

**Formularz zgłaszania uwag do
analizy weryfikacyjnej Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
i analiz wnioskodawcy¹**

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OTAP.4131.5.2026
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Beyfortus (nirsewimab) 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, E84.0)”

Uwagi (pkt 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją o Powiązaniach Branżowych (pkt 1) należy złożyć osobiście w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać na adres siedziby Agencji za pośrednictwem operatora pocztowego w rozumieniu art. 3 pkt 12 ustawy z dnia 23 listopada 2012 r. – Prawo pocztowe (Dz. U. z 2023 r. poz. 1640). Dopuszczalne jest również przesłanie uwag wraz z wypełnioną i podpisaną kwalifikowanym podpisem elektronicznym Deklaracją o Powiązaniach Branżowych za pomocą elektronicznej skrzynki podawczej, o której mowa w art. 16 ust. 1a ustawy z dnia 17 lutego 2005 r. o informatyzacji działalności podmiotów realizujących zadania publiczne (Dz. U. z 2023 r. poz. 57, 1123, 1234 i 1703).

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i Deklaracja o Powiązaniach Branżowych będą publikowane w BIP AOTMiT².

- 1. Część I -Deklaracja o Powiązaniach Branżowych (DPB)³ – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej**

¹ zgodnie z art. 35 ust. 4 ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2026 r., poz. 253 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 2561 z późn. zm.)

DEKLARACJA O POWIĄZANIACH BRANŻOWYCH

A. Dane osoby składającej deklarację oraz osób z nią związanych

1. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osoby składającej deklarację, a w przypadku, gdy osoba ta nie posiada numeru PESEL – data i miejsce jej urodzenia oraz obywatelstwo:

Marta Kowalczyk [REDACTED]

2. Imię (imiona) i nazwisko małżonki/małżonka osoby składającej deklarację:

[REDACTED]

3. Imię (imiona) i nazwisko wstępnego/wstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

[REDACTED]

[REDACTED]

4. Imię (imiona) i nazwisko zstępnego/zstępnych w linii prostej osoby składającej deklarację:

[REDACTED]

[REDACTED]

5. Imię (imiona) i nazwisko oraz numer PESEL osób, z którymi osoba składająca deklarację pozostaje we wspólnym pożyciu, a jeżeli nie posiadają numeru PESEL – daty i miejsca ich urodzenia oraz obywatelstwo:

[REDACTED]

B. Powód złożenia i wskazanie okresu, za jaki jest składana deklaracja o powiązaniach branżowych (zaznaczyć właściwe)

- ☐ kandydat na członka Rady Przejrzystości za okres 3 lat poprzedzających dzień złożenia deklaracji; przed powołaniem do składu Rady Przejrzystości;
- ☐ członek Rady Przejrzystości przed każdym posiedzeniem Rady Przejrzystości za okres od dnia złożenia ostatniej deklaracji, w tym jako kandydata na członka Rady Przejrzystości, do dnia poprzedzającego posiedzenie Rady Przejrzystości, w którym bierze udział;
- ☐ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 12 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.), zwanej dalej „ustawą”, za okres jednego roku poprzedzającego dzień przyjęcia zlecenia;

- ☐ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 15 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień posiedzenia Rady Przejrzystości;
- ☒ osoba, o której mowa w art. 31s ust. 23 ustawy, za okres jednego roku poprzedzającego dzień zgłoszenia uwag.

C. Oświadczenie (zaznaczyć właściwe)

Oświadczam, że w stosunku do mnie, mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego, wstępnego w linii prostej oraz osoby/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu:

- ☐ nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy;
- ☐ zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, tj.:
 - ☐ 1) pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;
 - ☐ 2) pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzących działalność gospodarczą w zakresie świadczenia usług prawnych, marketingowych lub doradczych związanych z wytwarzaniem, obrotem lub refundacją leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego;
 - ☐ 3) pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;
 - ☐ 4) posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność, o której mowa w pkt 1 i 2;
 - ☐ 5) prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie, o którym mowa w pkt 1 i 2;
 - ☒ 6) wykonywanie zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w pkt 1–3, przy jednoczesnym braku złożenia oświadczenia o wykonywaniu zajęć

zarobkowych na rzecz określonych podmiotów oraz braku wskazania ich zakresu.

W przypadku:

- 1) zaznaczenia, że nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, oraz
- 2) wykonywania przez osobę albo osoby wskazane w deklaracji zajęć zarobkowych na podstawie stosunku pracy, umowy o świadczenie usług zarządczych, umowy zlecenia, umowy o dzieło lub innej umowy o podobnym charakterze zawartej z podmiotami, o których mowa w art. 31s ust. 8 pkt 1–3 ustawy

– należy poniżej złożyć oświadczenie o wykonywaniu zajęć zarobkowych na rzecz określonych podmiotów i wskazać ich zakres.

.....
.....
.....

.....
.....

W przypadku zaznaczenia przez osoby inne niż kandydaci na członków Rady Przejrzystości i członkowie Rady Przejrzystości, że zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy, należy poniżej opisać powiązania branżowe, w szczególności przez wskazanie podmiotu, z którym istnieje powiązanie branżowe, osoby wskazanej w deklaracji, której dotyczy powiązanie branżowe, zakresu występującego powiązania branżowego.

Przedstawiciel firmy Sanofi Sp. z o.o., będącej wnioskodawcą w przedmiotowym postępowaniu refundacyjnym, pełnomocnictwo w aktach sprawy

Jestem świadomy/świadoma odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

24.07.2026 r., Warszawa

(data i miejscowość złożenia deklaracji)

Signature Not Verified
Dokument podpisany przez Marta Kowalczyk
Data: 2026.07.24 13:58:30 CEST

(podpis osoby składającej deklarację)

2. Część II - Uwagi

1. Uwagi ogólne do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

	Uwagi
Całość AWA – uwaga ogólna	Aby umożliwić powszechne uodpornienie bierne przeciwko RSV i zapewnić równy dostęp dla całej kohorty urodzeniowej w danym roku, po rozmowach i korespondencji z przedstawicielami Departamentu Polityki Lekowej i Farmacji Ministerstwa Zdrowia, Spółka złożyła wnioski refundacyjne w dwóch komplementarnych ścieżkach finansowania: • Program lekowy - dla dzieci urodzonych w sezonie (podawanie w szpitalu); • Refundacja apteczna - dla dzieci urodzonych poza sezonem (podawanie w POZ). Takie rozwiązanie, przy odpowiedniej organizacji zapewnia najdogodniejszy i równy dostęp do powszechnego uodpornienia biernego noworodków i niemowląt przeciwko RSV. Przyjęty podział populacji według kryterium urodzenia przed sezonem RSV albo w trakcie sezonu RSV odzwierciedla zarówno uwarunkowania systemowe ograniczające możliwość wprowadzenia innych form finansowania nirsewimabu, jak i konieczność dostosowania momentu podania leku do optymalnego efektu klinicznego. Jednocześnie umożliwia zapewnienie powszechnego dostępu do skutecznej immunoprofilaktyki RSV dla wszystkich dzieci, niezależnie od miesiąca urodzenia. W odniesieniu do noworodków urodzonych w trakcie sezonu zakażeń wirusem RS, polscy eksperci kliniczni podkreślają konieczność ograniczenia ryzyka transmisji wirusa ze strony członków rodziny i otoczenia po powrocie dziecka do domu. Cel ten może zostać skutecznie osiągnięty poprzez zastosowanie immunizacji biernej w warunkach szpitalnych, jeszcze przed wypisem, zapewniając natychmiastową ochronę w okresie największego narażenia. Jednocześnie w przypadku niemowląt urodzonych poza sezonem RSV nirsewimab należy podać w okresie bezpośrednio poprzedzającym rozpoczęcie sezonu zakażeń (Charakterystyka produktu leczniczego Beyfortus). W tej grupie pacjentów podanie leku bezpośrednio po urodzeniu nie jest konieczne, gdyż optymalny efekt kliniczny uzyskuje się przy dostosowaniu momentu immunizacji do spodziewanego okresu ekspozycji na wirusa. Nirsewimab jest przeciwciałem monoklonalnym przeznaczonym do uodpornienia biernego i zgodnie z polskimi przepisami prawa nie może być zakwalifikowany jako szczepienie. Szczepionki służą bowiem do immunizacji czynnej, tzn. stymulują powstanie przeciwciał w organizmie. W toku rozmów z przedstawicielami Ministerstwa Zdrowia zostało stwierdzone, że w świetle powyższego, Program Szczepień

Ochronnych nie może stanowić modelu implementacji profilaktyki RSV przy pomocy nirsewimabu.

Ministerstwo Zdrowia kilkakrotnie informowało, że jedyną drogą objęcia nirsewimabu finansowaniem ze środków płatnika jest złożenie przez Spółkę wniosków refundacyjnych (co jednocześnie wyklucza finansowanie w ramach PSO, gdyż w takim przypadku Spółka nie jest stroną postępowania i nie ma możliwości złożenia wniosku o objęcie refundacją):

[REDACTED]

[REDACTED]

Odpowiedź na interpelację poselską, dostępna w domenie publicznej:

W odniesieniu do planów związanych z rozszerzeniem katalogu produktów refundowanych o kolejne technologie zapobiegające zakażeniom wirusem RSV informuję, że aktualnie nie toczą się postępowania o objęcie refundacją przedmiotowych produktów. Należy podkreślić, że jedynie wpłynięcie do Ministerstwa Zdrowia wniosku przedłożonego przez odpowiedni podmiot odpowiedzialny uruchamia procedurę refundacyjną. W przypadku wpłynięcia takowych wniosków będą one procedowane zgodnie z zasadami opisanymi w ustawie o refundacji.

Z wyrazami szacunku
z upoważnienia Ministra Zdrowia
Katarzyna Kacperczyk
Podsekretarz Stanu
/dokument podpisany elektronicznie/

	<u>Odpowiedź na interpelację poselską, dostępna w domenie publicznej:</u> Warto podkreślić, że proces refundacyjny może uruchomić wyłącznie wniosek złożony przez podmiot odpowiedzialny. Pomimo wielu rozmów z firmą farmaceutyczną, do Organu nie wpłynął wniosek o objęcie refundacją leku Beyfortus (<i>nirsewimab</i>). W przypadku przedłożenia wniosku, będzie on procedowany zgodnie z powyższą procedurą. Z wyrazami szacunku Z upoważnienia Ministra Zdrowia Martyna Kosmal Zastępca Dyrektora /dokument podpisany elektronicznie/ Podsumowując, przyjęcie podziału populacji według kryterium urodzenia przed sezonem RSV lub w trakcie sezonu RSV jako podstawy wyodrębnienia odmiennych populacji refundacyjnych wynika jednocześnie z kilku kluczowych przesłanek. Po pierwsze, jest to konsekwencja istniejących ograniczeń prawnych, proceduralnych i systemowych, które uniemożliwiają objęcie finansowaniem nirsewimabu w ramach alternatywnych mechanizmów finansowania ze środków płatnika publicznego. Po drugie, uwzględnia konieczność zapewnienia noworodkom urodzonym w trakcie sezonu RSV możliwie najszybszej ochrony przed zakażeniem wirusem RS, jeszcze przed wypisem ze szpitala, kiedy rozpoczyna się rzeczywista ekspozycja na patogen – co uzasadnia zastosowanie w ramach programu lekowego. Jednocześnie, mając na uwadze ograniczony czas utrzymywania się ochrony (około 5–6 miesięcy zgodnie z Charakterystyką produktu leczniczego Beyfortus), podanie nirsewimabu bezpośrednio po urodzeniu dzieciom urodzonym poza sezonem RSV nie znajduje uzasadnienia klinicznego. Wreszcie, proponowane podejście pozostaje spójne z nadrzędnym celem zdrowia publicznego, jakim jest zapewnienie powszechnego dostępu do immunoprofilaktyki zakażeń RSV, tj. objęcie ochroną bierną wszystkich dzieci w populacji (niezależnie od miesiąca urodzenia). <u>Należy również podkreślić, że wnioski przeszły pozytywnie ocenę formalno-prawną w Ministerstwie Zdrowia, co jest jednoznaczne z potwierdzeniem ich poprawności.</u>
Str.10, Rozdz. 2. Kluczowe informacje i wnioski	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: „Wnioskodawca nie przedstawił szczegółowej analizy wykonalności organizacyjnej proponowanego modelu finansowania. Nie wykazano, czy infrastruktura programu lekowego byłaby zdolna do objęcia profilaktyką całej populacji noworodków i niemowląt kwalifikujących się do immunizacji nirsewimabem, ani jakie byłyby konsekwencje organizacyjne i logistyczne realizacji takiego świadczenia. W szczególności nie przedstawiono informacji dotyczących liczby potencjalnych ośrodków realizujących program, ich rozmieszczenia

	geograficznego, zdolności do kwalifikacji i podawania produktu oraz zapewnienia równomiernego dostępu pacjentów na terenie kraju.” <u>Odpowiedź do komentarza:</u> Liczba potencjalnych ośrodków realizujących program może być kształtowana wyłącznie poprzez decyzje MZ i NFZ, nie jest elementem wniosku o objęcie refundacją.
Str.15, rozdz. 2 AWA Uwagi do zapisów programu lekowego	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„Agencja zwraca uwagę, że kryteria kwalifikacji do leczenia nirsewimabem obejmują dwie zasadniczo odmienne populacje pacjentów: niemowlęta i noworodki urodzone z sezonie zakażeń RSV w pierwszym dla nich sezonie oraz dzieci w drugim dla nich sezonie RSV, należące do grup zwiększonego ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia. Pierwsza z wymienionych powyżej populacji ma charakter kohorty populacyjnej i nie odzwierciedla klasycznego podejścia do kwalifikacji w programach lekowych, opartego na identyfikacji pacjentów o podwyższonym ryzyku zdrowotnym.”</i> <u>Odpowiedź do komentarza:</u> Podział wnioskowanej populacji na dwie grupy jest zamierzony i wynika bezpośrednio ze wskazania rejestracyjnego produktu Beyfortus® oraz z odmiennej sytuacji epidemiologiczno-klinicznej obu grup, a nie z niespójności metodologicznej wniosku. • Populacja I – noworodki i niemowlęta w pierwszym sezonie RSV Zastosowanie kryterium populacyjnego (wiek + sezon), a nie klasycznego kryterium ryzyka jest uzasadnione, ponieważ w tej grupie ciężki przebieg zakażenia RSV nie jest możliwy do przewidzenia na podstawie tradycyjnych czynników ryzyka. Dane z Polski za lata 2015–2023 wskazują, że około 94% hospitalizacji związanych z RSV dotyczyło dzieci bez rozpoznanych czynników ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia RSV [1], a obecnie refundowana profilaktyka palivizumabem obejmuje jedynie ok. 1,5–2% niemowląt z grup najwyższego ryzyka – ponad 98% populacji pozostaje bez ochrony [2]. RSV jest przy tym wirusem o bardzo wysokiej zakaźności (ok. 4-krotnie wyższej niż grypa), z kontaktem sięgającym niemal 100% dzieci do 2. r.ż. [2]. Immunizacja czynna matek (Abrysvo®) nie zastępuje natomiast tej ochrony w pełni, gdyż transfer przezłożyskowy przeciwciał jest zmienny i niesynchronizowany z sezonem RSV. Z tych względów WHO (2025) [3] oraz zagraniczne wytyczne kliniczne rekomendują programy powszechne/kohortowe oparte na wieku i sezonie jako optymalny model profilaktyki dla niemowląt, a nie selekcję według czynników ryzyka. • Populacja II – dzieci w drugim sezonie RSV, grupy ryzyka W tej grupie zastosowano klasyczne podejście oparte na identyfikacji pacjentów z istotnym klinicznie ryzykiem ciężkiego przebiegu (mukowiscydoza, wady kardiologiczne, rdzeniowy zanik mięśni),

	zgodnie ze wskazaniem ChPL, kontynuując podejście przyjęte dla paliwizumabu w programie lekowym B.40. Konstrukcja programu obejmuje zatem dwa problemy zdrowotne: powszechne, nieprzewidywalne ryzyko ciężkiego przebiegu RSV u niemowląt w pierwszym sezonie oraz utrzymujące się, zidentyfikowane ryzyko u dzieci przewlekłe chorych w drugim sezonie. Warto dodać, że takie rozwiązanie jest spójne z opiniami polskich ekspertów klinicznych [4].
Str. 24, Rozdz. 4.1.1. Ocena kryteriów włączenia/ wykluczenia	Komentarz dotyczący definicji populacji docelowej w AKL. <u>Odpowiedź do komentarza:</u> Wnioskodawca potwierdza, że populacja docelowa AKL obejmowała zarówno populację kwalifikującą się do programu lekowego jak i refundacji aptecznej. Wnioskodawca potwierdza zapis kryterium dotyczący populacji jako błąd pisarski.
Str. 34 rozdz. 4.1.1.2. Ocena badań	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„Wnioskodawca przedłożył jedną zbiorczą analizę kliniczną dla dwóch odrębnych wniosków o objęcie refundacją produktu leczniczego Beyfortus z uwagi na brak badań RCT zaprojektowanych do oceny subpopulacji pacjentów urodzonych w sezonie i poza sezonem zachorowań RSV. Niemniej jednak, postępowania refundacyjne prowadzone są odrębnie dla każdego wniosku, a dowody dotyczące skuteczności i bezpieczeństwa powinny zostać przedstawione w sposób umożliwiający jednoznaczną ocenę każdego z wnioskowanych wskazań”</i> <u>Odpowiedź do komentarza:</u> W odpowiedzi na Wymagania minimalne Wnioskodawca przedstawił zestawienie (Tabela 1⁴) przypisujące konkretne badania kliniczne i dane RWE do każdej z trzech wnioskowanych subpopulacji: dzieci w pierwszym sezonie RSV (program lekowy), dzieci w drugim sezonie RSV z grup ryzyka (program lekowy) oraz dzieci urodzonych poza sezonem (refundacja apteczna). Zestawienie to wskazuje wprost, które badania (Griffin 2020, MELODY, HARMONIE – względem placebo/braku profilaktyki; MEDLEY – względem paliwizumabu) stanowią podstawę danych dla poszczególnych porównań oraz wniosków, jak również, które technologie alternatywne rozpatrywano jako komparatory. Przedłożone zestawienie w opinii Wnioskodawcy jest wystarczające do jednoznacznego zakwalifikowania zaprezentowanych danych do wnioskowanych populacji.
Str. 34 rozdz. 4.1.1.2. Ocena badań	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„Brak stratyfikacji wyników w badaniach klinicznych nie zwalnia Wnioskodawcy z obowiązku przeprowadzenia analizy wiarygodności zewnętrznej dowodów naukowych w odniesieniu do wnioskowanych populacji refundacyjnych. Przeciwnie, brak takich danych powinien zostać jednoznacznie zidentyfikowany, omówiony i oceniony jako</i>

⁴ https://bip.aotm.gov.pl/assets/files/zlecenia_mz/2026/053/AW/053_AW_OTAP.4130.6.2026_Beyfortus_odp_wym_min.pdf

potencjalne ograniczenie materiału dowodowego. Wnioskodawca powinien był przedstawić pogłębioną analizę wiarygodności zewnętrznej badań w odniesieniu do dzieci urodzonych w sezonie RSV, dzieci urodzonych poza sezonem RSV oraz dzieci kwalifikowanych do programu lekowego w drugim sezonie RSV.”

Odpowiedź do komentarza:

Wnioskodawca podtrzymuje wyjaśnienie, że zarówno w publikacjach źródłowych badań eksperymentalnych dla nirsewimabu, jak również w materiałach nieopublikowanych (*data on-file*), nie zidentyfikowano danych w zakresie stratyfikacji wyników według terminu urodzenia dziecka względem sezonu RSV. Jednakże, zgodnie z informacjami przedstawionymi w AKL, w żadnym z głównych badań klinicznych (Griffin 2020, MELODY, HARMONIE) kryteria włączenia nie odnosiły się do kalendarzowego terminu urodzenia dziecka względem sezonu RSV, lecz do wieku ciążowego przy urodzeniu. We wszystkich trzech badaniach immunizacją nirsewimabem objęto niemowlęta wchodzące w swój pierwszy sezon RSV, a więc dziecko otrzymywało dawkę w okolicach rozpoczęcia sezonu zakażeń – analogicznie do sposobu podania przewidzianego w Charakterystyce Produktu Leczniczego zarówno dla dzieci urodzonych w sezonie (podanie przed wypisem ze szpitala), jak i urodzonych poza sezonem (podanie przed rozpoczęciem sezonu). Ponieważ mechanizm działania nirsewimabu (jednorazowe uodpornienie bierne o określonym czasie utrzymywania się ochrony) jest niezależny od kalendarzowej daty urodzenia dziecka, a jedynym elementem różnicującym obie subpopulacje jest moment podania leku względem sezonu, a nie odmienny stan kliniczny pacjenta ani odmienna odpowiedź na lek, wyniki uzyskane w głównych badaniach klinicznych można w ocenie Wnioskodawcy odnosić do obu subpopulacji sezonowych.

Ponadto, jak wskazano w złożonych analizach Wnioskodawcy (AKL oraz uzupełnienie w ramach Minimalnym wymagań) dostępne są dane z badań rzeczywistej praktyki klinicznej (Torres 2025/Saure 2026 – Chile; Ares-Gomez 2024/Razzini 2026, NIRSE-GAL – Hiszpania), w których wyniki raportowano odrębnie dla kohorty dzieci urodzonych w sezonie (*seasonal cohort*) i kohorty dzieci urodzonych poza sezonem (*catch-up cohort*). Dane te, pomimo iż dotyczą porównania z brakiem profilaktyki (tj. okresu sprzed rozpoczęcia kampanii/programu immunizacji) stanowią jednak dodatkowe źródło informacji na temat efektywności nirsewimabu w podziale na obie subpopulacje sezonowe, będące przedmiotem oceny.

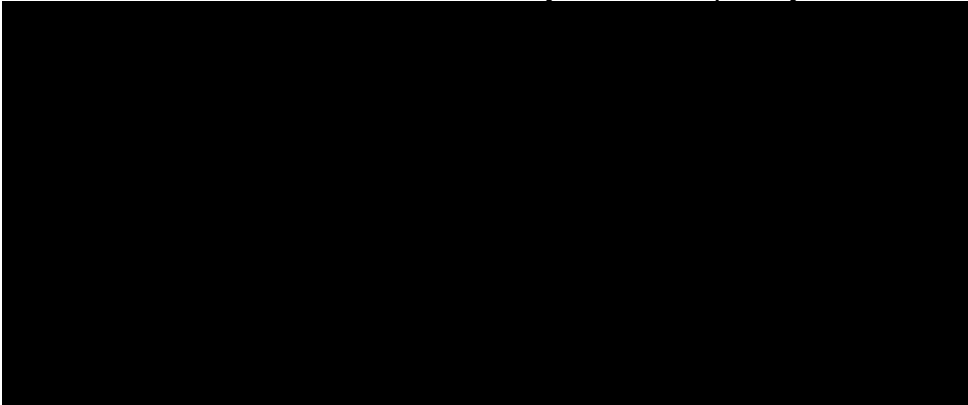
Równocześnie Wnioskodawca nie zgadza się ze stwierdzeniem, że nie przeprowadzono pogłębionej analizy wiarygodności zewnętrznej. Co prawda, analiza taka nie została ujęta w jednym, wspólnym rozdziale AKL, jednakże została przedstawiona w dwóch odrębnych dokumentach dołączonych do wniosku. AKL zawiera ocenę wiarygodności zewnętrznej odniesioną do populacji docelowej jako całości (rozdz. 1.6.2, 11, 12.2, 12.3), zgodną ze wskazaniem rejestracyjnym obejmującym zarówno I, jak i II sezon RSV. Nie zawiera ona jednak odrębnej, wprost wyodrębnionej analizy dla trzech

	subpopulacji refundacyjnych rozróżnianych wg terminu urodzenia względem sezonu. Ten poziom szczegółowości – przypisanie danych źródłowych i identyfikacja braków dowodowych odrębnie dla każdej z trzech subpopulacji refundacyjnych – został przedstawiony w odpowiedzi na Wymagania minimalne (cz. II Uwaga nr 2, wraz z Tabelą 1).
Str. 35 rozd. 4.1.1.2. Ocena badań	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„Bezpośrednie dane kliniczne odnoszące się do dzieci urodzonych poza sezonem lub objętych strategią „catch-up” przed sezonem RSV pochodzą przede wszystkim z badań rzeczywistej praktyki klinicznej. Dane te wskazują na skuteczność populacyjnej immunoprofilaktyki nirsewimabem niezależnie od momentu urodzenia względem sezonu RSV, należy jednak podkreślić, że podział ten wynika przede wszystkim z organizacji podania produktu i wieku dziecka w momencie ekspozycji na RSV, a nie z jednoznacznie odmiennej charakterystyki klinicznej pacjentów. Tym samym dostępne dane wspierają zasadność różnicowania momentu podania nirsewimabu, ale nie stanowią jednoznacznego uzasadnienia dla wyodrębnienia dwóch populacji klinicznych objętych odrębnym wskazaniem refundacyjnym.”</i> <u>Odpowiedź do komentarza:</u> Wskazane przez Agencję spostrzeżenie – że dostępne dane wskazują na skuteczność immunoprofilaktyki nirsewimabem niezależnie od momentu urodzenia względem sezonu RSV, a podział subpopulacji wynika z organizacji podania produktu i wieku dziecka w momencie ekspozycji, a nie z odmiennej charakterystyki klinicznej pacjentów – jest w pełni zgodne z wyjaśnieniami przedstawionymi przez Wnioskodawcę w odpowiedzi na Wymagania minimalne. Dostępne dane z badań rzeczywistej praktyki klinicznej potwierdzają utrzymywanie się efektu ochronnego nirsewimabu niezależnie od terminu urodzenia dziecka względem sezonu RSV. Wnioskodawca zwraca uwagę, że wskazane przez Agencję źródło różnicowania subpopulacji – organizacja podania produktu oraz wiek dziecka w momencie ekspozycji na RSV – zostało wyjaśnione w odpowiedzi na Wymagania minimalne jako podstawa wyodrębnienia dwóch trybów refundacji (program lekowy dla dzieci urodzonych w sezonie oraz refundacja apteczna dla dzieci urodzonych poza sezonem), wynikająca z ograniczeń systemowych i konieczności dostosowania momentu podania produktu do optymalnego efektu klinicznego.
Str. 35 rozd. 4.1.1.2. Ocena badań	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„Agencja zwraca uwagę, iż immunizacja nirsewimabem, przeprowadzana w trakcie trwania I sezonu zakażeń RSV, miałaby obejmować ogólną populację dzieci w Polsce rozpoczynających swój I sezon RSV, a więc zarówno dzieci zdrowe, urodzone w terminie, wcześniaki, jak i dzieci z dodatkowymi obciążeniami klinicznymi. Wnioskodawca nie przedstawił jednak analizy, która pozwalałaby ocenić, czy struktura populacji włączonej do badań odpowiada rzeczywistej strukturze dzieci urodzonych w Polsce. Ogranicza to</i>

	<i>możliwość jednoznacznej oceny reprezentatywności dostępnych dowodów dla populacji docelowej wskazanej we wniosku."</i> <u>Odpowiedź do komentarza:</u> Wnioskodawca potwierdza, że w AKL nie przedstawiono ilościowego porównania struktury populacji włączonej do badań MELODY, HARMONIE, Griffin 2020 i MEDLEY ze strukturą dzieci urodzonych w Polsce ze względu na brak przedmiotowych danych. Należy jednak podkreślić, że w przypadku trzech spośród czterech głównych badań włączonych do analizy (Griffin 2020, MELODY oraz MEDLEY) Polska była jednym z krajów, w których prowadzono badania. Dodatkowo jednoramienne badanie MUSIC, oceniające nirsewimab w populacji dzieci z obniżoną odpornością, prowadzono w 8 krajach, również z udziałem Polski. Oznacza to, że wyniki tych badań nie stanowią wyłącznie ekstrapolacji danych z populacji zagranicznych na warunki polskie, lecz obejmują również pacjentów rekrutowanych w Polsce (w ramach tych samych protokołów badawczych i tych samych kryteriów kwalifikacji, co pozostali uczestnicy), co zwiększa ich reprezentatywność i wiarygodność w kontekście polskiej praktyki klinicznej.
Str. 35 rozdz. 4.1.1.2. Ocena badań	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„Analiza charakterystyki pacjentów badaniach wskazuje, że 40% pacjentów w każdej grupie leczenia w Griffin 2020 ważyło co najmniej 5 kg, a więc zalecana w ChPL dawka nirsewimabu wynosiłaby u nich 100 mg. Tymczasem wszyscy pacjenci z grupy nirsewimabu otrzymali dawkę 50 mg niezależnie od masy ciała, co oznacza dawkowanie niezgodne z ChPL. Według stanowiska Kanadyjskiej Agencji ds. Leków i Technologii Medycznych (CADTH), mogło to prowadzić do niedoszacowania skuteczności nirsewimabu, ale także do niedoszacowania zdarzeń niepożądanych w badaniu, co może budzić obawy w kontekście potencjalnie szerokiego stosowania leku. Należy przy tym dodać, że sponsorzy badania przedstawili dodatkowe wyniki dla wyodrębnionej podgrupy dzieci o masie ciała < 5 kg, dla których dawka nirsewimabu na poziomie 50 mg była zgodna z zarejestrowaną (w przedstawionych w niniejszej AWA wynikach tabelarycznych tę populację określono jako „PD” (proposed-dosed)).”</i> <u>Odpowiedź do komentarza:</u> Wnioskodawca zidentyfikował niniejsze ograniczenie w AKL, nie uznał go jednak jako istotne, ponieważ dla wyodrębnionej podgrupy PD (proposed-dosed) otrzymującej dawkę zgodną z ChPL, obserwowane korzyści kliniczne były nawet większe niż w populacji ITT. Wobec powyższego, oszacowanie skuteczności przedstawione w analizie Wnioskodawcy należy uznać za konserwatywne. Ponadto przeprowadzona ocena bezpieczeństwa leku w oparciu o dostępne dowody naukowe potwierdza, iż nirsewimab stanowi bezpieczną opcję profilaktyczną. Należy również podkreślić, że długoterminowe bezpieczeństwo, które wcześniej zostało sklasyfikowane w ChPL jako brakujące informacje, po ukończeniu badań MELODY (D5290C00004)

	oraz MEDLEY (D5290C00005) zostało usunięte z listy obaw związanych z bezpieczeństwem.
Str. 36 rozd. 4.1.1.2. Ocena badań	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„Pomimo, iż Wnioskodawca w AKL na str. 34 zadeklarował, iż badanie MUSIC „uwzględnione zostanie jako uzupełniające źródło danych z zakresu oceny profilu bezpieczeństwa” nie włączył wyników badania do swojej analizy.”</i> <u>Odpowiedź do komentarza:</u> Wnioskodawca nie zgadza się z komentarzem Agencji. Badanie MUSIC zostało przeanalizowane w ramach AKL w rozdziale 8 analizy pt. 8. <i>Analiza efektywności klinicznej nirsewimabu w populacji dzieci z obniżoną odpornością – dane z dodatkowego badania MUSIC</i>, natomiast dane dotyczące bezpieczeństwa zostały zaprezentowane w podrozdziale 8.2. pt. <i>Bezpieczeństwo</i>.
Str. 57 rozd. 5.3., tab. 32.	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„(...) wszystkie założenia pozostały przedstawione wspólnie dla obu populacji (apteka i program lekowy), bez klarownego wyodrębnienia poszczególnych populacji.”</i> <i>„W analizie przedstawiono łącznie założenia dotyczące stosowania nirsewimabu zarówno w ramach refundacji aptecznej i refundacji w ramach programu lekowego. Brak klarownego rozdzielenia interwencji aktualnie ocenianej (tj. w ramach programu lekowego) od interwencji ocenianej w ramach osobnego wniosku refundacyjnego (apteka) nie pozwala na jednoznaczną weryfikację zgodności określenia interwencji względem wniosku.”</i> <u>Odpowiedź do komentarza:</u> Dane wejściowe i założenia dotyczące stosowania nirsewimabu w ramach refundacji aptecznej i w ramach programu lekowego zostały przedstawione odrębnie w analizie ekonomicznej (AE): • w rozdziale 3. - uwzględnione strategie immunizacyjne (przepływ dzieci w modelu); • w rozdziale 5.1.1. - rozkład populacji ogólnej niemowląt według subpopulacji oraz rozkład liczby żywych urodzeń według miesięcy; • w rozdziale 5.9.1. – koszty produktu leczniczego Beyfortus; • w rozdziale 5.9.4. - koszty podania nirsewimabu. Pozostałe kategorie kosztów (komparatory, leczenie następstw zakażeń RSV, powikłań długoterminowych oraz utracona produktywność) nie różnią się w zależności od wnioskowanej kategorii dostępności refundacyjnej nirsewimabu. Rozkład liczby żywych urodzeń według miesięcy, odrębny dla populacji objętej programem lekowym oraz refundacją apteczną, wraz z miesięcznym ryzykiem zachorowania na RSV, determinuje prawdopodobieństwo wystąpienia zdarzeń medycznych zależnych od wieku, takich jak hospitalizacje i wizyty ambulatoryjne.

	Natomiast skuteczność kliniczna pozostaje jednakowa dla populacji z programu lekowego i refundacji aptecznej zgodnie z wynikami analizy klinicznej.																																															
Str. 57 rozdz. 5.3., tab. 32.	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: „W AE wnioskodawcy pominięto porównanie wnioskowanej technologii ze szczepionką Abrysvo” <u>Odpowiedź do komentarza:</u> Uwaga Agencji nie odnosi się do wniosku o objęcie refundacją leku Beyfortus (nirsewimab) w ramach programu lekowego - wyniki porównania z Abrysvo zostały zaprezentowane w rozdziale 7.3. AE.																																															
Str. 58 rozdz. 5.3., tab. 32.	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: „(...) wnioskodawca nie zestawiał oszacowań CUR dla NIR i szczepionki Abrysvo.” <u>Odpowiedź do komentarza:</u> Wartości współczynników CUR dla NIR i szczepionki Abrysvo przedstawiono w tabeli, przy czym zgodnie z modelem ekonomicznym efekty wyznaczone zostały jako utracone QALY (stąd wartości ujemne współczynników CUR): <table><tr><th rowspan="2">Wariant analizy</th><th colspan="2">Koszt/utrata efektu [PLN/QALY]</th></tr><tr><th>nirsewimab</th><th>Abrysvo</th></tr><tr><td>Analiza podstawowa</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Brak dyskontowania</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Sezonowość pre-COVID</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Efektywność NIR i Abrysvo: min</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Efektywność NIR i Abrysvo: max</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Spadki użyteczności dla LRTI spowodowanych RSV: Hodgson 2020</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Spadki użyteczności w długim okresie dla astmy i świstu oddechowego</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Alternatywny spadek użyteczności w długim okresie dla hospitalizacji</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Obniżona użyteczność po hospitalizacji do ukończenia 5 r.ż.</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Brak utraty QALY z powodu przedwczesnego zgonu z powodu RSV</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Zużycie zasobów - wariant alternatywny</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Maksymalny koszt hospitalizacji + OAiIT</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Maksymalny koszt hospitalizacji + OAiIT + wentylacji mechanicznej</td><td></td><td></td></tr><tr><td>Nieuwzględnione koszty powikłań długoterminowych</td><td></td><td></td></tr></table>	Wariant analizy	Koszt/utrata efektu [PLN/QALY]		nirsewimab	Abrysvo	Analiza podstawowa			Brak dyskontowania			Sezonowość pre-COVID			Efektywność NIR i Abrysvo: min			Efektywność NIR i Abrysvo: max			Spadki użyteczności dla LRTI spowodowanych RSV: Hodgson 2020			Spadki użyteczności w długim okresie dla astmy i świstu oddechowego			Alternatywny spadek użyteczności w długim okresie dla hospitalizacji			Obniżona użyteczność po hospitalizacji do ukończenia 5 r.ż.			Brak utraty QALY z powodu przedwczesnego zgonu z powodu RSV			Zużycie zasobów - wariant alternatywny			Maksymalny koszt hospitalizacji + OAiIT			Maksymalny koszt hospitalizacji + OAiIT + wentylacji mechanicznej			Nieuwzględnione koszty powikłań długoterminowych		
Wariant analizy	Koszt/utrata efektu [PLN/QALY]																																															
	nirsewimab	Abrysvo																																														
Analiza podstawowa																																																
Brak dyskontowania																																																
Sezonowość pre-COVID																																																
Efektywność NIR i Abrysvo: min																																																
Efektywność NIR i Abrysvo: max																																																
Spadki użyteczności dla LRTI spowodowanych RSV: Hodgson 2020																																																
Spadki użyteczności w długim okresie dla astmy i świstu oddechowego																																																
Alternatywny spadek użyteczności w długim okresie dla hospitalizacji																																																
Obniżona użyteczność po hospitalizacji do ukończenia 5 r.ż.																																																
Brak utraty QALY z powodu przedwczesnego zgonu z powodu RSV																																																
Zużycie zasobów - wariant alternatywny																																																
Maksymalny koszt hospitalizacji + OAiIT																																																
Maksymalny koszt hospitalizacji + OAiIT + wentylacji mechanicznej																																																
Nieuwzględnione koszty powikłań długoterminowych																																																
Str. 59 rozdz. 5.3.1 oraz Str. 60 rozdz. 5.3.1	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: „(...) oszacowań dla populacji łącznej przedstawionych w ramach AE nie ma w modelu elektronicznym.” „W toku weryfikacji poprawności obliczeniowej załączonego modelu analitycy Agencji zidentyfikowali rozbieżności między wynikami dla populacji łącznej (tj. populacji, dla której NIR jest dostępny w ramach refundacji aptecznej oraz populacji, dla której NIR jest dostępny w ramach programu lekowego) zaprezentowanymi w analizie																																															

	<i>ekonomicznej wnioskodawcy a wynikami generowanymi w modelu elektronicznym wnioskodawcy. W związku z tym, nie wiadomo, które wyniki należy uznać za ostateczne.”</i> <u>Odpowiedź do komentarza:</u> Do wniosku refundacyjnego został załączony model ekonomiczny prezentujący wyniki dla populacji łącznej. Następnie w ramach przekazanych uzupełnień ws. minimalnych wymagań przekazano do Agencji dwa modele prezentujące wyniki dla programu lekowego oraz refundacji aptecznej. Zarówno model dla programu lekowego jak i dla refundacji aptecznej może zostać dostosowany tak, aby przedstawiał wyniki dla populacji łącznej (przy odpowiedniej zmianie ustawień oraz wprowadzeniu danych wejściowych specyficznych dla populacji łącznej z rozdziałów 3 oraz 5.1.1. AE). W związku z komentarzem Agencji, w celu przetestowania poprawności i spójności udostępnionych modeli ekonomicznych model dla programu lekowego dostosowano tak, aby odpowiadał ustawieniom modelu dla populacji łącznej. Uzyskano identyczne wyniki w zakresie kosztów, efektów zdrowotnych oraz współczynnika ICUR. 
Str. 59 rozdz. 5.3.1	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„W analizie nie uwzględniono kosztów kwalifikacji pacjentów do programu lekowego B.40, w ramach którego stosowany jest PAL oraz kosztów monitorowania w ramach programu lekowego.”</i> <u>Odpowiedź do komentarza:</u> Zgodnie z projektem wnioskowanego programu koszt monitorowania terapii nirsewimabem nie jest wyższy niż analogiczny koszt monitorowania terapii paliwizumabem. Wynika to z zapisu, zgodnie z którym „wizyty w ośrodku realizującym program po podaniu nirsewimabu nie są wymagane. Terapia nie wymaga nadzorowania przez Konsultanta krajowego lub wojewódzkiego w dziedzinie neonatologii” podczas gdy dla paliwizumabu wizyty i nadzór Konsultanta są obligatoryjne. W związku z tym przyjęcie założenia, że koszt ten ma charakter nieróżniący i nie jest uwzględniony w analizie, należy uznać za konserwatywne, ponieważ przy kalkulacji różnicy kosztów działa ono na korzyść komparatora.

	Należy również zaznaczyć, że • Katalog ryczałtów za diagnostykę w programach lekowych nie wymienia ryczałtu rocznego dla programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS”. • Zgodnie z Katalogiem świadczeń i zakresów – leczenie szpitalne – programy lekowe świadczenie „Kwalifikacja do leczenia w programie lekowym oraz weryfikacja jego skuteczności” nie dotyczy programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS”. W taryfikatorach NFZ nie ma zatem specyficznej wyceny świadczeń związanych z diagnostyką i monitorowaniem programu lekowego B.40.																		
Str. 59 rozdz. 5.3.1	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„Wyniki dla porównania NIR z PAL przedstawiono w jedno- („jeden sezon zakażeń RSV”) i dwurocznym horyzoncie czasowym („dwa sezony RSV”). W odniesieniu do populacji łącznej (apteka + PL), wyniki dla jednorocznego horyzontu czasowego przedstawiono wyłącznie z perspektywy NFZ, a dla dwuletniego: wyłącznie z perspektywy wspólnej. Nie wskazano czym różnią się założenia dla oszacowań dla „dwurocznych” horyzontów czasowych poza przyjętą perspektywą (wspólna, NFZ): tabele 72. vs 73. w AE wnioskodawcy. Nie wskazano wyjaśnienia czemu wyniki dla jednorocznego horyzontu czasowego z perspektywy NFZ i wyniki dla dwurocznego horyzontu z perspektywy wspólnej stanowią wyniki analizy podstawowej, a wyniki dwurocznego horyzontu czasowego (dwa sezony zakażeń RSV) z perspektywy NFZ – dodatkowego scenariusza. Nie wyjaśniono przyczyn pominięcia wyników CMA dla jednorocznego horyzontu czasowego z perspektywy wspólnej.”</i> <u>Odpowiedź do komentarza:</u> Informacje przedstawione w komentarzu Agencji nie są precyzyjne. Poniżej podsumowano przyjęte w analizie minimalizacji kosztów horyzonty czasowe oraz perspektywy: <table><tr><th>Program lekowy</th><th>Perspektywa NFZ</th><th>Perspektywa wspólna</th></tr><tr><td>1. sezon zakażeń RSV</td><td>TAK (tabela 93 AE)</td><td>NIE</td></tr><tr><td>1. i 2. sezon zakażeń RSV</td><td>TAK (tabela 94 AE)</td><td>NIE</td></tr></table> Pacjent nie ponosi kosztów leczenia w programie lekowym, stąd nie rozpatrywano perspektywy wspólnej. <table><tr><th>Refundacja apteczna</th><th>Perspektywa NFZ</th><th>Perspektywa wspólna</th></tr><tr><td>1. sezon zakażeń RSV</td><td>TAK (tabela 114 AE)</td><td>TAK (tabela 115 AE)</td></tr><tr><td>1. i 2. sezon zakażeń RSV</td><td>NIE</td><td>NIE</td></tr></table> W ramach refundacji aptecznej występuje odpłatność pacjenta, stąd konieczność uwzględnienia perspektywy wspólnej. Leczenie w 2. sezonie zakażeń RSV jest możliwe wyłącznie w programie lekowym.	Program lekowy	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	1. sezon zakażeń RSV	TAK (tabela 93 AE)	NIE	1. i 2. sezon zakażeń RSV	TAK (tabela 94 AE)	NIE	Refundacja apteczna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	1. sezon zakażeń RSV	TAK (tabela 114 AE)	TAK (tabela 115 AE)	1. i 2. sezon zakażeń RSV	NIE	NIE
Program lekowy	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna																	
1. sezon zakażeń RSV	TAK (tabela 93 AE)	NIE																	
1. i 2. sezon zakażeń RSV	TAK (tabela 94 AE)	NIE																	
Refundacja apteczna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna																	
1. sezon zakażeń RSV	TAK (tabela 114 AE)	TAK (tabela 115 AE)																	
1. i 2. sezon zakażeń RSV	NIE	NIE																	

	Populacja łączna	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna
	1. sezon zakażeń RSV	TAK (tabela 71 AE)	TAK (tabela 72 AE)
	1. i 2. sezon zakażeń RSV	TAK (tabela 73 AE)	NIE
	W populacji łącznej uwzględniono wszystkie kombinacje horyzontu czasowego i perspektywy dopuszczone w programie lekowym oraz refundacji aptecznej. W AE wskazano założenia przyjęte dla oszacowań obejmujących 2. sezon zakażeń RSV: w rozdziale 5.1.2. na str. 39 (paliwizumab) oraz na końcu rozdziału 5.9.1. na str. 63 (koszt nirsewimabu). Wyniki dla horyzontu czasowego obejmującego zarówno 1., jak i 2. sezon zakażeń RSV wyodrębniono w osobnym podrozdziale, mając na uwadze, że wariant ten dotyczy niewielkiej populacji pacjentów z grup ryzyka zdefiniowanych w zapisach programu lekowego. Pozostałe dzieci nie kwalifikują się do otrzymania nirsewimabu w 2. sezonie zakażeń RSV.		
Str. 59 rozd. 5.3.1	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„W odniesieniu do populacji dzieci urodzonych w sezonie zakażeń RSV (program lekowy) wyniki CMA przedstawiono już tylko dla jednorocznego horyzontu czasowego z perspektywy NFZ, tożsamej z perspektywą wspólną. Nie jest jasne czy w ramach jednorocznego horyzontu czasowego PAL ma być stosowany wyłącznie u dzieci w pierwszym dla nich sezonie zakażeń RSV, czy też obejmuje zarówno dzieci otrzymujące NIR w pierwszym dla nich sezonie i dzieci z wysokim ryzykiem RSV stosujące NIR w drugim ich sezonie zakażeń RSV (zgodnie z zapisami wnioskowanego programu lekowego). Natomiast w odniesieniu do scenariusza obejmującego drugi sezon RSV nie jest wiadome, czy obejmuje on wyłącznie populację dzieci z CHD, CF, SMA i BPD, czy wszystkie dzieci kwalifikujące się do wnioskowanego programu lekowego: zarówno do immunizacji w I i II ich sezonie zakażeń RSV.”</i> <u>Odpowiedź do komentarza:</u> Scenariusz obejmujący drugi sezon RSV obejmuje wyłącznie populację dzieci z CHD, CF, SMA i BPD, urodzonych w sezonie zakażeń RSV, zgodnie z wnioskowanym programem lekowym i został przedstawiony w AE (rozdział 6.2.1.1.). W analizie minimalizacji kosztów horyzont czasowy zdefiniowano w odniesieniu do sezonów zakażeń RSV (jeden lub dwa). Jeden sezon, zgodnie z definicją przyjętą w obecnym programie lekowym B.40. (i w raporcie HTA dla nirsewimabu) trwa 8 miesięcy, zatem nie przekracza 1 roku kalendarzowego.		

Str. 59 rozd. 5.3.1	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„Przyjęto, że średnia masa ciała w trakcie stosowania PAL wynosi [REDACTED] kg. W ramach analizy wrażliwości testowano minimalną ([REDACTED] kg) i maksymalną ([REDACTED] kg) masę ciała. Należy jednak zwrócić uwagę, że dzieci kwalifikujące się do otrzymania immunizacji paliwizumabem w drugim dla nich sezonie zakażeń RSV (dzieci < 24 mies. życia) mogą mieć masę ciała znacznie przekraczającą [REDACTED] kg.”</i> <u>Odpowiedź do komentarza:</u> W drugim sezonie zakażeń RSV przyjęto inną masę ciała dzieci, co zostało opisane w rozdziale 5.1.2. AE: „W scenariuszu analizy minimalizacji kosztów obejmującym drugi sezon zakażeń wirusem RS przyjęto, że w tym sezonie średnia masa ciała dziecka wynosi 11,2 kg”
Str. 59 rozd. 5.3.1	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„Wnioskodawca nie testował w ramach analizy wrażliwości wariantu uwzględniającego porównanie NIR względem PAL wyłącznie w populacji dzieci otrzymujących immunizację w trakcie ich drugiego sezonu zakażeń RSV.”</i> <u>Odpowiedź do komentarza:</u> W AE przyjęto podejście spójne z włączonym do analizy klinicznej badaniem MEDLEY, w którym immunizację w trakcie drugiego sezonu zakażeń RSV otrzymały dzieci objęte immunizacją wcześniej w pierwszym sezonie.
Str. 59 rozd. 5.3.1	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„W analizie CUA (porównanie NIR vs brak immunizacji RSV) zgodnie z oszacowaniami wnioskodawcy są różnice w efekcie inkrementalnym między wynikami dla wnioskowanej populacji (refundacja apteczna) a wynikami dla populacji łącznej (apteka + program lekowy): [REDACTED]. Różnice te wynikają z różnic oszacowanego efektu dla komparatora – braku immunizacji RSV. W populacji wnioskowanej, dzieci rozpoczynające swój pierwszy sezon zakażeń RSV są młodsze niż dzieci urodzone poza sezonem. W związku z tym przy braku zastosowania u nich profilaktyki RSV wnioskodawca założył, że dojdzie u nich do większej utraty QALY w przypadku zakażenia RSV niż w przypadku noworodków i niemowląt urodzonych poza sezonem i nieotrzymujących profilaktyki. Zdaniem analityków Agencji przyjęte założenie jest zasadne.”</i> <u>Odpowiedź do komentarza:</u> Zgodnie z wynikami analizy dla wnioskowanej populacji (program lekowy) różnica w efekcie inkrementalnym wynosi [REDACTED] podczas gdy dla populacji łącznej [REDACTED]. Przy czym powyższe różnice nie są wynikiem przyjętych założeń w modelu, lecz wynikają z kalkulacji w oparciu o dane wejściowe (czas narodzin vs czas immunizacji, ryzyko zakażeń RSV w poszczególnych miesiącach roku, ryzyko hospitalizacji i innych zdarzeń medycznych w kolejnych miesiącach życia itd.).

Str. 59 rozdz. 5.3.1	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„W oszacowaniach analizy wpływu na budżet przyjęto założenie, że aktualnie w populacji docelowej, kwalifikującej się do bieżących kryteriów programu lekowego B.40 ■ pacjentów nie stosuje profilaktyki RSV. W związku z powyższym, wnioskodawca niezasadnie pominął w ramach CUA możliwość stosowania NIR w populacji pacjentów kwalifikujących się do stosowania paliwizumabu.”</i> <u>Odpowiedź do komentarza:</u> Podejście przyjęte w AE jest zgodne z analizą wpływu na budżet (BIA). W BIA po wprowadzeniu refundacji nirsevimabu udziały w rynku w grupie pacjentów kwalifikujących się do obecnego programu lekowego B.40 i niestosujących profilaktyki RSV pozostają bez zmian (tj. w dalszym ciągu ■ dzieci nie stosuje profilaktyki RSV), zatem brak leczenia w tej populacji nie jest technologią alternatywną dla nirsevimabu.
Str. 60 rozdz. 5.3.1	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. Jednakże, wnioskodawca nie wskazał, czy: przeprowadzono systematyczne testowanie modelu oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. W związku z brakiem raportu z walidacji wewnętrznej, analitycy Agencji nie mogą zweryfikować przedstawionych przez wnioskodawcę informacji.”</i> <u>Odpowiedź do komentarza:</u> Walidacja wewnętrzna przeprowadzona w ramach dostosowania modelu do warunków polskich została opisana w AE. Poniżej udostępniono raport z walidacji przeprowadzonej w ramach prac nad modelem globalnym (w oparciu o dokument wewnętrzny <i>Economic Analysis of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Infants and Children. Technical Report</i>): <i>Przegląd modelu został przeprowadzony przez wewnętrznego recenzenta (peer review), który nie brał udziału w jego pierwotnym programowaniu. Weryfikacja obejmowała następujące aspekty:</i> 1. Szczegółowy przegląd wzorów matematycznych oraz sekwencji obliczeń; 2. Ocenę funkcjonalności wszelkich wbudowanych makr i procedur VBA (Visual Basic for Applications); 3. Testowanie wartości skrajnych (extreme-value testing) w celu identyfikacji i korekty potencjalnych niespójności w działaniu modelu, które mogły wynikać z błędów programistycznych lub literówek;

	4. <i>Ocenę obliczeń pośrednich pod kątem poprawności odwołań (np. czy są połączone z właściwymi komórkami) oraz implementacji (np. czy zastosowano prawidłowe znaki parametrów);</i> 5. <i>Ocenę danych wejściowych w odniesieniu do odpowiednich referencji i źródeł;</i> 6. <i>Ocenę wiarygodności wyników prognozowanych przez model (face validity);</i> 7. <i>Po zakończeniu walidacji wszelkie zidentyfikowane błędy zostały skorygowane przed ostatecznym zatwierdzeniem modelu.</i> 4.7 Model Validation A review of the model was performed by an internal peer reviewer not involved with the original programming. The review included the following aspects: • A detailed review of the mathematical formulas and sequence of calculations; • An assessment of the functionality of any built-in visual basic application macros and subroutines; • Extreme-value testing to identify and correct potential inconsistencies in the model behavior that could have been the result of programming or typing errors; • An assessment of the intermediate calculations for references (e.g., whether they are linked to correct cells) and implementation (e.g., whether the signs of the parameters used were correct); • An assessment of the data inputs against the references and sources; and • Evaluation of the face validity of the predicted results. • Following the validation, any identified errors were corrected before the model was finalized. Przeprowadzona walidacja wewnętrzna (na etapie tworzenia modelu globalnego oraz na etapie dostosowania modelu do warunków polskich) zapewniła systematyczne testowanie modelu pod kątem wiarygodności i powtarzalności wyników.
Str. 68 rozdz. 6.3. tab. 44.	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„Wnioskodawca zaproponował utworzenie nowej grupy limitowej, jednakże nie przedstawił uzasadnienia tej decyzji.”</i> <u>Odpowiedź do komentarza:</u> Utworzenie nowej grupy limitowej możliwe jest w związku z udowodnionym efektem klinicznym związanym z zastosowaniem produktu Beyfortus w zapobieganiu chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV. Zgodnie z wynikami analizy klinicznej nirsewimab przyczynia się do redukcji występowania choroby dolnych dróg oddechowych wymagającej interwencji medycznej, hospitalizacji z powodu RSV, wspomagania oddechowego (w tym wentylacji mechanicznej) oraz wizyt ambulatoryjnych. Analiza ekonomiczna wykazała, że przy jednakowym efekcie klinicznym nirsewimabu i obecnie refundowanego paliwizumabu, terapia produktem Beyfortus jest mniej kosztowna w porównaniu z komparatorem. Jednocześnie istnieją różnice w mechanizmie działania nirsewimabu i paliwizumabu na poziomie molekularnym. Obie substancje czynne stanowią humanizowane przeciwciała monoklonalne skierowane przeciwko białku fuzyjnemu (F) wirusa RSV. Neutralizacja tego białka prowadzi do zahamowania procesu fuzji otoczki wirusa z błoną komórkową gospodarza, uniemożliwiając wniknięcie wirusa do komórki. Paliwizumab wiąże miejsce antygenowe

	II (site II) białka F, obecne zarówno w konformacji prefuzyjnej, jak i postfuzyjnej. Nirsewimab natomiast rozpoznaje wysoce konserwowane miejsce antygenowe Ø (site Ø), występujące wyłącznie w metastabilnej konformacji prefuzyjnej białka F, uznawanej za główny cel najsilniej neutralizujących przeciwciał przeciw RSV. Dzięki temu nirsewimab wykazuje znacznie większą aktywność neutralizującą niż paliwizumab. Dodatkowo zawiera modyfikację YTE w regionie Fc, zwiększającą powinowactwo do receptora FcRn i wydłużającą okres półtrwania przeciwciała, co umożliwia zastosowanie pojedynczej dawki zapewniającej ochronę przez cały typowy sezon RSV, w przeciwieństwie do paliwizumabu wymagającego comiesięcznych podań.
Str. 69 rozdz. 6.3. tab. 44.	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„Odsetki hospitalizacji w modelu wynosiły █████ w populacji bez profilaktyki i █████ w populacji poddanej immunizacji, podczas gdy w badaniu HARMONIE (porównującym NIR vs brak profilaktyki) – hospitalizacja z powodu RSV-zależnego zakażenia dolnych dróg oddechowych wystąpiła tylko u 12 (0,3%) z 4038 niemowląt w grupie nirsewimabu, tj. oraz u 68 (1,7%) z 4 019 niemowląt w grupie bez profilaktyki. Przyjęte odsetki hospitalizacji mają w modelu istotne znaczenie dla wyników analizy wpływu na budżet, ponieważ liczba unikniętych hospitalizacji bezpośrednio wpływa na wysokość oszczędności dla NFZ”</i> <u>Odpowiedź do komentarza:</u> Odsetki hospitalizacji w modelu ekonomicznym, którego wyniki wykorzystuje analiza BIA, oszacowano na podstawie danych wejściowych z polskiej praktyki klinicznej (wyniki publikacji Mazela 2024 w postaci liczby hospitalizacji z powodu RSV w przeliczeniu na 1 000 dzieci), co pozwoliło wyznaczyć zużycie zasobów oraz koszty na poziomie odpowiadającym rzeczywistej sytuacji epidemiologicznej w Polsce, zwiększając wiarygodność wyników otrzymanych w analizach AE i BIA. Natomiast badania kliniczne zidentyfikowane w ramach przeglądu systematycznego i włączone do analizy klinicznej dostarczają informacji o względnej efektywności nirsewimab vs brak profilaktyki zakażeń RSV dla punktu końcowego LRTI wymagająca interwencji medycznej (obejmującego również hospitalizacje).
Str. 69 rozdz. 6.3. tab. 44.	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„Dodatkową niepewność wprowadza uwzględnienie oszczędności związanych ze zdarzeniami, dla których nie przedstawiono bezpośrednich dowodów na skuteczność nirsewimabu. Dotyczy to w szczególności długoterminowych następstw zakażenia RSV takich jak astma czy świst wydychowy. Nie jest zatem możliwe jednoznaczne przypisanie zakładanej redukcji tych zdarzeń zastosowaniu nirsewimabu, a w konsekwencji – wykazane w tych kategoriach</i>

	<i>wielomilionowe oszczędności mogą być przeszacowane i nie powinny stanowić podstawy decyzji refundacyjnej, bez odpowiedniego potwierdzenia w danych klinicznych.”</i> <u>Odpowiedź do komentarza:</u> W modelu ekonomicznym, którego wyniki wykorzystuje analiza BIA, występowanie astmy oraz świstu wydechowego nie jest związane z zastosowaniem bądź brakiem zastosowania nirsewimabu, lecz z wystąpieniem hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS. Nirsewimab natomiast wpływa na częstość takich hospitalizacji w porównaniu z brakiem profilaktyki zakażeń RSV, zgodnie z wynikami badań włączonych do analizy klinicznej. W analizie BIA jednakowy poziom redukcji występowania hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS w porównaniu z brakiem profilaktyki zakażeń RSV jak dla nirsewimabu przyjęto w przypadku paliwizumabu oraz szczepionki Abrysvo (zgodnie z analizą kliniczną brak dowodów naukowych na korzyść nirsewimabu lub brak możliwości wiarygodnego porównania interwencji i komparatora).
--	--

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnoszą się wniesione uwagi; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

Referencje:

1. Mazela J., Epidemiology of Respiratory Syncytial Virus Hospitalizations in Poland: An Analysis from 2015 to 2023 Covering the Entire Polish Population of Children Aged under Five Years. Viruses. 2024 Apr 29;16(5):704, <https://pmc.ncbi.nlm.nih.gov/articles/PMC11126078/> (data dostępu: 08.01.2026).
2. Eksperti: bierna profilaktyka zakażeń RSV dla wszystkich dzieci opłaci się państwu, 24.09.2025, <https://naukawpolsce.pl/aktualnosci/news,109672,eksperti-bierna-profilaktyka-zakazen-rsv-dla-wszystkich-dzieci-oplaci-sie> (data dostępu: 16.01.2026).
3. WHO 2025, Programy profilaktyki biernej ciężkich zakażeń RSV w okresie niemowlęcym. Omówienie: WHO position paper on immunization to protect infants against respiratory syncytial virus disease, May 2025, The Weekly Epidemiological Record, 2025; 22(100): 193–218, <https://infekcje.mp.pl/choroby/rsv/wytyczne-przegladowe/381429> (data dostępu: 08.01.2026).
4. Borszewska-Kornacka M. et al., Rada Naukowa Koalicji na rzecz profilaktyki zakażeń RSV, Biernie uodpornienie przeciw RSV. Nasza szansa na radykalną zmianę, Koalicja na rzecz profilaktyki zakażeń RSV, <https://www.koaliciadlawczesniaka.pl/user/pages/07.ochrona-przed-rsv/01.koalicja-na-rzecz-profilaktyki-zakazen-rsv/raport-RSV-min.pdf> (data dostępu: 05.01.2026).

5. Uwagi do analiz wnioskodawcy

a. Uwagi do analizy klinicznej

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

b. Uwagi do analizy ekonomicznej

Numer*	Uwagi
--------	-------

(rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

c. Uwagi do analizy wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

* Umożliwiający identyfikację fragmentu analizy, do którego odnosi się uwaga; nie dotyczy w przypadku uwag ogólnych.

Klauzula informacyjna o przetwarzaniu danych osobowych

Informacja dotycząca przetwarzania danych osobowych zawartych w DPB

Zgodnie z art. 13 ust. 1 i ust. 2 rozporządzenia Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z 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 (Dz. Urz. UE L 119 Z 04.05.2016, str. 1, Dz. Urz. UE L 127 23.05.2018, str. 2 oraz Dz. Urz. UEL 74 z 04.03.2021, str. 35) (dalej: „RODO”), przedstawiam, następujące informacje:

- 1) administratorem danych osobowych jest Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji z siedzibą w Warszawie, przy ul. Przeskok 2 (kod pocztowy: 00-032), działająca na podstawie art. 31 m 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.), identyfikowana Numerem Identyfikacji Podatkowej (NIP): 5252347183 i Numerem Rejestru Jednostek Gospodarki Narodowej (REGON):140278400, adres e-mail: sekretariat@aotm.gov.pl, tel. 22 101 46 00;

- 2) administrator wyznaczył Inspektora Ochrony Danych, z którym może Pani /Pan skontaktować się w sprawach ochrony swoich danych osobowych pisemnie na adres naszej siedziby wskazany w pkt 1 lub drogą mailową iod@aotm.gov.pl;
- 3) cel przetwarzania danych osobowych jest związany z weryfikacją występowania lub braku występowania konfliktu interesów osoby składającej DPB;
- 4) informujemy, iż przetwarzanie Pani/Pana danych osobowych jest zgodne z prawem, gdyż spełniony jest warunek legalności przetwarzania określony w art. 6 ust. 1 lit. c RODO, tj. niezbędności wypełnienia obowiązku prawnego wynikającego z art. 31s ust. 8, 8a, 8c, 23 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.);
- 5) informujemy, iż podanie przez Panią/Pana danych osobowych związane jest wymogiem ustawowym wynikającym z art. 31s 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.);
- 6) informujemy, że podane przez Panią/Pana dane osobowe przetwarzamy w oparciu o przepisy prawa. Podanie danych wymaganych przepisami prawa jest niezbędne do dokonania weryfikacji występowania lub braku występowania powiązania branżowego osoby składającej DPB. W przypadku osób składających DPB przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, brak podania danych będzie skutkował nieopublikowaniem tych uwag w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji;
- 7) informujemy, iż przy przetwarzaniu Pani/Pana Administrator nie powołuje się na prawnie uzasadniony interes, o którym mowa w art. 6 ust. 1 lit. f RODO;
- 8) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą udostępniane podmiotom, które uprawnione są do ich otrzymania na podstawie przepisów prawa lub podmiotom, którym Administrator powierzył przetwarzanie danych osobowych na podstawie zawartej umowy. W przypadku danych osobowych zawartych w DPB, składanej przy zgłaszaniu uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej Agencji, będą one upubliczniane w Biuletynie Informacji Publicznej Agencji (art. 31s ust. 23 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.);
- 9) informujemy, iż posiada Pani/Pan prawo dostępu do treści swoich danych osobowych, prawo do ich sprostowania, ograniczenia przetwarzania;
- 10) informujemy, iż nie przysługuje Pani/Panu w związku z art. 17 ust. 3 lit. b i d RODO prawo do usunięcia danych osobowych, prawo do przenoszenia danych osobowych, o którym mowa w art. 20 RODO, na podstawie art. 21 RODO prawo do sprzeciwu, wobec przetwarzanych danych osobowych, gdyż podstawą przetwarzania Pani/Pana danych osobowych jest art. 6 ust. 1 lit. c RODO w zw. z art. 31s 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.);
- 11) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe będą przechowywane przez czas niezbędny do przeprowadzenia weryfikacji występowania lub braku powiązania branżowego, a następnie przez czas wynikający z przepisów o archiwizacji oraz zgodnie z obowiązującą w Agencji Oceną Technologii Medycznych i Taryfikacji Instrukcją kancelaryjną i Jednolitym Rzeczowym Wykazem Akt;

- 12) Informujemy, iż przysługuje Pani/Panu prawo wniesienia skargi do organu nadzorczego, jeśli Pani/Pana zdaniem, przetwarzanie danych osobowych Pani/Pana - narusza przepisy unijnego rozporządzenia RODO;
- 13) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przetwarzane w sposób zautomatyzowany i nie będą podlegały zautomatyzowanemu podejmowaniu decyzji, w tym profilowaniu.
- 14) informujemy, iż Pani/Pana dane osobowe nie będą przekazywane do państwa trzeciego/organizacji międzynarodowej.