

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OTAP.4130.6.2026
Tytuł:	Wniosek o objęcie refundacją produktu leczniczego Beyfortus (nirsewimab) w ramach refundacji aptecznej we wskazaniu: zapobieganie chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u noworodków i niemowląt urodzonych poza sezonem występowania zakażeń RSV (zdefiniowanym w programie lekowym B.40), w pierwszym dla nich sezonie występowania zakażeń RSV

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)

Podpis jest prawidłowy

Dokument podpisany przez  Marta Kowalczyk
Data: 2026.07.24 13:58:38 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):

[REDAKTOWANE]

[REDAKTOWANE]

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 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 Kosmał 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.11/12, str. 15 Rozdz. 2 Str. 22, Rozdz. 3.3.	Komentarze w Analizie Weryfikacyjnej dotyczące nieuwzględnienia porównania ze szczepionką Abrysvo w analizie ekonomicznej. <u>Odpowiedź do komentarza:</u>

Str. 55 Rozdz. 5.3. tab. 28 Str. 66 Rozdz. 6.3. tab. 39	Jak wskazano w odpowiedzi na Minimalne wymagania*: „zgodnie z wytycznymi Polskiego Towarzystwa Wakcynologii (PTW 2025) [8] i Polskiego Towarzystwa Pediatrycznego (PTP 2024) [9] zaleca się szczepienie kobiet w ciąży przeciwko RSV (preferowany okres: 32.–36. tydzień ciąży), jeśli poród przypada na sezon RSV – od września do kwietnia. Dodatkowo wg protokołu randomizowanego badania MATISSE [10] (oceniającego efektywność szczepionki Abrysvo) wskazano, iż, cyt. „(...) <i>vaccination of maternal participants will occur at a time of year such that the infant is likely to be exposed to seasonal RSV during the first 6 months of life</i>”. Mając na uwadze powyższe, w przypadku dzieci urodzonych poza sezonem, szczepionka Abrysvo z uwagi na wygasającą wraz z upływem czasu ochronę stanowiłaby komparator dla nirsewimabu w stosunkowo niewielkiej liczbie populacji (np. dzieci, których matki zostały wcześniej zaszczepione, a poród przed oczekiwanym terminem będzie miał miejsce przed rozpoczęciem sezonu zakażeń)”. Zaszczepienie matki poza sezonem zakażeń oznacza, że miano przeciwciał u niemowlęcia – ze względu na ich ograniczony czas półtrwania – może ulec istotnemu obniżeniu jeszcze zanim rozpocznie się rzeczywisty okres cyrkulacji wirusa RS. W efekcie dziecko byłoby narażone na zakażenie RSV w okresie, w którym poziom biernie nabytych przeciwciał jest już niewystarczający do zapewnienia klinicznie istotnej ochrony. Dla powyższej sytuacji porównanie nirsewimab vs Abrysvo sprowadziłoby się faktycznie do porównania nirsewimab vs brak profilaktyki zakażeń RSV z dodatkowym kosztem Abrysvo po stronie komparatora. W związku z powyższym oraz mając na uwadze opinię eksperta klinicznego zamieszczoną w AWA: „Zgodnie z opinią dr n. med. Joanny Lange, w odniesieniu do problemów związanych ze stosowaniem aktualnie dostępnych opcji immunizacji, „największym problemem w chwili obecnej wydaje się fakt, że pomimo dostępności bezpłatnej profilaktyki RSV dla kobiet w ciąży (preparat Abrysvo, który poprzez aktywny transport łożyskowy przeciwciał matczynych IgG chroni niemowlę do 6 m-ca życia) odsetek matek zaszczepionych jest niski.” przeprowadzenie analizy ekonomicznej we wskazanej przez Agencję populacji uznano za pomijalną i niewnoszącą dodatkowej informacji do przeprowadzonych analiz. Szczepionka Abrysvo jako komparator została uwzględniona w populacji dzieci urodzonych w sezonie zakażeń RSV (równolegle procedowany wniosek refundacyjny dla nirsewimabu obejmujący projektowany program lekowy).
Str. 24, Rozdz. 4.1.1. Ocena	Komentarz dotyczący definicji populacji docelowej w AKL. <u>Odpowiedź do komentarza:</u>

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

kryteriów włączenia/ wykluczenia	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 1[†]) 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 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.”</i> <u>Odpowiedź do komentarza:</u> Wnioskodawca podtrzymuje wyjaśnienie, że zarówno w publikacjach źródłowych badań eksperymentalnych dla nirsewimabu, jak również w materiałach nieopublikowanych (<i>data on-file</i>), nie zidentyfikowano danych w zakresie stratyfikacji wyników według terminu urodzenia dziecka względem sezonu RSV. Jednakże, zgodnie z informacjami

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

	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 (<i>seasonal cohort</i>) i kohorty dzieci urodzonych poza sezonem (<i>catch-up cohort</i>). 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 rozdz. 4.1.1.2.	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.</i>

Ocena badań	<i>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 rozdz. 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 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 rozdz. 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. 55 rozd. 5.3., tab. 28.	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 natomiast jednakowa dla populacji z programu lekowego i refundacji aptecznej zgodnie z wynikami analizy klinicznej.
Str. 56 oraz str. 57 rozd. 5.3.1.	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„Ponadto, oszacowań dla populacji łącznej przedstawionych w ramach AE nie ma w modelu elektronicznym. W związku z powyższym brakiem przejrzystości w opisach oraz brakiem możliwości prześledzenia części oszacowań w modelu elektronicznym, należy</i>

	wskazać na niepewność dokonania prawidłowej weryfikacji i oceny analizy ekonomicznej wnioskodawcy przez analityków Agencji.” <i>„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 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. Model dla refundacji aptecznej również może zostać dostosowany tak, aby odpowiadał ustawieniom modelu dla populacji łącznej - modele „częstkowe” oraz model „łączny” są po prostu wariantami jednego modelu globalnego dostosowanego do warunków polskich. Udostępniony Agencji model ekonomiczny został utworzony w programie MS Excel, co umożliwia pełną weryfikację przeprowadzonych oszacowań.
Str. 56 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. 56 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. Ponadto zaprezentowano wyniki dla scenariusza obejmującego drugi sezon zakażeń RSV, w którym „wyniki przedstawiają wartości oszacowane dla uwzględnionego w analizie dwurocznego horyzontu czasowego (dwa sezony zakażeń RSV), w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta” – wyłącznie z perspektywy NFZ. 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></table>	Program lekowy	Perspektywa NFZ	Perspektywa wspólna	1. sezon zakażeń RSV	TAK (tabela 93 AE)	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
	Pacjent nie ponosi kosztów leczenia w programie lekowym, stąd nie rozpatrywano perspektywy wspólnej.		
	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
	W ramach refundacji aptecznej występuje odpłatność pacjenta, stąd konieczność uwzględnienia perspektywy wspólnej. Leczenie w 2. sezonie zakażeń RSV jest możliwe wyłącznie w programie lekowym.		
	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.		
Str. 56 rozdz. 5.3.1	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.		
	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„Nie jest jasne czy w ramach jednorocznego horyzontu czasowego w analizie CMA PAL ma być stosowany wyłącznie u dzieci w pierwszym dla nich sezonie zakażeń RSV. W odniesieniu do „(...) uwzględnionego w analizie dwurocznego horyzontu czasowego (dwa sezony zakażeń RSV), w przeliczeniu na jednego „uśrednionego” pacjenta” należy zwrócić uwagę, że wnioskowana technologia (refundacja apteczna) ma być dostępna dla dzieci wyłącznie w pierwszym dla nich sezonie zakażeń RSV. Wobec tego porównywanie z PAL stosowanym zarówno w I, jak i II sezonie wydaje się niezasadne.”</i> <u>Odpowiedź do komentarza:</u> Dla refundacji aptecznej w analizie uwzględniono wyłącznie scenariusz obejmujący jeden (pierwszy) sezon zakażeń RSV (por. odpowiedź na poprzedni komentarz w Analizie weryfikacyjnej).		

	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 (nie dotyczy refundacji aptecznej). 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. 56 rozd. 5.3.1	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„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> Różnice w efekcie inkrementalnym między wynikami dla wnioskowanej populacji (refundacja apteczna) a wynikami dla populacji łącznej (apteka + program lekowy) 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. 57 rozd. 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 nirsewimabu 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 urodzonych w sezonie oraz ■ dzieci urodzonych poza sezonem nie stosuje profilaktyki RSV), zatem brak leczenia w tej populacji nie jest technologią alternatywną dla nirsewimabu.
Str. 57 rozd. 5.3.1	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„Zakres przeprowadzonej walidacji można uznać za wystarczający. Jednakże, wnioskodawca nie wskazał, czy: przeprowadzono</i>

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.”

Odpowiedź do komentarza:

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 *Economic Analysis of Nirsevimab for the Prevention of Respiratory Syncytial Virus (RSV) in Infants and Children. Technical Report*):

Przegląd modelu został przeprowadzony przez wewnętrznego recenzenta (peer review), który nie brał udziału w jego pierwotnym programowaniu. Weryfikacja obejmowała następujące aspekty:

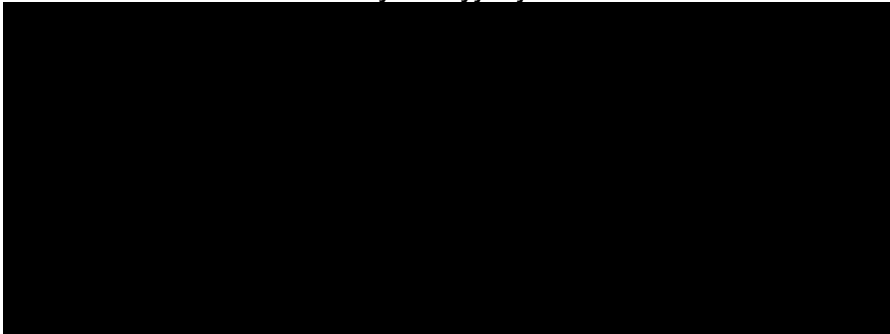
- 1. Szczegółowy przegląd wzorów matematycznych oraz sekwencji obliczeń;*
- 2. Ocenę funkcjonalności wszelkich wbudowanych makr i procedur VBA (Visual Basic for Applications);*
- 3. Testowanie wartości skrajnych (extreme-value testing) w celu identyfikacji i korekty potencjalnych niespójności w działaniu modelu, które mogły wynikać z błędów programistycznych lub literówek;*
- 4. Ocenę obliczeń pośrednich pod kątem poprawności odwołań (np. czy są połączone z właściwymi komórkami) oraz implementacji (np. czy zastosowano prawidłowe znaki parametrów);*
- 5. Ocenę danych wejściowych w odniesieniu do odpowiednich referencji i źródeł;*
- 6. Ocenę wiarygodności wyników prognozowanych przez model (face validity);*
- 7. Po zakończeniu walidacji wszelkie zidentyfikowane błędy zostały skorygowane przed ostatecznym zatwierdzeniem modelu.*

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. 62 rozdz. 6.2.1 również Str. 65 rozdz. 6.3. tab. 39.	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej:  <u>Odpowiedź do komentarza:</u> Głównymi czynnikami wpływającymi na wysoki poziom zastępowania paliwizumabu przez nirsewimab będą: • Z perspektywy pacjentów i ich rodziców/opiekunów: konieczność pięciu (minimum trzech) wizyt w szpitalu (związanych wyłącznie z podaniem przeciwciała monoklonalnego) w przypadku paliwizumabu w porównaniu z jednokrotnym podaniem nirsewimabu w warunkach ambulatoryjnych podczas wizyty, w ramach której podawane są szczepionki obowiązkowe w Programie Szczepień Ochronnych (w populacji dzieci urodzonych poza sezonem zakażeń RSV); • Z perspektywy świadczeniodawcy: konieczność podania co najmniej 3 dawek paliwizumabu, aby uzyskać rozliczenie świadczenia, • Z perspektywy personelu medycznego: konieczność dostosowania dawki do masy ciała dziecka w przypadku paliwizumabu, obciążenie związane z prowadzeniem programu lekowego
Str. 65 rozdz. 6.3. tab. 39.	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. 66 rozdz. 6.3. tab. 39.	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. 66 rozdz. 6.3. tab. 39.	Komentarz w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„Dodatkową niepewność wprowadza uwzględnienie oszczędności związanych ze zdarzeniami, dla których nie przedstawiono</i>

	<i>bezpośrednich dowodów na skuteczność nirsewimabu. Dotyczy to w szczególności długoterminowych następstw zakażenia RSV takich jak astma czy świst wydechowy. Nie jest zatem możliwe jednoznaczne przypisanie zakładanej redukcji tych zdarzeń zastosowaniu nirsewimabu, a w konsekwencji – wykazane w tych kategoriach 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.

3. 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* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi

--	--

* 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. konieczności wypełnienia obowiązku prawnego wynikającego 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.);
- 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.

