



Stanowisko Rady Przejrzystości
nr 119/2022 z dnia 5 grudnia 2022 roku
w sprawie oceny leku Synagis (palivizumabum)
w ramach programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS
(ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24)”

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją produktów leczniczych:

- *Synagis (paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, fiol. 0,5 ml, GTIN: 05000456067720,*
- *Synagis (paliwizumab), roztwór do wstrzykiwań, 100 mg/ml, 1, fiol. 1 ml, GTIN: 0500045606771,*

w ramach programu lekowego „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24)”, w ramach istniejącej grupy limitowej i wydawanie go bezpłatnie.

Rada Przejrzystości uznaje zaproponowany instrument dzielenia ryzyka za pozorny. Uważa za konieczne ustanowienie takiego mechanizmu, który zabezpieczy maksymalny poziom wydatków płatnika publicznego (np. capping, price-volume agreement).

Rada zgłasza następujące uwagi do projektu programu lekowego, jako warunki jego realizacji:

- *biorąc pod uwagę brak oszacowań ze strony wnioskodawcy nie jest zasadne, by program lekowy przewidywał możliwość immunizacji w dwóch następujących po sobie sezonach,*
- *w związku z rozszerzeniem populacji chorych na dysplazję oskrzelowo-płucną o pacjentów, którzy ukończyli pierwszy rok życia, a nie ukończyli drugiego roku, warunkiem włączenia do programu winna być konieczność leczenia z tego powodu w okresie poprzednich 6 miesięcy,*
- *należy doprecyzować rozumienie hemodynamicznie istotnej wady wrodzonej serca.*

Uzasadnienie

Problem decyzyjny

Synagis (paliwizumab) jest przeciwciałem monoklonalnym wskazanym w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej

hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV: 1) u dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV; 2) u dzieci poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w okresie poprzednich 6 miesięcy; 3) u dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.

Niniejsza ocena dotyczy poszerzenia wskazań refundacyjnych w ramach programu B.40. o populację dzieci do drugiego roku życia z hemodynamicznie istotną wadą serca (z jawną niewydolnością serca utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego, z umiarkowanym lub ciężkim wtórnym nadciśnieniem płucnym, a także z sinicznymi wadami serca z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej utrzymującej się <90%), a także poprzez rozszerzenie populacji z dysplazją oskrzelowo-płucną o pacjentów między pierwszym a drugim rokiem życia oraz populacji wcześniaków o dzieci urodzone w wieku ciążowym 33 -35 tygodni z małą masą urodzeniową (równą lub poniżej 1500 g). Zakłada się ponadto, że immunizację paliwizumabem będzie można przeprowadzać maksymalnie w dwóch następujących po sobie sezonach zakażeń wirusem RS, a nie jak dotychczas w jednym sezonie. Rozpoczęcie sezonu infekcyjnego proponuje się z kolei określić na dzień 1 września (dotąd był to 1 października). Kolejne proponowane zmiany to rozszerzenie kompetencji kwalifikacji do programu o konsultanta w dziedzinie kardiologii dziecięcej, w związku z objęciem nowej grupy pacjentów, a także zmiana kryterium wyłączenia z programu przez oparcie go na zapisie o nadwrażliwości na podaż jakichkolwiek przeciwciał.

Dzieci z wrodzonymi wadami serca (CHD) należą do grupy wysokiego ryzyka wystąpienia ciężkiej choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej infekcją wirusem RS. W grupie tej przebieg choroby jest cięższy, dochodzi do częstszych powikłań, większe jest też ryzyko zgonu. Również noworodki, które przebyły dysplazję oskrzelowo-płucną (BPD), są zagrożone powikłaniami oraz zgonem, zwłaszcza w pierwszych 2 latach życia.

W związku z brakiem refundowanych technologii alternatywnych jako komparator przyjęto brak profilaktyki połączony z postępowaniem objawowym.

Dowody naukowe

W wyniku przeprowadzonego przeglądu systematycznego zidentyfikowano trzy pierwotne badania z randomizacją.

Badanie Feltes 2003 obejmowało populację pacjentów poniżej 2. r.ż. z hemodynamicznie istotną CHD. Analiza pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu (5,3% vs 9,7%, OR =

0,52 (0,34; 0,80). Statystycznie istotne różnice na korzyść paliwizumabu raportowano również w przypadku częstości przedłużonej (≥ 14 dni) hospitalizacji z powodu RSV: 0,8% vs 2,5%, OR = 0,31 (0,11; 0,86), a także częstości hospitalizacji bez względu na przyczynę: 54,9% vs 62,3%, OR = 0,74 (0,59; 0,92).

W badaniu Impact-RSV analiza pierwszorzędnego punktu końcowego w postaci częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV wykazała statystycznie istotną różnicę pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu w subpopulacji pacjentów poniżej 2. r.ż. wymagających leczenia z powodu BPD (7,9% vs 12,8%, OR = 0,58 (0,36; 0,95)).

W odniesieniu do subpopulacji dzieci urodzonych w ≤ 35 tygodniu wieku ciążowego, które miały ≤ 6 miesięcy w momencie kwalifikacji do tego badania (średnia masa ciała pacjentów w badaniu wynosiła 1300 g), stwierdzono statystycznie istotną różnicę w częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV na korzyść paliwizumabu (1,8% vs 8,1%, OR = 0,21 (0,09; 0,46)). W odniesieniu do tożsamej populacji badania Tavsus 2014 również wykazało statystycznie istotną różnicę w częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV pomiędzy grupami na korzyść paliwizumabu, zarówno w pierwszym (0% vs 23,8%, OR = 0,037 (0,002; 0,66), populacja ITT), jak i drugim sezonie (wynik tożsamy z poprzednim). Wiarygodność tego badania jest jednak zdecydowanie niższa (badanie jednośrodkowe, N=39 vs. N=41).

Wyniki dotyczące bezpieczeństwa stosowania paliwizumabu w porównaniu z placebo dla 150-dniowego okresu obserwacji wskazują, że jedynym istotnie statystycznym częściej występującym zdarzeniem niepożądanym był podniesiony poziom aminotransferazy asparaginianowej (AST) (3,6% vs 1,6%; p=0,036).

Problem ekonomiczny

Przeprowadzona przez analityków Agencji weryfikacja poprawności strukturalnej modelu wnioskodawcy oraz danych wejściowych do modelu wykazała liczne ograniczenia, które wpływają bezpośrednio na wiarygodność przedstawionych przez wnioskodawcę wyników, szczególnie w zakresie częstości hospitalizacji z powodu RSV.

Główne argumenty decyzji

Stosowanie paliwizumabu jest jedynym sposobem profilaktyki zakażeń RSV, przy jednoczesnym braku leczenia przyczynowego.

Wytyczne PTN 2017 zalecają stosowanie paliwizumabu u pacjentów z wszystkich trzech grup wysokiego ryzyka. Podkreślają też konieczność stopniowego rozszerzania populacji kwalifikowanej w Polsce do sezonowej profilaktyki zachorowań na RSV, m.in. o dzieci z hemodynamicznie istotnymi wadami serca. Międzynarodowe zalecenia MGE 2017 oraz amerykańskie NPA 2018 wskazują, by profilaktykę za pomocą paliwizumabu stosować m.in. u dzieci poniżej 2 roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca.

W świetle przeglądu systematycznego Reeves 2022 dziesięć krajowych wytycznych klinicznych zaleca stosowanie paliwizumabu u dzieci urodzonych w wieku ciążowym od 32 do <35, jeśli występuje dodatkowy czynnik ryzyka. W pozostałych 10 wytycznych nie zalecano ani nie rozważano stosowania paliwizumabu u tej grupy niemowląt. Jeśli chodzi o zalecany wiek stosowania paliwizumabu u dzieci z BDP i CHD, w 11 państwach wskazano na <24 miesiący, a < 12 miesięcy – w 5 krajach.

W ślad za rekomendacjami refundacyjnymi z innych państw należy podkreślić, że korzyści ze stosowania paliwizumabu są umiarkowane, a koszt terapii w stosunku do obserwowanych efektów klinicznych jest bardzo wysoki. W takich państwach jak Francja i Holandia produkt nie jest refundowany u dzieci urodzonych w wieku ciążowym 33-35 tygodni.

W stanowisku nr 79/2018 z 6 sierpnia 2018 r. Rada Przejrzystości uznała za zasadne objęcie refundacją ocenianego produktu leczniczego u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca, pod warunkiem zaproponowania korzystniejszego dla płatnika publicznego instrumentu dzielenia ryzyka.

Obecnie oceniany wniosek wykazuje niepewność oszacowań w zakresie wpływu na budżet, niosąc ryzyko większego obciążenia płatnika publicznego niż zakładane w analizie. W związku z proponowanym rozszerzeniem czasu stosowania produktu maksymalnie do dwóch następujących po sobie sezonów wnioskodawca nie odniósł się do zmian wielkości rocznej populacji i generowanych przez to dodatkowych kosztów. Z kolei zaproponowany instrument dzielenia ryzyka ma marginalne znaczenie z punktu widzenia płatnika i absolutnie nie stanowi narzędzia, które realnie zabezpieczałoby poziom wydatków publicznych.

W ocenie Rady dodanie nowej populacji pacjentów, u których wiek ciążowy w chwili urodzenia nie przekraczał 35 tyg., może nastąpić jedynie w przypadku zapewnienia przez wnioskodawcę efektywności kosztowej.

Zdaniem Rady zasadne jest rozważenie, by po włączeniu pacjenta do programu podanie kolejnych dawek produktu było możliwe także w innych ośrodkach, niż kwalifikujący do udziału w programie, położonych bliżej miejsca zamieszkania pacjenta. Powodowałoby to zmniejszenie obciążenia po stronie ośrodków wysokospecjalistycznych, a jednocześnie byłoby dogodniejsze dla pacjentów.

Tryb wydania stanowiska

Stanowisko wydano na podstawie art. 35 ust. 1 pkt. 2 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2022 r., poz. 463),

w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 2 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), z uwzględnieniem analizy weryfikacyjnej nr OT.4231.51.2022 „Synagis (paliwizumab) w profilaktyce zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24)”, data ukończenia 25 listopada 2022 r.