiscydozy oraz poniżej 2 roku życia z rozpoznaniem encefalopatii padaczkowych i rozwojowych uwarunkowanych genetycznie (w tym zespół Dravet), w ramach programu lekowego B.40. „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24, G12.0, G12.1, G40.4, E84.0)”.

Problem zdrowotny

Ostre infekcje układu oddechowego należą do najczęstszych przyczyn hospitalizacji i ambulatoryjnych wizyt kontrolnych u dzieci a powszechnie wywołującym je patogenem jest oddechowy wirus syncytialny (RSV). Zakażenie RSV może przebiegać łagodnie jako nieżyt górnych dróg oddechowych, ze średnim nasileniem w postaci zapalenia oskrzeli, lub być przyczyną ciężkiego zapalenia oskrzelików albo zapalenia płuc z niewydolnością oddechową.

Wśród podgrup podwyższonego ryzyka zakażeń RSV, innych niż objęte w Polsce profilaktyką z zastosowaniem paliwizumabu w obecnym programie lekowym, wymienia się między innymi dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub mukowiscydozą.

Dokładna częstość zakażeń RSV jest nieznana, ale szacuje się, że blisko 90% dzieci zostaje zakażonych przed ukończeniem 2. roku życia. Częstość występowania infekcji RSV u niemowląt z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi czy mukowiscydozą wynosi ok. 8%.

Ze względu na brak możliwości skutecznego leczenia zakażenia RSV preferowane są metody immunoprewencji z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych. Obecnie dostępną technologią w Polsce jest paliwizumab.

Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z treścią Obwieszczenia MZ z dn. 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., aktualnie brak technologii medycznych będących alternatywą dla paliwizumabu.

Opinia ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono o opinie do sześciu ekspertów klinicznych. Do zakończenia prac uzyskano opinie od trzech ekspertów.

Eksperci podkreślają, że program lekowy powinien być rozszerzony o trzy rozpatrywane w tym postępowaniu zespoły chorobowe, tj. mukowiscydozę, SMA oraz encefalopatie. Natomiast wobec braku innych rozwiązań profilaktycznych, immunoprewencją powinno być objęte każde dziecko poniżej 2. roku życia.

Konsultant Krajowa w dz. neonatologii dodaje, że ścieżka diagnostyczna w przypadku ocenianych wskazań jest dobrze opracowana, poza tym kwalifikacja do leczenia jest dwustopniowa, tj. realizowana przez lekarza prowadzącego i zatwierdzana przez konsultantów. Skuteczniejszą metodą prewencji byłoby szczepienie ochronne, jednak badania nad odpowiednim preparatem wciąż trwają.

Konsultant Wojewódzka w dz. chorób płuc dzieci również podkreśla, że uwzględniona w obecnym programie lekowym populacja jest zbyt wąska i na ciężki przebieg zakażenia wirusem RS narażonych jest znacznie więcej dzieci. Sygnalizuje jednak, że rozwiązaniem problemu zakażeń wirusem RS we wczesnym dzieciństwie byłyby powszechne szczepienia kobiet w ciąży między 32 a 36 tygodniem ciąży.

Analiza skuteczności i bezpieczeństwa

W wyniku przeglądu systematycznego przeprowadzonego w dn. 15.02.2024 do analizy włączono trzy przeglądy systematyczne dot. populacji pediatrycznej z rozpoznaną mukowiscydozą (Kua 2017, Robinson 2016, Sánchez-Solis 2013), które były niskiej lub krytycznie niskiej jakości wg AMSTAR-2. Nie odnaleziono badań odnoszących się bezpośrednio do skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu u dzieci z SMA czy encefalopatiami.

Skuteczność

Do przeglądu systematycznego Kua 2017 włączono 10 badań. W pięciu publikacjach wykazano, że profilaktyka paliwizumabem zmniejszała częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w porównaniu z brakiem profilaktyki. W jednym z badań paliwizumab zapobiegł hospitalizacji związanej z RSV u wszystkich zaszczepionych dzieci. W 4 badaniach wykazano, że dzieci z mukowiscydozą, które otrzymały paliwizumab rzadziej trafiały do szpitala z powodu ostrej choroby układu oddechowego i na mniejszą liczbę dni hospitalizacji w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi paliwizumabu. Tylko w jednym badaniu uzyskano odmienne wyniki (większy odsetek niemowląt z mukowiscydozą w grupie otrzymującej paliwizumab były hospitalizowany z powodu zakażenia RSV).

Wyniki przeglądu Cochrane'a, tj. Robinson 2016, przedstawiają, że zarówno siła i jakość uwzględnionych dowodów (tylko jedno randomizowane badanie z ograniczonymi danymi) jest niewystarczająca, aby wyciągnąć wnioski na temat skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki paliwizumabem u dzieci z CF poniżej 2 roku życia. Po 6 miesiącach leczenia autorzy analizy nie zgłosili żadnych klinicznie istotnych różnic w wynikach pomiędzy badanymi grupami PAL i placebo. W zakresie konieczności hospitalizacji z powodu RSV nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PAL a placebo: RR = 1,02 (95% CI: 0,06; 16,09).

Do przeglądu Sánchez-Solis 2013 włączono 6 badań, w których raportowano hospitalizacje z powodu zakażenia RSV. Całkowita liczba pacjentów z CF, którzy otrzymali PAL to 354, wskaźnik przyjęć do szpitala wśród nich wyniósł 0,018 (95% CI: 0,0077-0,048). Liczba pacjentów z CF niestosujących profilaktyki PAL wyniosła 463. Wskaźnik hospitalizacji wyniósł 0,126 (95% CI: 0,086-0,182). Różnica między grupami była istotna statystycznie, na korzyść PAL. Wyniki metaanalizy wskazują, że profilaktyka zakażeń RSV paliwizumabem może wpłynąć na obniżenie wskaźnika hospitalizacji u pacjentów z mukowiscydozą.

Bezpieczeństwo

W przeglądzie Kua 2017, na podstawie badań dla których udokumentowano dane dot. bezpieczeństwa PAL nie stwierdzono żadnych poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem. Przerwanie leczenia odnotowano w jednym badaniu (Cohen 2017), gdzie w wyniku stosowania PAL u jednego z uczestników doszło do poważnego zdarzenia niepożądanego.

Wyniki przeglądu Robinson 2016 dla populacji poniżej 2 r.ż. z CF wskazują, że ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach tj. PAL i placebo, natomiast nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków na temat bezpieczeństwa i tolerancji profilaktyki zakażeń RSV za pomocą paliwizumabu u niemowląt (do 2 r.ż.) chorych na mukowiscydozę.

Ponadto, zgodnie z treścią ChPL Synagis, do najcięższych działań niepożądanych stosowania paliwizumabu należały anafilaksja i inne ostre reakcje nadwrażliwości. Wśród częstych działań niepożądanych wymieniano także gorączkę, wysypkę i odczyn w miejscu wstrzyknięcia.

Dane światowe przedstawiane przez WHO sygnalizują, że większość zgłoszeń zdarzeń niepożądanych związanych z immunoprewencją paliwizumabem dotyczyło dzieci od 1 do 23 miesiąca życia. Wśród najczęstszych wymienia się infekcje i zakażenia związane z RSV, gorączkę oraz zaburzenia w zakresie układu oddechowego jak np. kaszel.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów wytycznych praktyki klinicznej (stanowisko polskich ekspertów klinicznych – Helwich 2022; rekomendacje amerykańskie – AAP 2014-2022, NPA 2018, NACI 2022, CDC 2024; oraz wytyczne globalne –the SMA Care group 2018).

Stanowisko polskich ekspertów klinicznych w dziedzinie neonatologii (Helwich 2022) podkreśla, że istotne jest aby immunoprofilaktyka zakażeń RSV stosowanym w Polsce paliwizumabem (PAL) była dostępna dla jak największej grupy dzieci. Eksperti są zgodni, że należy rozważyć profilaktykę PAL u dzieci z mukowiscydozą czy chorobami nerwowo-mięśniowymi (w tym SMA), u których w 1. r.ż. występuje duże ryzyko powikłań zakażeń układu oddechowego.

Rekomendacje amerykańskie podkreślają, że nie zaleca się rutynowego podawania PAL dzieciom poniżej 2 r.ż. z mukowiscydozą (AAP 2014-2022, NACI 2022). Z kolei, wszystkie odnalezione wytyczne zagraniczne, sugerują, że immunoprofilaktyka PAL może być rozważona indywidualnie u dzieci poniżej 2 r.ż. z mukowiscydozą lub schorzeniami nerwowo-mięśniowymi (NACI 2022, the SMA Care group 2018, NPA 2018). Wytyczne AAP 2014-2022 zwracają szczególną uwagę na dzieci poniżej 1 r.ż. z klinicznymi objawami przewlekłej choroby płuc lub zaburzeniami odżywiania. Ponadto, w ww. zaleceniach podkreśla się, że stosowanie PAL powinno dotyczyć szczególnie dzieci ze schorzeniami mocno utrudniającymi prawidłową sekrecję z górnych dróg oddechowych (NACI 2022, NPA 2018, AAP 2014-2022). Wytyczne CDC 2024 zalecające immunoprofilaktykę u dzieci w wieku

8-19 m.ż. z ciężką postacią mukowiscydozy, odnoszą się jednak do innego przeciwciała monoklonalnego, tj. nirsewimabu.

Żadne z odnalezionych wytycznych nie odnosiły się bezpośrednio do populacji dzieci z encefalopatiami, w tym z zespołem Dravet.

Nie odnaleziono wytycznych dotyczących refundacji paliwizumabu w przedmiotowych wskazaniach.

Wydatki na finansowanie ocenianej technologii ze środków publicznych w Polsce

W analizie uwzględniono koszty leku, podania oraz kwalifikacji do programu / weryfikacji skuteczności.

Nie uwzględniono innych kosztów, w szczególności kosztów unikniętych hospitalizacji i zgonów oraz kosztów różniących zdarzeń niepożądanych. Ponadto przyjęto, że koszty w scenariuszu istniejącym wynoszą 0 zł, tj. we wnioskowanych populacjach nie jest stosowana profilaktyka zakażeń RSV.

W analizie nie uwzględniono śmiertelności pacjentów (założenie konserwatywne). Dawkowanie 15 mg/kg zgodnie z ChPL Synagis i wnioskowaną treścią PL. Konserwatywnie przyjęto, że wszyscy pacjenci otrzymują 5 dawek w sezonie infekcyjnym. Średnia masa ciała dzieci za GUS. Do obliczeń wykorzystano minimalną, średnią i maksymalną roczną wartość liczby pacjentów latach 2014-2022 wg bazy SWIAD NFZ.

Objęcie refundacją leku Synagis we wskazaniach off-label będzie wiązać się z wydatkami NFZ na poziomie [redacted] rocznie. Wydatki na refundację leku Synagis wyniosą [redacted] rocznie. Roczna liczba nowych pacjentów oszacowania na 430 (min 291; max 593) osób.

Maksymalna populacja szacowana przez ankietowanych ekspertów klinicznych wynosi 87 osób z SMA, 100 z CF oraz 60 z ENC, łącznie 247 pacjentów. Należy zwrócić uwagę, że populacja wskazana przez ekspertów klinicznych jest znacznie niższa niż wynikająca z danych NFZ. Dostępne dane obejmują jedynie 9 obserwacji rocznych, przy czym w 2020 i latach późniejszych wystąpiły zaburzenia związane z pandemią COVID-19. Szacunki na podstawie danych NFZ należy traktować z ostrożnością.

Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy Agencji zwracają uwagę na niejasność kryterium kwalifikacji dot. wieku pacjenta. Wydaje się, że zgodnie z intencją autorów programu kryteria kwalifikacji dot. wieku pacjenta należy spełnić w momencie podania pierwszej dawki leku w każdym sezonie immunizacji. Analitycy Agencji proponują dodanie do treści PL takiego zapisu bezpośrednio po zapisie dot. podawania leku w maksymalnie w dwóch sezonach. Ewentualnie analogiczny zapis może zostać umieszczony w kryteriach wyłączenia z programu.

Ponadto trzeba dodać, że odnalezione przeglądy systematyczne (Kua 2017, Robinson 2016, Sánchez-Solis 2013), jak również niektóre wytyczne praktyki klinicznej dotyczące stosowania paliwizumabu u pacjentów z mukowiscydozą uwzględniają populację dzieci do 2. roku życia. W ocenianym projekcie programu lekowego kryteria kwalifikacji odnoszą się do pacjentów z mukowiscydozą do 1. roku życia.

Do programu mogą być włączani pacjenci z mukowiscydozą. Kryteria kwalifikacji nie precyzują, czy dotyczy to wszystkich pacjentów z mukowiscydozą (postać płucna i postać jelitowa/brzuszna), czy jedynie pacjentów z mukowiscydozą z objawami płucnymi, jak sugeruje ICD-10 w tytule programu lekowego.

Analitycy Agencji zwracają też uwagę na niejednoznaczne zapisy dot. dawkowania u dzieci urodzonych w trakcie sezonu immunizacyjnego, zgodnie z którymi należy podać minimum 3 dawki leku. W PL nie zapisano jednak wprost, że pacjenci ci nie są kwalifikowani do PL. Analitycy proponują dodanie do kryteriów włączenia zapisu, że do PL kwalifikowani są wyłącznie pacjenci, którym można podać minimum 3 dawki leku, tak aby zapis objął wszystkich pacjentów. Analogiczny zapis można dodać do kryteriów wykluczenia, tak aby z programu wyłączeni byli pacjenci, którym nie można podać minimum 3 dawek leku. Pozwoli to uniknąć sytuacji, w której jakkolwiek pacjent, także zakwalifikowany w poprzednim sezonie immunizacyjnym, otrzymuje 1 lub 2 dawki leku.

3. Przedmiot i historia zlecenia

Na podstawie na podstawie art. 31n pkt 5 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2022 r. poz. 2561, z późn. zm.), pismem z dnia 26.01.2024 r. znak PLR2.4506.3.20243.WM, Minister Zdrowia przekazał Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji (AOTMiT) zlecenie dotyczące przygotowania materiałów analitycznych, zgodnych z wytycznymi HTA, dotyczących zastosowania paliwizumabu we wskazaniach poza rejestracyjnymi:

- profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci:
 - poniżej 2 roku życia z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni SMA,
 - poniżej 1 roku życia z rozpoznaniem mukowiscydozy CF,
 - poniżej 2 roku życia z rozpoznaniem encefalopatii padaczkowych i rozwojowych uwarunkowanych genetycznie (w tym zespół Dravet),

w ramach programu lekowego B.40. „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24, G12.0, G12.1, G40.4, E84.0)”.

Wnioskowana technologia medyczna, tj. paliwizumab (Synagis), była już wielokrotnie przedmiotem oceny Agencji w ramach przedmiotowego programu lekowego. W tabeli poniżej przedstawiono zestawienie dotychczasowych rekomendacji Prezesa Agencji.

Tabela 1. Rekomendacje Prezesa Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Nr i data wydania	Rekomendacje Prezesa AOTM/AOTMiT
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 122/2022 z dn. 5 grudnia 2022 r.	Rekomendacja pozytywna po spełnieniu warunków Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu Synagis pod warunkiem wdrożenia instrumentu dzielenia ryzyka o mechanizmie obniżenia kosztów jednostkowych oraz o mechanizmie zabezpieczającym całkowite koszty.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 77/2018 z dn. 9 sierpnia 2018 r.	Rekomendacja pozytywna po spełnieniu warunków Prezes Agencji rekomenduje objęcie refundacją produktu Synagis pod warunkiem zastosowania mechanizmów poprawiających efektywność kosztową ocenianej technologii z uwagi na ograniczenia analizy klinicznej oraz uwzględniających niepewność związaną z oszacowaniami populacji docelowej.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 72/2017 z dn. 14 listopada 2017 r.	Rekomendacja negatywna Prezes Agencji uważał za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej Synagis ze względu na brak efektywności kosztowej.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 2/2017 z dn. 10 stycznia 2017 r.	Rekomendacja negatywna Prezes Agencji uważał za niezasadne objęcie refundacją wnioskowanej technologii medycznej Synagis ze względu na brak efektywności kosztowej.
Rekomendacja Prezesa AOTMiT nr 43/2015 z dn. 25 maja 2015 r.	Rekomendacja negatywna/pozytywna po spełnieniu warunków Prezes Agencji rekomendował finansowanie paliwizumabu pod warunkiem obniżenia jego ceny (bezpośrednio lub z wykorzystaniem instrumentu dzielenia ryzyka) lub wprowadzenia instrumentu dzielenia ryzyka, który zapewni obniżenie ceny paliwizumabu lub kosztów terapii paliwizumabem.
Rekomendacja Prezesa AOTM nr 70/2012 z dn. 17 września 2012 r.	Rekomendacja negatywna Prezes Agencji, w ślad za stanowiskiem Rady Przejrzystości ¹ nie rekomendował 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 Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną). Dane kliniczne nie dostarczały jednoznacznych argumentów w zakresie wymiernej korzyści klinicznej a objęcie finansowaniem ocenianej populacji wiązałoby się ze wzrostem rocznych inkrementalnych wydatków z budżetu płatnika publicznego.

Źródła: AOTM 2012, AOTMiT 2015, AOTMiT 2017a, AOTMiT 2017b, AOTMiT 2018, AOTMiT 2022

4. Problem zdrowotny

4.1. Problem zdrowotny

Definicja

Ostre infekcje układu oddechowego należą do najczęstszych przyczyn hospitalizacji i ambulatoryjnych wizyt kontrolnych u dzieci. Powszechnie wywołującym je patogenem jest oddechowy wirus syncytialny (RSV, ang. respiratory syncytial virus). Zakażenie RSV może przebiegać łagodnie jako nieżyt górnych dróg oddechowych, ze średnim nasileniem w postaci zapalenia oskrzeli, lub być przyczyną ciężkiego zapalenia oskrzelików albo zapalenia płuc z niewydolnością oddechową.

Wśród podgrup podwyższonego ryzyka zakażeń RSV, innych niż objęte w Polsce profilaktyką z zastosowaniem paliwizumabu w obecnym programie lekowym, wymienia się między innymi dzieci z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi lub mukowiscydozą.

Mukowiscydoza (CF, ang. cystic fibrosis) jest uwarunkowaną genetycznie, wieloukładową, przewlekłą chorobą dotyczącą przede wszystkim układu oddechowego. Pacjenci z mukowiscydozą posiadają zmutowany gen, który powoduje nieprawidłową pracę komórek wydzielniczych produkując nieprawidłowy, gęsty i lepki, śluz zatykający drogi oddechowe. Następnie dochodzi do zapalenia dróg oddechowych, które może wystąpić już w 4 tygodniu życia dziecka i wiąże się ze zwiększoną podatnością na inne powikłania/infekcje dróg oddechowych w obecności strukturalnie prawidłowych płuc.

Rdzeniowy zanik mięśni (SMA, ang. spinal muscular atrophy) jest jedną z częstszych i cięższych chorób uwarunkowanych genetycznie. W przebiegu choroby obumierają motoneurony rdzenia kręgowego a w konsekwencji dochodzi do osłabienia i zaniku niemal wszystkich grup mięśniowych. Nieleczony SMA jest chorobą szybko postępującą, prowadzącą do niewydolności oddechowej i porażenia czterokończynowego w postaciach ciężkich lub znacznej niepełnosprawności ruchowej w postaciach przewlekłych. W przypadku populacji pediatrycznej szybko rozwija się niewydolność oddechowa a bez leczenia do 2. roku życia większość dzieci umiera lub staje się w pełni zależna od respiratora i nie osiąga zdolności samodzielnego siedzenia.

Encefalopatie padaczkowe i rozwojowe (ENC) o wczesnym wieku zachorowania stanowią szczególną grupę zespołów padaczkowych, które charakteryzują się występowaniem lekoopornych lub trudnych w opanowaniu napadów padaczkowych wraz z zaburzeniami poznawczymi, neurorozwojowymi i behawioralnymi. Objawy ENC zazwyczaj występują już w niemowlęctwie, a blisko 40% padaczek ujawniających się przed 3. rokiem życia należy do tej grupy. Rzadkim zespołem padaczkowym jest zespół Dravet, gdzie większość chorych ma mutację w genie SCN1A, który koduje kanał sodowy a uszkodzenie tego białka powoduje obniżenie progu drgawkowego, co jest przyczyną padaczki. Napady padaczkowe w zespole Dravet wykazują się wysoką lekoopornością i często ciężkim przebiegiem, z wysokim ryzykiem występowania stanu padaczkowego oraz zwiększonym ryzykiem wystąpienia nagłej i niespodziewanej śmierci związanej z padaczką.

Epidemiologia

Dokładna częstość zakażeń RSV jest nieznana, ponieważ część z nich przebiega bezobjawowo, natomiast szacuje się, że blisko 90% dzieci zostaje zakażonych przed ukończeniem 2. roku życia a RSV jest odpowiedzialny za ok. 20% ostrych infekcji układu oddechowego.

Częstość występowania infekcji RSV u niemowląt z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi czy mukowiscydozą wynosi ok. 8%.

Profilaktyka i leczenie

Ze względu na brak możliwości skutecznego leczenia zakażenia RSV (dostępne jedynie leczenie objawowe) preferowane są metody zapobiegania niespecyficznego (tj. unikanie kontaktu z osobami mającymi objawy przeziębienia, unikanie dużych skupisk ludzkich etc.) i specyficznego jak immunoprewencja z zastosowaniem przeciwciał monoklonalnych. Aktualnie wśród dostępnych metod prewencji stosowany jest paliwizumab (PAL) w ramach programu lekowego B.40.

Źródła: Borszewska-Kornacka 2023, Helwich 2022, Hoffman-Zacharska 2017, Medycyna Praktyczna 2022, Robinson 2016

4.2. Liczebność populacji wnioskowanej

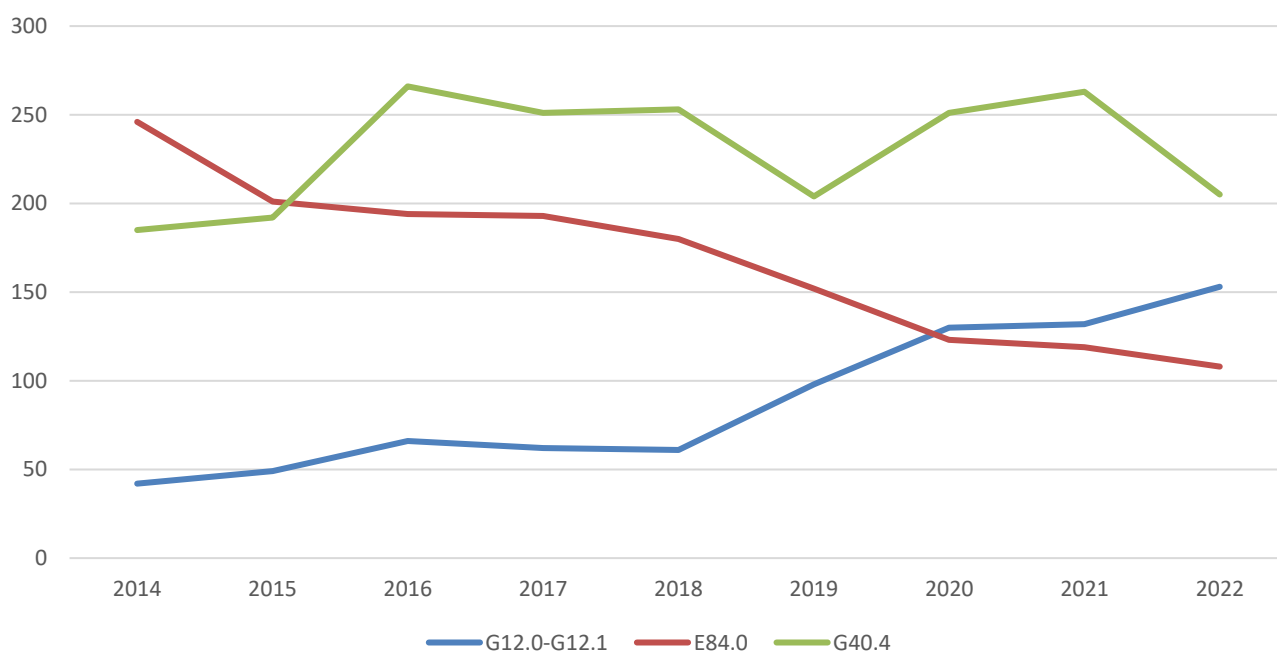
4.2.1. Liczebność populacji wg danych NFZ

Tabela 2. Liczba pacjentów do ukończenia 1 r.ż. wg ICD-10 (kod główny lub współistniejący)

Rozpoznanie ICD-10	SMA G12.0-G12.1	CF E84.0	ENC G40.4	SUMA
2014	27	153	93	273
2015	28	132	92	253
2016	32	132	123	257
2017	29	132	106	254
2018	31	117	103	241
2019	42	99	99	234
2020	44	89	117	226
2021	52	73	115	218
2022	81	77	84	251
styczeń-czerwiec 2023	48	39	60	180

Tabela 3. Liczba pacjentów w 1 r.ż., do ukończenia 2 r.ż. wg ICD-10 (kod główny lub współistniejący)

Rozpoznanie ICD-10	SMA G12.0-G12.1	CF E84.0	ENC G40.4	SUMA
2014	15	93	92	200
2015	21	69	100	182
2016	34	62	143	188
2017	33	61	145	186
2018	30	63	150	185
2019	56	53	105	201
2020	86	34	134	212
2021	80	46	148	218
2022	72	31	121	195
styczeń-czerwiec 2023	38	21	74	151



Rysunek 1. Łączna liczba pacjentów do ukończenia 2 r.ż. wg ICD-10 (kod główny lub współistniejący)
Pominięto niepełne dane za rok 2023

4.2.2. Liczebność populacji w opinii ekspertów

W toku prac analitycznych wystąpiono z prośbą o opinię ekspercką do sześciu ekspertów klinicznych. Do zakończenia prac uzyskano opinie od trzech ekspertów klinicznych. Najważniejsze informacje dotyczące liczebności wnioskowanej populacji pediatrycznej przedstawiono poniżej.

Tabela 4. Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych w zakresie liczebności wnioskowanej populacji w Polsce, w podziale na przedmiotowe wskazania zdrowotne

Ekspert	Obecna liczba chorych	Liczba nowych zachorowań w ciągu roku	Odsetek osób, u których oceniana technologia byłaby stosowana po objęciu refundacją	Źródło lub informacja, że dane są szacunkami własnymi
Pacjenci poniżej 2. roku życia z SMA				
prof. dr hab. n. med. Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka prezes Fundacji Koalicja dla wcześniaka	Brak rejestru, dane z badań przesiewowych (do sierpnia 2023 r.): 72 przypadki SMA na 573 531 noworodków	Ok. 40 zachorowań rocznie (15 w 2021r. na 112 092 dzieci; 42 w 2022r. na 295 336 dzieci; 15 w 2023r. na 166 113 dzieci)*	100% dzieci z pozytywnym wynikiem w kierunku SMA	Dane uzyskane z Zakładu Badań Przesiewowych IMiD w Warszawie
prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich Konsultant Krajowa w dziedzinie neonatologii	-	Ok. 40 zachorowań rocznie	100% pacjentów	Dane z Programu badań przesiewowych noworodków w kierunku wrodzonych chorób metabolicznych
dr hab. n. med. Katarzyna Krenke Konsultant Wojewódzka w dziedzinie chorób płuc dzieci	-	43 dzieci z SMA w roku 2022	100% pacjentów w ciągu dwóch pierwszych sezonów zakażeń RSV	Dane MZ
Pacjenci poniżej 1. roku życia z CF				
prof. dr hab. n. med. Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka prezes Fundacji Koalicja dla wcześniaka	2 000 chorych z CF	Ok. 60 zachorowań rocznie	100% dzieci z pozytywnym wynikiem w kierunku CF rozpoznanej w badaniu przesiewowym	Dane uzyskane z Zakładu Badań Przesiewowych IMiD w Warszawie
prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich Konsultant Krajowa w dziedzinie neonatologii	-	Ok. 70 zachorowań rocznie	100% pacjentów	Dane z Programu badań przesiewowych noworodków w kierunku wrodzonych chorób metabolicznych
dr hab. n. med. Katarzyna Krenke Konsultant Wojewódzka w dziedzinie chorób płuc dzieci	Ok. 1 800 chorych z CF	Ok. 80-100 zachorowań rocznie	100% pacjentów	Dane MZ
Pacjenci poniżej 2. roku życia z encefalopatiami (w tym zespół Dravet)				
prof. dr hab. n. med. Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka prezes Fundacji Koalicja dla wcześniaka	Brak rejestru, dane nie są znane	Dane dot. zachorowań nie są znane, natomiast znane są aktualnie 82 geny odpowiedzialne za encefalopatie padaczkowe.	-	Ekspert wskazuje, że danymi dysponować mogą konsultanci krajowi z dziedziny neurologii dziecięcej i genetyki oraz Zakład Genetyki Medycznej IMiD w Warszawie.
prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich Konsultant Krajowa w dziedzinie neonatologii	-	Ok. 30 zachorowań rocznie	100% pacjentów	Dane z Programu badań przesiewowych noworodków w kierunku wrodzonych chorób metabolicznych

CF, mukowiscydoza; IMiD, Instytut Matki i Dziecka; SMA, rdzeniowy zanik mięśni

* 43 pacjentów zgodnie z danymi dot. urodzeń żywych w 2022 roku za GUS (najnowsze dostępne dane)

5. Interwencja oceniania i alternatywne technologie medyczne

5.1. Charakterystyka wnioskowanych technologii

Tabela 5. Charakterystyka ocenianego produktu leczniczego

Nazwa handlowa, postać i dawka (opakowanie)	Synagis 50 mg/0,5 ml roztwór do wstrzykiwań Synagis 100 mg/1ml roztwór do wstrzykiwań
Kod ATC	J06BB16 Grupa farmakoterapeutyczna: surowice odpornościowe i immunoglobuliny, specyficzne immunoglobuliny
Substancja czynna	paliwizumab
Wnioskowane wskazanie	Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci: <ul style="list-style-type: none"> poniżej 2 roku życia z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni SMA, poniżej 1 roku życia z rozpoznaniem mukowiscydozy CF, poniżej 2 roku życia z rozpoznaniem encefalopatii padaczkowych i rozwojowych uwarunkowanych genetycznie (w tym zespół Dravet), w ramach programu lekowego B.40 „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24, G12.0, G12.1, G40.4, E84.0)”.
Dawkowanie	Zalecana dawka paliwizumabu wynosi 15 mg/kg mc., podawane raz w miesiącu w sezonie spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV. Objętość roztworu paliwizumabu (wrażona w ml), którą należy podawać raz w miesiącu = [masa ciała pacjenta w kg] pomnożona przez 0,15. Jeśli to możliwe, pierwszą dawkę należy podać przed rozpoczęciem sezonu występowania zakażeń RSV. Kolejne dawki należy podawać co miesiąc przez cały sezon występowania zakażeń RSV. Nie ustalono skuteczności paliwizumabu w innych dawkach niż 15 mg/kg mc. lub innego dawkowania niż co miesiąc przez cały sezon występowania zakażeń RSV. 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. 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. U dzieci poddawanych operacji na otwartym sercu z użyciem krążenia pozaustrojowego zaleca się wstrzyknięcie paliwizumabu w dawce 15 mg/kg mc. jak najszybciej po ustabilizowaniu się stanu pacjenta po operacji, w celu zapewnienia odpowiedniego stężenia paliwizumabu w surowicy. Dzieciom, pozostającym w grupie wysokiego ryzyka występowania choroby wywołanej przez RSV, kolejne dawki należy podawać co miesiąc do końca sezonu występowania zakażeń RSV.
Droga podania	Wstrzyknięcie domięśniowe
Mechanizm działania na podstawie ChPL	Paliwizumab jest humanizowanym monoklonalnym przeciwciałem klasy IgG11k 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. Stężenia paliwizumabu w surowicy wynoszące około 30 µg/ml hamowały w 99% replikację RSV w tkance płucnej szczura z rodzaju <i>Sigmodon</i> .

Źródło: ChPL Synagis

5.2. Alternatywne technologie medyczne

Zgodnie z treścią Obwieszczenia MZ z dn. 11 grudnia 2023 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na 1 stycznia 2024 r., aktualnie brak technologii medycznych będących alternatywą dla technologii wnioskowanej.

6. Opinie ekspertów klinicznych

W toku prac wystąpiono o opinie do sześciu ekspertów klinicznych. Do zakończenia prac uzyskano opinie od trzech ekspertów. Treść opinii przedstawiono w tabeli poniżej.

W otrzymanej opinii prof. Borszewska-Kornacka podkreśla, że program lekowy powinien być rozszerzony o trzy rozpatrywane w tym postępowaniu zespoły chorobowe, tj. mukowiscydozę, SMA oraz encefalopatie. Natomiast wobec braku innych rozwiązań profilaktycznych, immunoprewencją powinno być objęte każde dziecko poniżej 2. roku życia.

Konsultant Krajowa w dz. neonatologii, podobnie jak prof. Borszewska-Kornacka, nie widzi przeciwwskazań do rozszerzenia populacji docelowej programu lekowego. Dodaje, że ścieżka diagnostyczna w przypadku ocenianych wskazań jest dobrze opracowana, poza tym kwalifikacja do leczenia jest dwustopniowa, tj. realizowana przez lekarza prowadzącego i zatwierdzana przez konsultantów. Skuteczniejszą metodą prewencji byłoby szczepienie ochronne, jednak badania nad odpowiednim preparatem wciąż trwają.

Konsultant Wojewódzka w dz. chorób płuc dzieci również podkreśla, że uwzględniona w obecnym programie lekowym populacja jest zbyt wąska i na ciężki przebieg zakażenia wirusem RS narażonych jest znacznie więcej dzieci. Sygnalizuje jednak, że rozwiązaniem problemu zakażeń wirusem RS we wczesnym dzieciństwie byłyby powszechne szczepienia kobiet w ciąży między 32 a 36 tygodniem ciąży.

Tabela 6. Podsumowanie opinii ekspertów klinicznych w przedmiotowym zakresie

Ekspert	Opinia
<p>prof. dr hab. n. med. Maria Katarzyna Borszewska-Kornacka prezes Fundacji Koalicja dla wcześniaka</p>	<ul style="list-style-type: none"> Zgodnie z treścią opinii ekspert, wirus RS jest szczególnie groźny dla skrajnych wcześniaków, dla dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną, z hemodynamicznie istotnymi wadami serca, z wrodzonymi zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi, z mukowiscydozą, zespołem Downa i innymi wrodzonymi niedoborami odporności. Przedmiotowe wskazania są chorobami nieuleczalnymi, ale nowe technologie lecznicze i działania profilaktyczne związane ze zmniejszoną ogólną zachorowalnością mogą zahamować w znacznym nawet stopniu ich postęp. Ekspert podkreśla, że obecnie brak rozwiązań profilaktycznych przeciwko zakażeniom RSV w Polsce, w ocenianych grupach dzieci. Natomiast immunoprofilaktyką PAL powinny zostać objęte wszystkie dzieci z dodatnimi wynikami badań przesiewowych w kierunku SMA, CF oraz badaniami genetycznymi potwierdzającymi encefalopatie. Problemem związanym z leczeniem ostrych zakażeń RSV jest konieczność wielokrotnych hospitalizacji pacjentów neurologicznych i z mukowiscydozą, co związane jest ze znacznym obciążeniem finansowym szpitali, a co za tym idzie budżetu państwa. Wiąże się to też z kosztami pośrednimi wynikającymi ze zwolnień lekarskich rodziców z tytułu opieki nad dziećmi. Podkreślić należy również następstwa socjopsychologiczne (szeroko pojęty stres związany z hospitalizacją zarówno dziecka, jak i rodziców). Każda hospitalizacja powoduje regres podstawowej choroby. Niemowlęta i małe dzieci chore na mukowiscydozę z zakażeniem RSV wymagają długotrwałej hospitalizacji, wentylacji mechanicznej w przypadku niewydolności oddechowej. Szczególnie u niemowląt poniżej 2. roku życia obserwuje się znaczne pogorszenie czynności płuc. Dlatego profilaktyka przeciwko RSV może być korzystna. Infekcje dróg oddechowych, zwłaszcza wywołane wirusem RS i grypy, zagrażają życiu dzieci z SMA typu 1. Niewydolność oddechowa jest bowiem główną przyczyną śmiertelności dzieci z SMA. Profilaktyka zakażenia RSV jest więc w tej grupie konieczna. Ekspert podkreśla, że program lekowy powinien być rozszerzony o wszystkie noworodki urodzone przedwcześnie, noworodki wymagające intensywnej terapii w okresie noworodkowym, zespół Downa i inne niedobory odpornościowe oraz trzy rozpatrywane w tym postępowaniu zespoły chorobowe. Jednak wobec braku szczepionki, nad którą badania trwają, profilaktyką powinno być objęte każde dziecko poniżej 2. roku życia. Wkrótce w Polsce zaistnieje możliwość uodparniania wszystkich nowo narodzonych dzieci nowymi przeciwciałami monoklonalnymi podawanymi w dawce jednorazowej (nirsewimab).
<p>prof. dr hab. n. med. Ewa Helwich Konsultant Krajowa w dziedzinie neonatologii</p>	<ul style="list-style-type: none"> W przypadku objęcia refundacją ocenianej technologii, immunizacją powinny być objęte wszystkie niemowlęta z rozpoznaniem CF, SMA oraz z rozpoznaniem encefalopatii padaczkowych i rozwojowych uwarunkowanych genetycznie. Ekspert zwraca uwagę, że wśród opcjonalnych technologii do PAL może być nirsewimab (Beyfortus), natomiast produkt ten nie jest stosowany w Polsce.

Ekspert	Opinia
	<ul style="list-style-type: none"> • Ekspert podkreśla, że na poprawę sytuacji pacjentów we wnioskowanym wskazaniu mogłoby wpłynąć opracowanie szczepionki przeciw RSV bezpiecznej dla niemowląt (rozwiązanie aktualnie w fazie badań). • Ścieżka diagnostyczna w przypadkach omawianych populacji jest w Polsce dobrze opracowana, a więc rozpoznania w tej kategorii dzieci można uznać za pewne, dlatego też ekspert nie wskazuje żadnych ewentualnych nadużyć w przedmiotowym zakresie. • Ekspert zaznacza, że populacja dzieci z wrodzonymi ciężkimi niedoborami odporności (ok. 50 przypadków rocznie) także powinna być chroniona przed ciężkimi zachorowaniami na RSV, natomiast tego rodzaju badania przesiewowe nie są jeszcze stosowane w Polsce.
<p>dr hab. n. med. Katarzyna Krenke Konsultant Wojewódzka w dziedzinie chorób płuc dzieci</p>	<ul style="list-style-type: none"> • Ekspert zaznacza, że obecnie z profilaktyki korzysta wąska, określona w programie lekowym, grupa dzieci. Natomiast na ciężki przebieg zakażenia wirusem RS narażonych jest znacznie więcej dzieci niż ww. grupa. • Wskazuje, że rozwiązaniem problemu zakażeń wirusem RS we wczesnym dzieciństwie byłyby powszechne szczepienia kobiet w ciąży między 32 a 36 t.c.. Wtedy profilaktyka bierna zakażeń RSV dotyczyłaby jedynie dzieci obciążonych największym ryzykiem ciężkiego przebiegu zakażenia w 2. roku życia. Dodaje też, że zastosowanie PAL wiąże się z koniecznością comiesięcznych wizyt w ośrodkach prowadzących programy lekowe a jest to obciążające zarówno dla pacjentów i ich rodzin, jaki i ośrodków ochrony zdrowia. • Kryteria rozpoznania chorób, których dołączenie do programu lekowego jest rozpatrywane są ściśle określone, więc ekspert nie widzi zagrożenia związanego z włączeniem szerszego grona pacjentów z innymi chorobami. Konieczność comiesięcznego stawiania się do placówki medycznej realizującej program lekowy gwarantuje kontrolę nad stosowaniem się do zaleceń. • Ekspert, w ślad za wytycznymi AAP, podkreśla, że wśród pacjentów chorujących na CF, szczególną korzyść z profilaktyki może odnieść grupa dzieci prezentujących objawy przewlekłej choroby płuc i wykazujących zaburzenia odżywienia w 1. roku życia.

CF, mukowiscydoza; PAL, paliwizumab; PSO, Program Szczepień Ochronnych; SMA, rdzeniowy zanik mięśni

7. Rekomendacje i wytyczne kliniczne dot. wnioskowanej technologii

W dniu 07.02.2024 r. przeprowadzono przeszukanie aktualnych wytycznych praktyki klinicznej najważniejszych towarzystw i organizacji poruszających tematykę zakażeń RSV w populacji pediatrycznej.

Przeszukano następujące źródła:

- Polskie Towarzystwo Neonatologiczne (PTN): <http://www.neonatologia.edu.pl/>
- Polskiego Towarzystwa Wakcynologii (PTW): <https://ptwakc.org.pl/>
- National Perinatal Association (NPA): <https://www.nationalperinatal.org>
- REspiratory Syncytial virus Consortium in Europe (RESCEU): <https://resc-eu.org/>
- Centers for Disease Control and Prevention (CDC): <https://www.cdc.gov>
- European Centre for Disease Prevention and Control: <https://www.ecdc.europa.eu/>
- American Academy of Pediatrics (AAP): <https://www.aap.org/>
- Agency for Healthcare Research and Quality: <https://search.ahrq.gov/>
- Trip Database: <https://www.tripdatabase.com/>.

Ponadto korzystano z wyszukiwarki Google, używając haseł: “palivizumab”, “Synagis”, “paliwizumab”, “Monoclonal Antibody MEDI 493”, “MEDI 493”, “RSV”, “respiratory syncytial virus”, “european”, “international”, “world”, “guideline”, “management”, “recommendation”, “consensus”, “europejskie”, “międzynarodowe”, “wytyczne”, “zalecenia”, “rekomendacje” i “konsensus”.

W wyniku wyszukiwania odnaleziono 6 dokumentów wytycznych praktyki klinicznej (stanowisko polskich ekspertów klinicznych – Helwich 2022; rekomendacje amerykańskie – AAP 2014-2022, NPA 2018, NACI 2022, CDC 2024; oraz wytyczne globalne – the SMA Care group 2018). Przedstawiono zalecenia dotyczące ocenianej populacji docelowej, tj. dzieci z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni (SMA), mukowiscydozy (CF) czy encefalopatii padaczkowych i rozwojowych uwarunkowanych genetycznie (w tym zespół Dravet).

Stanowisko polskich ekspertów klinicznych w dziedzinie neonatologii (Helwich 2022) podkreśla, że istotne jest aby immunoprofilaktyka zakażeń RSV stosowanym w Polsce paliwizumabem (PAL) była dostępna dla jak największej grupy dzieci. Eksperti są zgodni, że należy rozważyć profilaktykę PAL u dzieci z mukowiscydozą czy chorobami nerwowo-mięśniowymi (w tym SMA), u których w 1. r.ż. występuje duże ryzyko powikłań zakażeń układu oddechowego.

Rekomendacje amerykańskie podkreślają, że nie zaleca się rutynowego podawania PAL dzieciom poniżej 2 r.ż. z mukowiscydozą (AAP 2014-2022, NACI 2022). Z kolei, wszystkie odnalezione wytyczne zagraniczne, sugerują, że immunoprofilaktyka PAL może być rozważona indywidualnie u dzieci poniżej 2 r.ż. z mukowiscydozą lub schorzeniami nerwowo-mięśniowymi (NACI 2022, the SMA Care group 2018, NPA 2018). Wytyczne AAP 2014-2022 zwracają szczególną uwagę na dzieci poniżej 1 r.ż. z klinicznymi objawami przewlekłej choroby płuc lub zaburzeniami odżywiania. Ponadto, w ww. zaleceniach podkreśla się, że stosowanie PAL powinno dotyczyć szczególnie dzieci ze schorzeniami mocno utrudniającymi prawidłową sekrecję z górnych dróg oddechowych (NACI 2022, NPA 2018, AAP 2014-2022). Wytyczne CDC 2024 zalecające immunoprofilaktykę u dzieci w wieku 8-19 m.ż. z ciężką postacią mukowiscydozy, odnoszą się jednak do innego przeciwciała monoklonalnego, tj. nirsewimabu.

Żadne z odnalezionych wytycznych nie odnosiły się bezpośrednio do populacji dzieci z encefalopatiami, w tym z zespołem Dravet.

Tabela 7. Przegląd wytycznych klinicznych dot. stosowania paliwizumabu w ramach ocenianych wskazań, w populacji pediatricznej

Organizacja, rok (kraj/region)	Zalecenia
Helwich 2022 (Polska)	<p>Stanowisko polskich ekspertów w dz. neonatologii na podstawie dostępnych dowodów naukowych i praktyki klinicznej:</p> <ul style="list-style-type: none"> Dopóki jedyną dostępną opcją immunoprewencji zakażeń wirusem RS jest PAL, należy dołożyć wszelkich starań, aby był on dostępny dla jak największej grupy dzieci. Bardzo istotne jest, aby wszystkie noworodki/niemowlęta kwalifikowane do programu profilaktyki były immunizowane w szpitalu w miejscu urodzenia. Z kolei w przypadku immunizacji PAL prowadzonej w ośrodku nieposiadającym odpowiedniej akredytacji jej koszt powinien być refundowany ze wskazań życiowych. W celu monitorowania sytuacji epidemiologicznej zasadne byłoby stworzenie rejestru zakażeń RSV. Powołując się na wytyczne AAP 2014, eksperci wskazują, że nie należy rutynowo stosować profilaktyki PAL u pacjentów z mukowiscydozą, chyba że występują inne wskazania – kliniczne objawy przewlekłej choroby płuc lub zaburzenia odżywiania w 1. r.ż. Podkreślają, że w niektórych krajach (Słowacji, Czarnogórze, Holandii) niemowlęta z mukowiscydozą zostały uwzględnione w wytycznych opracowanych przez lokalne towarzystwa naukowe. Dlatego dzieci z mukowiscydozą, zespołem Downa, zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi czy niedoborami odporności powinny zostać objęte profilaktyką. Zgodnie z AAP dopuszcza się stosowanie PAL u niemowląt do 12. m.ż. z chorobami nerwowo-mięśniowymi lub wadami wrodzonymi, które utrudniają usuwanie wydzieliny z górnych dróg oddechowych. W krajach takich jak Czarnogóra, Słowacja, Hiszpania i Portugalia PAL jest zalecany dzieciom z chorobami nerwowo-mięśniowymi, co znajduje poparcie w opiniach specjalistów. Również w Polsce rekomenduje się immunoprofilaktykę zakażeń RSV u pacjentów z SMA. Zalecenia te wydają się zasadne, biorąc pod uwagę, że częstość występowania infekcji RSV u niemowląt z zaburzeniami nerwowo-mięśniowymi wynosi niemal 8%. Reasumując, u dzieci z chorobami nerwowo-mięśniowymi, u których w 1. r.ż. występuje duże ryzyko powikłań zakażeń układu oddechowego, wskazane byłoby dodatkowo rozważenie zastosowania immunoprofilaktyki.
CDC 2024 (USA)	<p>Jednym ze sposobów prewencji zakażeń RSV jest immunoprofilaktyka, tj. podanie przeciwciał monoklonalnych dziecku poniżej 8 miesiąca życia i urodzonego w trakcie lub na początku pierwszego sezonu zakażeń RSV.</p> <p>Podanie przeciwciał monoklonalnych przeciwko RSV jest również zalecane dla dzieci między 8 a 19 miesiącem życia rozpoczynającym swój drugi sezon zakażeń RSV, które należą do co najmniej jednej z niżej wymienionych grup:</p> <ul style="list-style-type: none"> z przewlekłą chorobą płuc spowodowaną przedwczesnym urodzeniem; z poważnie obniżoną odpornością; z mukowiscydozą, których stan jest poważny zaostrzeniem choroby; z pochodzeniem: Indianie amerykańscy i rdzenni mieszkańcy Alaski. <p>CDC sugeruje jednak, że zalecaną interwencją jest stosowanie nirsewimabu, nie odnosi się bezpośrednio do PAL.</p>
NACI 2022 (Kanada)	<p>Wytyczne kanadyjskie dotyczące stosowania paliwizumabu (PAL) w celu ograniczenia powikłań zakażenia RSV u niemowląt. Poniżej przedstawiono zalecenia odnoszące się jedynie do ocenianych wskazań.</p> <p><u>Pacjenci z mukowiscydozą (CF, ang. cystic fibrosis)</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Nie zaleca się rutynowego podawania PAL dzieciom poniżej 24 miesiąca życia (m.ż.) chorym na mukowiscydozę (zalecenie silne NACI, kategoria D). Jednak podawanie PAL może zostać rozważone w ww. populacji <24 m.ż., u których występuje ciężka przewlekła choroba płuc, definiowana jako potrzeba ciągłego podawania tlenu uzupełniającego w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem sezonu RSV lub w jego trakcie (zalecenie uznaniowe NACI, kategoria I, rekomendacja oparta o opinię ekspercką). <p><u>Pacjenci ze schorzeniami nerwowo-mięśniowymi:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> Podawanie PAL może zostać rozważone w populacji dzieci poniżej 24 m.ż. z ciężką przewlekłą chorobą płuc o innej etiologii (np. wrodzoną torbielowatą chorobą płuc, przewlekłą śródmiąższową chorobą płuc, wrodzonymi wadami rozwojowymi płuc, wrodzonymi wadami dróg oddechowych lub schorzeniami nerwowo-mięśniowymi wpływającymi na zdolność usuwania wydzieliny z dróg oddechowych) lub którzy wymagają domowego wspomagania oddychania, jeśli wymagają ciągłego podawania tlenu uzupełniającego lub wspomaganą wentylacji w ciągu 6 miesięcy przed rozpoczęciem sezonu RSV lub w jego trakcie (zalecenie uznaniowe NACI, kategoria I, rekomendacja oparta o opinie ekspertów). <p><i>Kategorie zaleceń:</i> A – dowody dobrej jakości, warte zalecenia; B – rzetelne/jasne dowody, warte zalecenia; C – sprzeczne dowody, chociaż inne czynniki mogą mieć wpływ na podejmowanie decyzji; D – jasne/rzetelne dowody, niezalecające; E – dowody dobrej jakości, niezalecające; I – niewystarczające dowody (pod względem jakościowym lub ilościowym), jednakże inne czynniki mogą mieć wpływ na podejmowanie decyzji</p> <p><i>Siła zalecenia:</i></p>

Organizacja, rok (kraj/region)	Zalecenia
	<p>Zalecenie uznaniowe NACI – interwencja „może być rozważona”, tj. korzyści równoważą szkody lub istnieje niepewność co do aktualnych dowodów naukowych; w pewnych okolicznościach można rozważyć dane zalecenie uznaniowe dla niektórych populacji/subpopulacji.</p> <p>Zalecenie silne NACI– interwencja „powinna lub nie powinna być oferowana”, tj. korzyści przeważają nad szkodami lub szkody przeważają nad korzyściami; jest to silne zalecenie, które powinno być zastosowane dla większości.</p>
the SMA Care group 2018 (Świat)	<p>Wytyczne praktyki klinicznej m.in. dla populacji pediatrycznej z rdzeniowym zanikiem mięśni (SMA):</p> <ul style="list-style-type: none"> • PAL należy podawać w sezonie zakażeń RSV, określonym na podstawie regionalnej aktywności wirusa RS w ciągu pierwszych 24 miesięcy życia dziecka.
NPA 2018 (USA)	<p>Wytyczne praktyki klinicznej w zakresie immunoprofilaktyki zakażeń RSV wskazujące, że w niektórych obszarach wspomnianej profilaktyki decyzje dotyczące stosowania PAL muszą być zindywidualizowane, tj.:</p> <ul style="list-style-type: none"> • Niemowlęta poniżej 2 r.ż. na początku sezonu RSV, z ciężką chorobą nerwowo-mięśniową wpływającą na czynność oddechową (np. dystrofią miotoniczną lub mięśniową) mogą być kandydatami do profilaktyki PAL • Korzyści z profilaktyki PAL mogą również odnieść pacjenci poniżej 2 r.ż. na początku sezonu RSV, z mukowiscydozą i innymi chorobami, takimi jak niedobór α1-antytrypsyny, w przypadku których zmiany w płucach mają podłoże genetyczne (w zależności od stopnia zajęcia płuc, PAL można rozważyć tylko w przypadku zaburzeń oddechowych związanych z innym czynnikiem jak np. przedwczesne urodzenie). Zaleca się konsultację z pulmonologiem dziecięcym.
AAP 2014-2022 (USA)	<p>Wytyczne pomimo opublikowania ich w 2014 r. są nadal uznawane za aktualne przez AAP (komunikat z 2022 r.).</p> <ul style="list-style-type: none"> • Można rozważyć immunoprofilaktykę PAL u wybranych pacjentów do 1. r.ż. z wrodzoną chorobą serca lub z chorobami płuc lub z zaburzeniami mięśniowo-nerwowymi utrudniającymi prawidłową sekrecję z górnych dróg oddechowych ze względu na ryzyko dłuższej hospitalizacji związanej z infekcją dolnych dróg oddechowych. • Rutynowe stosowanie immunoprofilaktyki PAL u pacjentów z mukowiscydozą, w tym u noworodków, u których w badaniach przesiewowych zdiagnozowano mukowiscydozę, nie jest zalecane, chyba że istnieją inne wskazania w tym zakresie: <ul style="list-style-type: none"> • W przypadku niemowląt chorych na mukowiscydozę, u których w 1 r.ż. występują kliniczne objawy przewlekłej choroby płuc i/lub zaburzeń żywieniowych, można rozważyć ww. profilaktykę. • Kontynuację immunoterapii PAL można też rozważyć w 2 r.ż. u niemowląt, z mukowiscydozą, z objawami ciężkiej choroby płuc (wcześniejsza hospitalizacja z powodu zaostrzenia choroby płuc w 1 r.ż. lub nieprawidłowości w obrazach RTG/TK klatki piersiowej utrzymujące się, gdy pacjent jest stabilny) lub masy ciała w stosunku do długości mniej niż 10 percentyl.

AAP, American Academy of Pediatrics; CF, mukowiscydoza; CDC, Centers for Disease Control and Prevention; NACI, National Advisory Committee on Immunization; NPA, National Perinatal Association; PAL, paliwizumabu; RSV, syncytialny wirus oddechowy; SMA, rdzeniowy zanik mięśni

7.1. Rekomendacje dotyczące finansowania ze środków publicznych

W dniu 12.02.2024 r. celem odnalezienia rekomendacji dotyczących finansowania ze środków publicznych paliwizumabu w populacji pediatrycznej, w przedmiotowym wskazaniu, przeprowadzono wyszukiwanie na stronach następujących agencji HTA i organizacji ochrony zdrowia:

- Australia: <http://www.health.gov.au> oraz <https://www.pbs.gov.au>;
- Francja: <http://www.has-sante.fr/>;
- Irlandia: <http://www.ncpe.ie/>;
- Kanada: <http://www.cadth.ca/>;
- Królestwo Niderlandów: <http://www.zorginstituutnederland.nl/>;
- Nowa Zelandia: <http://www.pharmac.health.nz/>;
- Szkocja: <http://www.scottishmedicines.org.uk/>;
- Walia: <http://www.awmsg.org/>;
- Wielka Brytania: <http://www.nice.org.uk/>;
- Niemcy: <https://www.g-ba.de/> oraz <https://www.iqwig.de/>.

W wyniku przeprowadzonego wyszukiwania nie odnaleziono rekomendacji dotyczących finansowania paliwizumabu w ocenianym wskazaniu.

8. Wskazanie dowodów naukowych

8.1. Wyszukiwanie dowodów naukowych

Agencja przeprowadziła wyszukiwanie w bazach medycznych: Medline via Pubmed, Embase via Ovid oraz Cochrane Library w celu odnalezienia dowodów naukowych dotyczących skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS u dzieci z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni, mukowiscydozy, encefalopatii padaczkowych i rozwojowych uwarunkowanych genetycznie. Wyszukiwanie przeprowadzono 15.02.2024 roku. Zastosowane w bazach strategie wyszukiwania zostały przedstawione w załączniku 12.1 niniejszego raportu.

Poniżej przedstawiono kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy.

Tabela 8. Kryteria włączenia i wykluczenia badań do analizy

Element PICOS	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
Populacja	Pacjenci pediatryczni <ul style="list-style-type: none"> z rozpoznaną mukowiscydozą z rozpoznanym rdzeniowym zanikiem mięśni z rozpoznaną encefalopatią padaczkową i rozwojową uwarunkowaną genetycznie 	inna niż wskazano w kryteriach włączenia
Interwencja	Paliwizumab	inny niż wskazano w kryteriach włączenia
Komparator	Dowolny	-
Punkty końcowe	Dotyczące skuteczności, jakości życia oraz bezpieczeństwa	-
Typ badań	Badania eksperymentalne (IIA lub IIB) lub przeglądy systematyczne takich badań, w przypadku braku badań RCT, badania niższej jakości lub przeglądy systematyczne badań niższej jakości	-
Inne	Publikacje pełnotekstowe, w języku polskim lub angielskim	abstrakty konferencyjne, publikacje w języku innym niż język angielski

8.2. Opis badań włączonych do analizy

W wyniku przeglądu systematycznego nie odnaleziono żadnego badania RCT dla paliwizumabu w omawianych wskazaniach. Nie odnaleziono także żadnych dowodów klinicznych dla dzieci z rozpoznaniem rdzeniowym zanikiem mięśni oraz z encefalopatią padaczkową i rozwojową uwarunkowaną genetycznie. Odnaleziono natomiast badania wtórne odnoszące się do populacji pediatrycznej z rozpoznaną mukowiscydozą, przedstawione poniżej.

Do analizy włączono publikacje:

- **Kua 2017** – przegląd systematyczny, którego celem był ocena skuteczności paliwizumabu w zmniejszaniu częstości hospitalizacji z powodu zakażeń RSV u dzieci z mukowiscydozą w wieku poniżej 2 lat;
- **Robinson 2016** – przegląd literatury Cochrane'a, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu u dzieci chorych na mukowiscydozę celem prewencji zakażeniom RSV;
- **Sánchez-Solis 2013** – przegląd literatury z metaanalizą, którego celem była ocena skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u pacjentów z mukowiscydozą.

Tabela 9. Charakterystyka badań wtórnych włączonych do analizy

Badanie	Metodyka	Populacja	Punkty końcowe
Kua 2017 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak	Przegląd systematyczny, randomizowanych i nierandomizowanych badań kontrolnych oceniających stosowanie paliwizumabu u dzieci z CF, poniżej 2 roku życia <u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, EMBASE, CINAHL, and Cochrane Central Register of Controlled Trials <u>Data wyszukiwania:</u> 31 stycznia 2017	<u>Kryteria włączenia</u> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie paliwizumabu, dzieci z CF, poniżej 2 roku życia, randomizowane i nierandomizowane badania kontrolne <u>Kryteria wyłączenia</u> <ul style="list-style-type: none"> artykuły przeglądowe lub redakcyjne, opublikowane w czasopiśmie nieanglojęzycznym 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> hospitalizacja z powodu zakażenia RSV <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> hospitalizacja z jakiegokolwiek choroby układu oddechowego, długość hospitalizacji, bezpieczeństwo koszt-efektywność profilaktyki paliwizumabem
Robinson 2016 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> Cystic Fibrosis Foundation (USA) oraz National Institute for Health Research, (UK)	Zaktualizowany przegląd systematyczny Cochrane'a, randomizowanych i quasi-randomizowanych badań kontrolnych oceniających stosowanie PAL u dzieci z CF <u>Przeszukane bazy:</u> CENTRAL, PubMed, EMBASE, czasopisma naukowe oraz strony towarzystw naukowych <u>Data wyszukiwania:</u> 5 maja 2016 r.	<u>Kryteria włączenia</u> <ul style="list-style-type: none"> randomizowane i quasi-randomizowane badania porównujące PAL z placebo, brakiem profilaktyki lub innym rodzajem profilaktyki w zapobieganiu zakażeniom RSV, niemowlęta i dzieci <18 r.ż. z CF, stosowanie PAL. 	<u>Pierwszorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> konieczność hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w oparciu o diagnozę kliniczną / laboratoryjną lub obie, śmiertelność. <u>Drugorzędowy:</u> <ul style="list-style-type: none"> hospitalizacja z powodu zakażenia RSV (długość pobytu w szpitalu; potrzeba intensywnej opieki), terapia tlenowa w zakażeniu RSV (potrzeba terapii i czas trwania), funkcjonowanie płuc, stan odżywienia, bezpieczeństwo.
Sánchez-Solis 2013 <u>Źródło</u> <u>finansowania:</u> brak informacji	Przegląd systematyczny z metaanalizą, randomizowanych i nierandomizowanych badań kontrolnych oceniających stosowanie paliwizumabu u dzieci z CF, poniżej 18 roku życia <u>Przeszukane bazy:</u> PubMed, EMBASE, Cochrane Central Register of Controlled Trials, Current Controlled trials and Clinical trials.gov <u>Data wyszukiwania:</u> Grudzień 2012	<u>Kryteria włączenia</u> <ul style="list-style-type: none"> stosowanie PAL, zdiagnozowane CF, grupa kontrolna. 	<ul style="list-style-type: none"> hospitalizacja z powodu RSV bezpieczeństwo

8.3. Ocena jakości badań włączonych do przeglądu systematycznego

Włączone do analizy badania zostały ocenione zgodnie z narzędziem oceny jakości przeglądów systematycznych – AMSTAR-2. Zgodnie z podsumowaniem wyników AMSTAR-2 jakość analizowanych przeglądów była niska lub krytycznie niska. Przegląd Robinson 2016 uwzględniał wyniki tylko jednego badania randomizowanego, z kolei w przeglądzie Kua 2017 nie ustosunkowano się do protokołu badania. W przeglądzie z metaanalizą Sánchez-Solis 2013 brakowało informacji na temat oceny ryzyka błędu systematycznego, jak również niejasne były kwestie metodologiczne związane z przeprowadzaną metaanalizą, kwestie finansowania badań czy ewentualnych odstępstw od protokołu badania.

Tabela 10. Podsumowanie oceny wiarygodności włączonych badań wtórnych wg AMSTAR-2

Domena*	Kua 2017	Robinson 2016	Sánchez-Solis 2013
P1 (Czy pytania badawcze i kryteria włączenia do przeglądu zawierały elementy PICO?)	TAK	TAK	TAK
P2 (Czy zaznaczono, że metodyka przeglądu została opracowana przed jego przeprowadzeniem i uzasadniono znaczące odstępstwa od protokołu?)	NIE	TAK	NIE
P3 (Czy wybór rodzaju włączonych do przeglądu badań został uzasadniony przez autorów?)	TAK	TAK	TAK
P4 (Czy przeprowadzono kompleksowy przegląd?)	TAK	TAK ^b	TAK
P5 (Czy wybór badań do przeglądu był przeprowadzony przez 2 analityków?)	TAK	TAK	NIE
P6 (Czy ekstrakcja danych do przeglądu była przeprowadzona przez 2 analityków?)	TAK	TAK	NIE
P7 (Czy przedstawiono listę wykluczonych badań wraz z uzasadnieniem wykluczenia?)	TAK	NIE	NIE
P8 (Czy przedstawiono wystarczająco dokładną charakterystykę włączonych badań?)	TAK	TAK	TAK
P9 (Czy użyto odpowiednich narzędzi do oceny RoB w badaniach włączonych do przeglądu?)	TAK	TAK	Brak informacji
P10 (Czy zamieszczono informacje o źródłach finansowania badań włączonych do przeglądu?)	NIE ^a	NIE	NIE
P11 (Dot. metaanalizy: czy użyto odpowiednich metod statystycznych w celu uzyskania łącznych wyników?)	ND	ND	TAK
P12 (Dot. metaanalizy: czy oceniono potencjalny wpływ RoB w badaniach na wyniki metaanalizy lub innej kumulacji wyników?)	ND	ND	NIE
P13 (Czy na etapie wniosków brano pod uwagę ocenę RoB we włączonych badaniach?)	TAK	TAK	NIE
P14 (Czy przedstawiono wyjaśnienie (wraz z dyskusją) możliwej heterogeniczności wyników przeglądu?)	ND	ND	NIE
P15 (Dot. syntezy ilościowej wyników: czy oceniono prawdopodobieństwo błędu publikacji i omówiono wpływ?)	ND	ND	NIE
P16 (Czy przedstawiono dane nt. potencjalnych źródeł konfliktu interesów, takich jak źródła finansowania przeglądu?)	NIE	TAK	NIE
Jakość przeglądu	Niska	Niska	Krytycznie niska

* domeny krytyczne wg publikacji Shea 2017 oznaczono szarym kolorem ; a) wskazano jedynie, że dwa badania są finansowane przez firmy farmaceutyczne; b) włączono ostatecznie tylko jedno RCT

Przegląd wysokiej jakości: brak lub jedna słabość/wada w domenie niekrytycznej; przegląd umiarkowanej jakości: >1 słabość/ wada w domenach niekrytycznych; przegląd niskiej jakości: jedna wada/słabość w domenie krytycznej +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych; przegląd krytycznie niskiej jakości: >1 wada/słabość w domenach krytycznych +/- wady/słabości w domenach niekrytycznych

8.4. Wyniki skuteczności klinicznej i bezpieczeństwa

8.4.1. Wyniki analizy skuteczności i bezpieczeństwa

Kua 2017

Do przeglądu włączono 10 badań, w których łącznie udział wzięło 1036 pacjentów z CF, otrzymujących paliwizumab. W analizowanych badaniach występowały różnice w schematach leczenia paliwizumabem. Średni wiek pierwszej ekspozycji na paliwizumab wahał się od 3,3 do 12,5 miesiąca. Liczba wstrzyknień paliwizumabu również różniła się w zależności od badania, wahając się od jednej do pięciu dawek.

Wg autorów publikacji, ze względu na odmienne projekty badań, przeprowadzenie metaanalizy wyników było niemożliwe.

Skuteczność

W pięciu badaniach (McCormick 2007, Winterstein 2013, Giebels 2008, Groves 2016, Speer 2008) wykazano, że profilaktyka paliwizumabem zmniejszała częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV w porównaniu

z brakiem profilaktyki. W jednym z badań (Speer 2008) paliwizumab zapobiegł hospitalizacji związanej z RSV u wszystkich 91 zaszczepionych dzieci w trakcie sezonu zakażeń RSV. Podobnie w kolejnych 4 badaniach (McCormick 2007, Winterstein 2013, Giebels 2008, Groves 2016) wykazano, że dzieci z mukowiscydozą, które otrzymały paliwizumab rzadziej trafiały do szpitala z powodu ostrej choroby układu oddechowego i na mniejszą liczbę dni hospitalizacji w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi paliwizumab.

W badaniu Sorrentino 2000 odnotowano, że żadne z pięciu pacjentów z mukowiscydozą, którzy otrzymali paliwizumab nie hospitalizowano z powodu RSV. W badaniu Paes 2012 zaobserwowano, że niemowlęta z mukowiscydozą otrzymujące paliwizumab miały mniejsze ryzyko hospitalizacji z powodu zakażeń RSV, w porównaniu z grupą wcześniaków (urodzeni < 35 tygodnia ciąży). Natomiast w badaniu Linnane 2015 uzyskano odmienne wyniki. Większy odsetek niemowląt z mukowiscydozą w grupie otrzymującej paliwizumab były hospitalizowany z powodu zakażenia RSV.

W badaniu RCT Cohen 2017 (dostępnym tylko w formie abstraktu) nie zaobserwowano różnic w częstotliwości hospitalizacji z powodu RSV, wymaganej tlenoterapii i liczby zgonów u niemowląt otrzymujących paliwizumab i placebo. Podobnie, w badaniu kohortowym Sorrentino 2000 nie stwierdzono różnic między grupą otrzymującą paliwizumab a grupą nie stosującą profilaktyki, w zakresie częstotliwości występowania chorób układu oddechowego i hospitalizacji z powodu RSV, liczby dni intensywnej terapii, czasu trwania tlenoterapii oraz całkowitej długości pobytu w szpitalu.

Bezpieczeństwo

Tylko w trzech badaniach udokumentowano dane dotyczące bezpieczeństwa i tolerancji paliwizumabu. W badaniu Bjornson 2015 nie stwierdzono żadnego poważnego zdarzenia niepożądanego związanego ze stosowaniem paliwizumabu. W badaniu Speer 2008 nie zaobserwowano zdarzeń niepożądanych związanych z stosowaniem paliwizumabu. W badaniu Cohen 2017 liczba dzieci, u których wystąpiły jakiegokolwiek zdarzenia niepożądane, zdarzenia niepożądane zaklasyfikowane jako ciężkie lub poważne zdarzenia niepożądane związane z leczeniem były podobne w grupie otrzymującej paliwizumab i grupie placebo w 6-miesięcznej obserwacji. Trwałe przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego wystąpiło u jednego z 92 uczestników (1,1%) w grupie otrzymującej paliwizumab.

Tabela 11. Wyniki przeglądu systematycznego Kua 2017

Badanie, populacja	Interwencja i komparator	Główne wnioski
Bjornson 2015 Prospektywne badanie kohortowe Dzieci poniżej 2 r.ż. z CF od 2000 do 2009	Grupa badana: PAL (n=43) Grupa kontrolna: brak profilaktyki PAL (n=87)	Nie zaobserwowano znaczących różnic między grupami w występowaniu chorób układu oddechowego, hospitalizacji, w tym hospitalizacji z powodu RSV. Nie było różnic między grupami w średniej liczbie dni na intensywnej terapii, korzystania z tlenu i długości pobytu. Nie wystąpiło żadne poważne zdarzenie niepożądane związane z PAL.
Paes 2012 Pacjenczi CF z kanadyjskiego rejestru CARESS, którzy otrzymali jedną dawkę PAL od 2006 do 2010	Grupa badana: co najmniej jedna dawka PAL (n=117) Grupa kontrolna: co najmniej jedna dawka PAL w standardowym wskazaniu (n=4884)	Większy odsetek dzieci z grupy kontrolnej, niż z gr. interwencji był hospitalizowany z powodu RSV, (1,3% vs 1,1%) oraz ogólnie z powodu chorób układu oddechowego (4,2% vs 3,4%).
Speer 2008 Wszystkie dzieci z CF, poniżej 2 lat, które otrzymały pierwszą dawkę PAL w sezonie RSV w latach 2000–2004.	Grupa badana: co najmniej 1 dawka PAL (n=91) Grupa kontrolna: brak profilaktyki PAL (n=128)	W grupie badanej żaden z niemowlaków nie był hospitalizowany z powodu zakażenia RSV, w grupie kontrolnej hospitalizowano 15 z 128 dzieci, (p<0,005).
Giebels 2008 Retrospektywne badania kohortowe Dzieci z CF stosujące PAL w latach 1997 – 2005	Grupa badana: PAL podawane podczas 1 sezonu RSV, 4 lub 5 dawek (n=35) Grupa kontrolna: brak profilaktyki PAL (n=40)	3 z 35 (8,6%) dzieci otrzymujących PAL było hospitalizowanych z powodu choroby układu oddechowego bez wykrycia RSV. 7 z 40 (17,5%) dzieci z grupy kontrolnej hospitalizowano, w tym RSV zidentyfikowano u 3 pacjentów. Pacjenci stosujący PAL krócej hospitalizowano (,8±3,07 dnia) w porównaniu z brakiem PAL (1,73±4,27 dnia), ale różnica nie osiągnęła istotności statystycznej.
Sorrentino 2000 Pacjenci urodzeni ≤ 35 tyg. ciąży, poniżej 2 roku życia, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę PAL między IX 1998 a III 1999	Grupa badana: PAL (subpopulacja z CF n=5) Brak grupy kontrolnej	Żaden z 5 pacjentów z CF nie był hospitalizowany z powodu zakażenia RSV.

Winterstein 2013 Pacjenci z CF, poniżej 2 roku życia, którzy otrzymali co najmniej 1 dawkę PAL między 1999 a 2006	Grupa badana: co najmniej 1 dawka PAL (n=575) Grupa kontrolna: brak profilaktyki PAL (n=2300)	Odnotowano niższy wskaźnik hospitalizacji z powodu RSV wśród pacjentów z grupy PAL (2,4 vs 4,1 na 1000 miesięcy w sezonie). Skorygowany HR wyniósł ≤ 35 tyg. 0,57 (95% CI = 0,20–1,60) dla hospitalizacji z powodu RSV i 0,85 (95% CI = 0,59–1,21) dla hospitalizacji z powodu ostrej choroby układu oddechowego.
McCormick 2007 Badanie przekrojowe Pacjenci z CF, poniżej 1 roku życia, stosujący PAL w zimowym sezonie zakażeń RSV w 2005/2006	Grupa badana: PAL (n=14) Grupa kontrolna: brak profilaktyki PAL (n=129)	Hospitalizowanych z powodu RSV był 1 z 14 pacjentów (7,1%) z grupy PAL oraz 15 z 129 z grupy kontrolnej. Żaden z pacjentów nie wymagał przyjęcia na oddział intensywnej opieki i żaden nie zmarł.
Groves 2016 Dzieci urodzone w latach 1997 - 2007 z CF	Grupa badana: PAL podane w 1 roku życia (n=45) Grupa kontrolna: brak profilaktyki PAL (n=47)	Względne ryzyko zakażenia wirusem RSV u niestosujących PAL vs stosujących PAL wyniosło 4,78 (p=0,027).
Linnane 2015 Dzieci poniżej 24 m-ca życia z CF, które otrzymały PAL od 2009 do 2014 Dzieci poniżej 24 m-ca życia z CF, które nie otrzymały PAL od 2004 do 2009	Grupa badana: PAL podane w 1 roku życia (n=19) Grupa kontrolna: brak profilaktyki PAL (n=30)	Paliwizumab nie zapobiegał hospitalizacji związanych z układem oddechowym u 10 (53%) pacjentów.
Cohen 2017 Badanie RCT (w formie abstraktu) Dzieci poniżej 2 roku życia z CF	Grupa badana: PAL (n=92) Grupa kontrolna: PLC (n=94)	W obu grupach tylko 1 pacjent był hospitalizowany z powodu zakażenia RSV. W badaniu nie odnotowano zgonów. Jeden pacjent w grupie PAL i żaden w grupie placebo nie stosowało tlenoterapii. Częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach.

Robinson 2016

Do przeglądu Cochrane'a włączono tylko jedno badanie *Cohen 2005* z podwójnie ślepą próbą, porównujące grupę stosującą paliwizumab (PAL) z grupą kontrolną placebo, w 40 ośrodkach w USA, uwzględniające dzieci z mukowiscydozą do 2 roku życia: n = 186.

Skuteczność

Po 6 miesiącach leczenia autorzy analizy nie zgłosili żadnych klinicznie istotnych różnic w wynikach. W przypadku pierwszorzędnego punktu końcowego, tj. konieczności hospitalizacji z powodu RSV nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic pomiędzy grupami PAL a placebo: RR = 1,02 (95% CI: 0,06; 16,09). Chociaż łącznie 13 (14,1%) uczestników w grupie PAL i 14 (14,9%) w grupie placebo było hospitalizowanych w ciągu pierwszych sześciu miesięcy, tylko jeden uczestnik w każdej grupie został zidentyfikowany jako hospitalizowany z powodu RSV potwierdzonego klinicznie (pozytywny wynik testu antygenowego).

Nie odnotowano żadnych zgonów w badanych grupach, w ciągu pierwszych sześciu miesięcy obserwacji. Nie raportowano danych w tym zakresie dla kolejnych 6 miesięcy.

W badaniu nie oceniano długości hospitalizacji czy potrzeby przyjęcia na oddział intensywnej terapii. Odnotowano RR=3,06 (95% CI: 0,13; 74,27) dla konieczności tlenoterapii. Wynik ten nie był istotny statystycznie, w toku badania tylko jeden pacjent z grupy leczonej PAL otrzymał terapię tlenową.

Bezpieczeństwo

Chociaż ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w obu grupach, nie można wyciągnąć jednoznacznych wniosków na temat bezpieczeństwa i tolerancji profilaktyki zakażeń RSV za pomocą paliwizumabu u niemowląt (do 2 r.ż.) chorych na mukowiscydozę.

Liczba dzieci, u których wystąpiło jakiegokolwiek zdarzenie niepożądane wyniosła 89 (96,7%) i 90 (95,7%) odpowiednio w grupach PAL i placebo (OR=1,32; 95% CI: 0,29;6,06). Żadne dziecko w grupie PAL i 2 dzieci (2,1%) w grupie placebo doświadczyło poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem (OR 0,20; 95% CI: 0,01; 4,22).

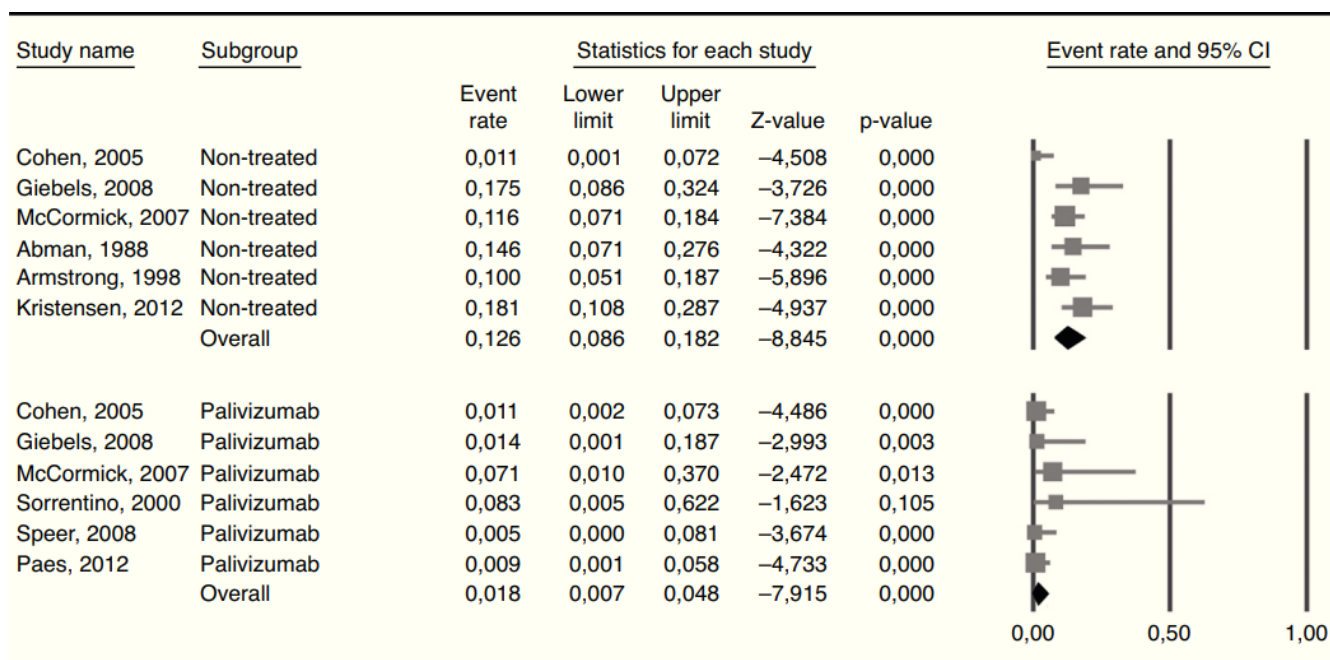
Podsumowując, siła i jakość uwzględnionych dowodów (tylko jedno randomizowane badanie z ograniczonymi danymi) jest niewystarczająca, aby wyciągnąć wnioski na temat skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki paliwizumabem u dzieci chorych na mukowiscydozę.

Sánchez-Solis 2013

Do przeglądu włączono 6 badań (Paes 2012, Speer 2008, Giebels 2008, Sorrentino 2000, McCormick 2007, Cohen 2017), w których raportowano hospitalizacje z powodu zakażenia RSV. Całkowita liczba pacjentów z CF, którzy otrzymali PAL to 354, wskaźnik przyjęć do szpitala wśród nich wyniósł 0,018 (95% CI: 0,0077-0,048).

Liczba pacjentów z CF niestosujących profilaktyki PAL pochodziła z trzech (z 6 ww. badań, tj. Giebels 2008, McCormick 2007, Cohen 2017) oraz z trzech dodatkowych badań (Abman 1988, Armstrong 1998, Kristensen 2012), dotyczących hospitalizacji pacjentów z CF z powodu RSV i wyniosła 463. Wskaźnik hospitalizacji wyniósł 0,126 (95% CI: 0,086-0,182). Heterogeniczność między badaniami była umiarkowana w grupie niestosującej PAL ($I^2=50,6\%$) i bardzo niska w grupie badanej ($I^2=0\%$). Różnica między grupami była istotna statystycznie, na korzyść PAL (Q-test = 13,9; $p < 0,001$). Wyniki metaanalizy wskazują, że profilaktyka zakażeń RSV paliwizumabem może wpłynąć na obniżenie wskaźnika hospitalizacji u pacjentów z mukowiscydozą.

Poniżej przedstawiono wykres *forest plot* dla wyników metaanalizy.



Rysunek 2. Wynik metaanalizy wyników dotyczących wskaźnika hospitalizacji z powodu RSV w grupie stosującej PAL oraz w grupie nie stosującej PAL (0,126 vs. 0,018)

8.4.2. Dodatkowe informacje dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie ChPL Synagis

Do najcięższych działań niepożądanych stosowania paliwizumabu należały anafilaksja i inne ostre reakcje nadwrażliwości. Wśród częstych działań niepożądanych wymieniano także gorączkę, wysypkę i odczyn w miejscu wstrzyknięcia.

Tabela 12. Podsumowanie dla działań niepożądanych u dzieci w badaniach klinicznych i po wprowadzeniu leku obrotu wg ChPL Synagis

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

*Działania niepożądane, zarówno kliniczne, jak i stwierdzone w badaniach laboratoryjnych, przedstawiono według klasyfikacji układów i narządów oraz częstości występowania (bardzo często $\geq 1/10$; często $\geq 1/100$ do $< 1/10$; niezbyt często $\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$; rzadko $\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$) w badaniach wykonanych u wcześniaków i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz u dzieci z wrodzoną wadą serca; [#]Działania niepożądane stwierdzone po wprowadzeniu produktu do obrotu.

Informacje o bezpieczeństwie na podstawie danych URPL, EMA, WHO oraz FDA

Nie odnaleziono komunikatów dotyczących bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu na stronach internetowych polskiego Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych (URPL) oraz Europejskiej Agencji Leków (EMA). Nie odnaleziono również żadnych aktualnych ostrzeżeń dot. paliwizumabu na stronie FDA.

WHO

Na stronie WHO odnaleziono informacje na temat najczęściej występujących działań niepożądanych paliwizumabu. Dotychczas zgłoszono 16 752 działania niepożądane. Blisko 66% zgłoszeń pochodziło z Ameryki Północnej i Południowej a 29% z Europy. Większość zgłoszeń (51%) dotyczyło dzieci od ok. 1 do 23 miesiąca życia (m.ż.), blisko 4% zgłoszeń raportowano dla populacji poniżej 1 m.ż. Najwięcej zgłoszeń odnotowano w 2023 r., tj. 2435 zdarzeń.

Tabela 13. Zestawienie najczęstszych zdarzeń niepożądanych po zastosowaniu paliwizumabu wg WHO [14.02.2024]

Zdarzenie niepożądane	Całkowita liczba zdarzeń niepożądanych danego typu
Infekcje i zakażenia	7 854 (27%)
Zakażenia RSV	1 832
Zapalenie oskrzelików	1 359
Zapalenie płuc	899
Zaburzenia ogólne i działania wynikające z drogi podania	5 775 (20%)
Gorączka	2 115
Zgon	687
Płaczliwość	582
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	4 242 (14%)
Kaszel	1 399
Duszność	891
Nieżyt nosa	408

Źródło: baza VigiAccess <https://www.vigiaccess.org/> [dostęp: 14.02.2024]

9. Wpływ na wydatki NFZ i pacjentów

9.1. Aktualny stan finansowania ze środków publicznych w Polsce

Oceniany lek jest aktualnie refundowany on-label w ramach programu lekowego u pacjentów kardiologicznych oraz wcześniaków. Szczegółowe informacje o aktualnych kryteriach refundacyjnych znajdują się w dołączonym, obowiązującym aktualnie programie lekowym. Zlecenie nie dotyczy zmian w refundacji on-label.

Tabela 14. Opakowania leku Synagis (paliwizumab) refundowane w ramach PL B.40 zgodnie z obwieszczeniem MZ

Opakowanie	GTIN	CZN	CHB	Limit finansowania
1073.0, Palivizumab				
0,5 ml	05000456067720	1 468,25	1 680,86	1 680,86
1 ml	05000456067713	2 936,50	3 361,71	3 361,71

9.2. Analiza wpływu na wydatki NFZ

Celem analizy było oszacowanie wydatków związanych z objęciem refundacją leku Synagis (paliwizumab) we wskazaniach off-label obejmujących pacjentów z SMA, CF oraz encefalopatią padaczkową i rozwojową uwarunkowaną genetycznie (dalej populacja ENC). Z uwagi na brak współpłacenia analiza wyłącznie z perspektywy NFZ.

W analizie uwzględniono koszty leku, podania oraz kwalifikacji do programu / weryfikacji skuteczności.

Nie uwzględniono innych kosztów, w szczególności kosztów unikniętych hospitalizacji i zgonów oraz kosztów różniących zdarzeń niepożądanych. Należy zwrócić uwagę, że w AWA OT.4231.51.2022 wartość oczekiwaną (biorąc pod uwagę prawdopodobieństwo wycenianego zdarzenia) kosztów hospitalizacji bez zgonu i kosztów hospitalizacji ze zgonem oszacowano łącznie na maksymalnie niecałe 2 tys. rocznie. Podobnie koszty leczenia zdarzeń niepożądanych oszacowano na 58,63 zł w ramieniu paliwizumabu oraz na 267,06 zł w ramieniu placebo (s. 38 AE wnioskodawcy). Pominięcie tych kosztów stanowi założenie konserwatywne, tj. zwiększające oszacowane wydatki NFZ. Jednocześnie koszty te wydają się niewielkie wobec kosztów wnioskowanego leku.

Ponadto przyjęto, że koszty w scenariuszu istniejącym wynoszą 0 zł, tj. we wnioskowanych populacjach nie jest stosowana profilaktyka zakażeń RSV. W analizie nie uwzględniono śmiertelności pacjentów (założenie konserwatywne).

Dane NFZ dot. liczby pacjentów z rozpoznaniem głównym lub współistniejącym wg ICD-10 G12.0-G12.1 w przypadku SMA, E84.0 w przypadku CF oraz G40.2 w przypadku ENC zaprezentowano w rozdziale 4.2 *Liczebność populacji wnioskowanej*, odpowiednio do ukończenia 1 r.ż. oraz w 1 r.ż., do ukończenia 2 r.ż. Do obliczeń wykorzystano minimalną, średnią i maksymalną roczną wartość liczby pacjentów latach 2014-2022 (dane za 2023 dostępne wyłącznie do końca czerwca). Należy zwrócić uwagę, że populacja wskazana przez ekspertów klinicznych jest znacznie niższa niż wynikająca z danych NFZ (patrz ww. rozdział).

Szacunki na podstawie danych NFZ należy traktować z ostrożnością ze względu na sprawozdanie ww. kodów ICD-10 u pacjentów jedynie podejrzanych o daną chorobę oraz niedopasowania wybranych w PL kodów ICD-10 do rzeczywiście ocenianych jednostek chorobowych. Należy zaznaczyć, że kody ICD-10 wymienione w tytule programu nie stanowią kryterium kwalifikacji do PL. Dostępne dane obejmują jedynie 9 obserwacji rocznych, przy czym w 2020 i latach późniejszych wystąpiły zaburzenia związane z pandemią COVID-19.

Tabela 15. Koszty wykorzystane w analizie wpływu na budżet NFZ

Parametr	Wartość użyta w analizie [zł]	Źródło
Koszt jednego podania	108,16	Przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu*
Koszt roczny kwalifikacji do programu / weryfikacji skuteczności	338,00	Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności*

* za DGL NFZ, https://baw.nfz.gov.pl/NFZ/document/43112/Zarządzenie-7_2024_DGL, dostęp 12.02.2024 r.

Dawkowanie 15 mg/kg zgodnie z ChPL Synagis i wnioskowaną treścią PL. Za GUS przyjęto, że średnia masa ciała (m.c.) dzieci do ukończenia 1 r.ż. (wiek 0 lat) wynosi 7,4 kg, a w 1 r.ż., do ukończenia 2 r.ż. (wiek 1 rok) 11,2 kg. Oznaczałoby to konieczność zużycia odpowiednio 150 i 200 mg paliwizumabu, tj. 3 i 4 dawek Synagis 50 mg, przy założeniu że substancja czynna niepodana pacjentowi zostaje zutilizowana. Należy zwrócić uwagę, że w rzeczywistości NFZ refunduje jedynie lek podany pacjentowi, bez możliwości refundacji substancji czynnej podlegającej utylizacji (założenie konserwatywne). Również konserwatywnie przyjęto, że wszyscy pacjenci otrzymują 5 dawek w sezonie infekcyjnym.

Tabela 16. Liczba podań w ciągu roku oraz zużycie leku Synagis

Liczba podań w ciągu roku	5
Liczba dawek Synagis 50 mg – dzieci do ukończenia 1 r.ż.	15
Liczba dawek Synagis 50 mg – dzieci w 1 r.ż., do ukończenia 2 r.ż.	20

Pozostałe założenia dot. populacji i dawkowania zgodne z uwagi do programu lekowego (patrz rozdział 10. *Uwagi do zapisów programu lekowego*). W szczególności uznano, że:

- kryteria kwalifikacji dot. wieku pacjenta należy spełnić w momencie podania pierwszej dawki leku w każdym sezonie immunizacji,
- zapis „brak ukończenia pierwszego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji” należy rozumieć jako pacjenta w wieku 0 w momencie podania pierwszej dawki w danym sezonie immunizacji,
- zapis „brak ukończenia drugiego roku życia” należy rozumieć analogicznie jako pacjenta w wieku 0-1 lat w momencie podania pierwszej dawki w danym sezonie immunizacji.

Oznacza to, że do programu nie będą kwalifikowani pacjenci w wieku 2 lat (którzy ukończyli 2 r.ż.), którzy w poprzednim sezonie immunizacyjnym byli zakwalifikowani do PL i otrzymali cykl immunizacji, ponieważ w aktualnym sezonie immunizacyjnym nie spełniają kryterium wieku. Analogiczna sytuacja dotyczy pacjentów w wieku 1 rok (którzy ukończyli 1 r.ż.) w przypadku CF.

Tabela 17. Roczna liczna pacjentów do objęcia refundacją w ramach PL

	SMA	CF	ENC	SUMA
Minimalna populacja wg danych NFZ w latach 2014-2022 – scenariusz minimalny				
Dzieci do ukończenia 1 r.ż.	27	73	84	184
Dzieci w 1 r.ż., do ukończenia 2 r.ż.	15	refundacja niewnioskowana	92	107
SUMA	42	73	176	291
Średnia populacja wg danych NFZ w latach 2014-2022 – scenariusz podstawowy				
Dzieci do ukończenia 1 r.ż.	41	112	104	256
Dzieci w 1 r.ż., do ukończenia 2 r.ż.	47	refundacja niewnioskowana	126	174
SUMA	88	112	230	430
Maksymalna populacja wg danych NFZ w latach 2014-2022 – scenariusz maksymalny				
Dzieci do ukończenia 1 r.ż.	81	153	123	357
Dzieci w 1 r.ż., do ukończenia 2 r.ż.	86	refundacja niewnioskowana	150	236
SUMA	167	153	273	593

Tabela 18. Wyniki analizy wpływu na budżet NFZ, wydatki roczne [mln zł]

	SMA	CF	ENC	SUMA
Wydatki inkrementalne				
Minimalny	■	■	■	■
Prawdopodobny	■	■	■	■
Maksymalny	■	■	■	■
Koszty leku Synagis				
Minimalny	■	■	■	■
Prawdopodobny	■	■	■	■
Maksymalny	■	■	■	■

Objęcie refundacją leku Synagis we wskazaniach off-label będzie wiązać się z wydatkami NFZ na poziomie ■■■■■■ rocznie. Wydatki na refundację leku Synagis wyniosą ■■■■■■ rocznie. Roczną liczbę nowych pacjentów oszacowania na 430 (min 291; max 593) osób.

Maksymalna populacja szacowana przez ankietowanych ekspertów klinicznych wynosi 87 osób z SMA, 100 z CF oraz 60 z ENC, łącznie 247 pacjentów. Należy zwrócić uwagę, że populacja wskazana przez ekspertów klinicznych jest znacznie niższa niż wynikająca z danych NFZ. Dostępne dane obejmują jedynie 9 obserwacji rocznych, przy czym w 2020 i latach późniejszych wystąpiły zaburzenia związane z pandemią COVID-19. Szacunki na podstawie danych NFZ należy traktować z ostrożnością.

10. Uwagi do zapisów programu lekowego

Analitycy Agencji zwracają uwagę na niejasność kryterium kwalifikacji dot. wieku pacjenta. Zgodnie z zapisami PL kryterium kwalifikacji pacjenta:

- z CF jest „brak ukończenia pierwszego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji”,
- z SMA jest „brak ukończenia drugiego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji”,
- z rozpoznaną encefalopatią padaczkową i rozwojową jest natomiast „brak ukończenia drugiego roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji”.

Jednocześnie „immunizację paliwizumabem przeprowadza się maksymalnie w dwóch następujących po sobie sezonach immunizacji zgodnie z kryteriami poniżej”. W opinii analityków intencją ww. zapisów było podawanie leku pacjentom w wieku 0 lat (do ukończenia 1 r.ż.) z CF oraz 0-1 lat (do ukończenia 2 r.ż.) z SMA lub encefalopatią.

Oznaczałoby to, że kryteria kwalifikacji dot. wieku pacjenta należy spełnić w momencie podania pierwszej dawki leku w każdym sezonie immunizacji. Analitycy Agencji proponują dodanie do treści PL takiego zapisu bezpośrednio po zapisie dot. podawania leku w maksymalnie w dwóch sezonach. Ewentualnie analogiczny zapis może zostać umieszczony w kryteriach wyłączenia z programu.

Ponadto trzeba dodać, że odnalezione przeglądy systematyczne (Kua 2017, Robinson 2016, Sánchez-Solis 2013), jak również niektóre wytyczne praktyki klinicznej dotyczące stosowania paliwizumabu u pacjentów z mukowiscydozą uwzględniają populację dzieci do 2. roku życia. W ocenianym projekcie programu lekowego kryteria kwalifikacji odnoszą się do pacjentów z mukowiscydozą do 1. roku życia.

Do programu mogą być włączani pacjenci z mukowiscydozą. Kryteria kwalifikacji nie precyzują, czy dotyczy to wszystkich pacjentów z mukowiscydozą (postać płucna i postać jelitowa/brzuszna), czy jedynie pacjentów z mukowiscydozą z objawami płucnymi, jak sugeruje ICD-10 w tytule programu lekowego.

Analitycy Agencji zwracają też uwagę na niejednoznaczne zapisy dot. dawkowania u dzieci urodzonych w trakcie sezonu immunizacyjnego, tj. „[j]eżeli 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”. Lek podawany jest od 1 września do 30 kwietnia, co miesiąc. W PL nie zapisano jednak wprost, że pacjenci, którzy w danym sezonie nie mogą przyjąć minimum 3 dawek leku nie są kwalifikowani do PL.

Analitycy proponują dodanie do kryteriów włączenia zapisu, że do PL kwalifikowani są wyłącznie pacjenci, którym można podać minimum 3 dawki leku, tak aby zapis objął wszystkich pacjentów. Analogiczny zapis można dodać do kryteriów wykluczenia, tak aby z programu wyłączani byli pacjenci, którym nie można podać minimum 3 dawek leku. Pozwoli to uniknąć sytuacji, w której jakkolwiek pacjent, także zakwalifikowany w poprzednim sezonie immunizacyjnym, otrzymuje 1 lub 2 dawki leku.

11. Źródła

Badania pierwotne i wtórne

- Kua 2017** Kua KP, Lee SWH. Systematic Review of the Safety and Efficacy of Palivizumab among Infants and Young Children with Cystic Fibrosis. *Pharmacotherapy*. 2017 Jun;37(6):755-769. doi: 10.1002/phar.1936. Epub 2017 May 29. PMID: 28423192.
- Robinson 2016** Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 7. Art. No.: CD007743. DOI: 10.1002/14651858.CD007743.pub6.
- Sánchez-Solis 2013** Sánchez-Solis M, Gartner S, Bosch-Gimenez V, Garcia-Marcos L. Is palivizumab effective as a prophylaxis of respiratory syncytial virus infections in cystic fibrosis patients? A meta-analysis. *Allergol Immunopathol (Madr)*. 2015 May-Jun;43(3):298-303. doi: 10.1016/j.aller.2013.09.003. Epub 2013 Nov 11. PMID: 24231153.

Rekomendacje kliniczne i refundacyjne

- AAP 2014** Committee on Infectious Diseases and Bronchiolitis Guidelines Committee, Brady, M. T., Byington, C. L., Davies, H. D., Edwards, K. M., Jackson, M. A., ... & Hernández-Cancio, S. 2014. Updated guidance for palivizumab prophylaxis among infants and young children at increased risk of hospitalization for respiratory syncytial virus infection. *Pediatrics*, 134(2), e620-e638. <https://publications.aap.org/pediatrics/article/134/2/415/33013/Updated-Guidance-for-Palivizumab-Prophylaxis-Among?autologincheck=redirected> [dostęp 07.02.2024]
- AAP 2022** AAP 2022. Updated Guidance: Use of Palivizumab Prophylaxis to Prevent Hospitalization From Severe Respiratory Syncytial Virus Infection During the 2022-2023 RSV Season. <https://www.aap.org/en/pages/2019-novel-coronavirus-covid-19-infections/clinical-guidance/interim-guidance-for-use-of-palivizumab-prophylaxis-to-prevent-hospitalization/> [dostęp 07.02.2024]
- CDC 2024** CDC 2024. RSV Prevention. <https://www.cdc.gov/rsv/about/prevention.html> [dostęp: 07.02.2024]
- Helwich 2022** Helwich, E., Mszczak-Knecht, M., Sands, D., Emich-Widera, E. 2022. Stanowisko ekspertów dotyczące rozszerzenia wskazań do profilaktyki ciężkich infekcji wirusem syncytium nabłonka oddechowego (RSV) za pomocą paliwizumabu u noworodków i niemowląt. <https://standardy.pl/artykuly/id/1892> [dostęp: 07.02.2024]
- NACI 2022** National Advisory Committee on Immunization. 2022. An Advisory Committee Statement (ACS) National Advisory Committee on Immunization (NACI) Recommended use of palivizumab to reduce complications of respiratory syncytial virus infection in infants. Pozyskano z: <https://www.canada.ca/content/dam/phac-aspc/documents/services/publications/vaccines-immunization/palivizumab-respiratory-syncytial-virus-infection-infants/palivizumab-resp-infection-infants-eng.pdf> [dostęp: 02.02.2024]
- NPA 2018** Goldstein, M., et al. National Perinatal Association 2018 Respiratory Syncytial Virus (RSV) Prevention Clinical Practice Guideline: An Evidence-Based Interdisciplinary Collaboration. <https://www.neonatologytoday.net/newsletters/nt-oct17.pdf> [dostęp: 07.02.2024]
- the SMA Care group 2018** Finkel, R. et al. for the SMA Care group. 2018. Diagnosis and management of spinal muscular atrophy: Part 2: Pulmonary and acute care; medications, supplements and immunizations; other organ systems; and ethics. Dokument na stronie Fundacji SMA: <https://www.fsma.pl/wp-content/uploads/2018/08/Diagnosis-and-management-of-spinal-muscular-atrophy-part-2.pdf> [dostęp:07.02.2024]

Pozostałe publikacje

- AOTM 2012** Rekomendacja Prezesa AOTM ws. Synagisu <https://bipold.aotm.gov.pl/index.php/zlecenia-2012/844-materialy-2012/187-068-2012-zlc> [dostęp: 13.02.2024]
- AOTMiT 2015** Rekomendacja Prezesa AOTMiT ws. Synagisu https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2015/048/REK/RP_43_2015_Synagis.pdf [dostęp: 13.02.2024]
- AOTMiT 2017a** Rekomendacja Prezesa AOTMiT ws. Synagisu https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2016/205/REK/RP_2_2017_%20Synagis_%20KW.pdf [dostęp: 13.02.2024]
- AOTMiT 2017b** Rekomendacja Prezesa AOTMiT ws. Synagisu https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2017/024/REK/RP_72_2017_Synagis.pdf [dostęp: 13.02.2024]
- AOTMiT 2018** Rekomendacja Prezesa AOTMiT ws. Synagisu https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2018/102/REK/RP_77_2018%20Synagis.pdf [dostęp: 13.02.2024]
- AOTMiT 2022** Rekomendacja Prezesa AOTMiT ws. Synagisu https://bipold.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2022/094/REK/2022_12_05_bp_rekomendacja_nr_122_2_022_synagis_publicacja_REOPTR.pdf [dostęp: 13.02.2024]

- Borszewska-Kornacka 2023** Borszewska-Kornacka MK, Mastalerz-Migas A, Nitsch-Osuch A, Jackowska T, Paradowska-Stankiewicz I, Kuchar E, Mazela J, Helwich E, Czech M, Lauterbach R, et al. Respiratory Syncytial Virus Infections in Polish Pediatric Patients from an Expert Perspective. *Vaccines*. 2023; 11(9):1482. <https://doi.org/10.3390/vaccines11091482>
- Hoffman-Zacharska 2017** Hoffman-Zacharska, D. 2017. Encefalopatie padaczkowe – diagnostyka następnej generacji. https://neurologia-dziecieca.pl/neurologia_52-75-83.pdf [dostęp: 13.02.2024]
- Medycyna Praktyczna 2022** Medycyna Praktyczna 2022. Artykuł internetowy: Rdzeniowy zanik mięśni (SMA): przyczyny, objawy i leczenie. <https://www.mp.pl/pacjent/neurologia/choroby/151571,rdzeniowy-zanik-miesni> [dostęp: 13.02.2024]
- Robinson 2016** Robinson KA, Odelola OA, Saldanha IJ. Palivizumab for prophylaxis against respiratory syncytial virus infection in children with cystic fibrosis. *Cochrane Database of Systematic Reviews* 2016, Issue 7. Art. No.: CD007743.

12. Załączniki

12.1. Strategie wyszukiwania publikacji

Tabela 19. Strategia wyszukiwania w bazie Medline (via PubMed) (data ostatniego wyszukiwania: 15.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#8	#3 and #7	50
#7	#4 or #5 or #6	92 256
#6	(((((Epilepsy, Myoclonic[Title/Abstract]) OR (Myoclonic Epilepsies[Title/Abstract])) OR (Myoclonic Seizure Disorder[Title/Abstract])) OR (Epilepsy, Myoclonus[Title/Abstract])) OR (Myoclonic Encephalopathy[Title/Abstract])) OR (Encephalopathies, Myoclonic[Title/Abstract])) OR (Encephalopathy, Myoclonic[Title/Abstract])) OR (Dravet Syndrome[Title/Abstract])	6 698
#5	(((((Fibrosis, Cystic[Title/Abstract]) OR (Cystic Fibrosis[Title/Abstract])) OR (Mucoviscidosis[Title/Abstract])) OR (Pulmonary Cystic Fibrosis[Title/Abstract])) OR (Pancreatic Cystic Fibrosis[Title/Abstract])) OR (Cystic Fibrosis, Pancreatic[Title/Abstract])	53 104
#4	(((((Muscular Atrophy, Spinal[Title/Abstract]) OR (Spinal Amyotrophy[Title/Abstract])) OR (Spinal Amyotrophies[Title/Abstract])) OR (Spinal Muscular Atrophy[Title/Abstract])) OR (SMA[Title/Abstract])	32 622
#3	#1 and #2	1 214
#2	(Palivizumab[Title/Abstract] OR "MEDI 493"[Title/Abstract] OR "Monoclonal Antibody MEDI-493"[Title/Abstract] OR "Monoclonal Antibody MEDI 493"[Title/Abstract] OR "MEDI-493"[Title/Abstract] OR "MEDI493"[Title/Abstract] OR Synagis[Title/Abstract]) OR (palivizumab[MeSH Terms])	1 341
#1	(RSV[Title/Abstract] OR "Respiratory Syncytial Virus"[Title/Abstract] OR "Syncytial Virus, Respiratory"[Title/Abstract] OR "Virus, Respiratory Syncytial"[Title/Abstract] OR "Viruses, Respiratory Syncytial"[Title/Abstract]) OR (respiratory syncytial virus[MeSH Terms])	23 569

Tabela 20. Strategia wyszukiwania w bazie Embase (via Ovid) (data ostatniego wyszukiwania: 15.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	Palivizumab.ab,kf,ti.	1719
#2	exp Palivizumab/	3501
#3	1 or 2	3671
#4	exp Spinal Muscular Atrophy/	71514
#5	Spinal Muscular Atrophy.ab,kf,ti.	10152
#6	4 or 5	72515
#7	exp Cystic Fibrosis/	85948
#8	Cystic Fibrosis.ab,kf,ti.	81258
#9	7 or 8	100051
#10	Myoclonic Epilepsies.ab,kf,ti.	290
#11	Myoclonic Seizure.ab,kf,ti.	267
#12	Myoclonic Encephalopathy.ab,kf,ti.	378
#13	encephalopathy.ab,kf,ti.	88633
#14	Dravet Syndrome.ab,kf,ti.	2486
#15	10 or 11 or 12 or 13 or 14	90955
#16	6 or 9 or 15	262304
#17	3 and 16	189

Tabela 21. Strategia wyszukiwania w bazie Cochrane Library (data ostatniego wyszukiwania: (15.02.2024 r.)

Nr wyszukiwania	Kwerenda	Liczba rekordów
#1	(Palivizumab):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	156
#2	MeSH descriptor: [Palivizumab] explode all trees	74
#3	#1 or #2	156
#4	("spinal muscular atrophy"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	313
#5	MeSH descriptor: [Muscular Atrophy, Spinal] explode all trees	147
#6	#4 or #5	349
#7	("cystic fibrosis"):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	6409
#8	MeSH descriptor: [Cystic Fibrosis] explode all trees	2361
#9	#7 or #8	6409
#10	(Myoclonic Epilepsies):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	305
#11	MeSH descriptor: [Epilepsies, Myoclonic] explode all trees	116
#12	(encephalopathy):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	4226
#13	MeSH descriptor: [Brain Diseases] explode all trees	61196
#14	(Myoclonic Seizure):ti,ab,kw (Word variations have been searched)	268
#15	MeSH descriptor: [Seizures] explode all trees	1742
#16	#10 or #11 or #12 or #13 or #14 or #15 or #6 or #9	72039
#17	#3 and #16	5

12.2. Diagram metodologii dotyczącej włączenia badań

