

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

Formularz zgłaszania uwag do analizy weryfikacyjnej AOTMiT:	
Numer:	OT.4231.51.2022
Tytuł:	Synagis (paliwizumab) w profilaktyce zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24)

Uwagi (pkt. 2) wraz z wypełnioną i własnoręcznie podpisaną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) należy złożyć w siedzibie Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji, ul. Przeskok 2, 00-032 Warszawa, bądź przesłać przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji.

Dopuszczalne jest również przesłanie na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl uwag (pkt. 2) wraz z wypełnioną Deklaracją Konflikty Interesów (pkt. 1) podpisaną za pomocą kwalifikowanego podpisu elektronicznego albo podpisu zaufanego

Uwagi można zgłaszać w terminie 7 dni od dnia opublikowania analiz w Biuletynie Informacji Publicznej (BIP). Uwagi dostarczone do siedziby AOTMiT bądź przesłane na adres poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl po upływie tego terminu nie będą rozpatrywane.

W przypadku zamiaru przesłania uwag wraz z Deklaracją Konflikty Interesów przesyłką kurierską albo pocztową na adres siedziby Agencji, zwracamy się z uprzejmą prośbą o dodatkowe przekazanie skanu (lub zdjęcia) podpisanego dokumentu za pośrednictwem ePUAP lub poczty elektronicznej: sekretariat@aotm.gov.pl.

UWAGA! Zgłoszone uwagi i deklaracja konfliktu interesów będą publikowane w BIP AOTMiT².

1. **Deklaracja o konflikcie interesów (DKI)³** – do wypełnienia w przypadku uwag do analizy weryfikacyjnej

Imię i nazwisko osoby składającej DKI dotyczącej złożenia uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej:

Krzysztof Kornas

Dotyczy wniosku będącego przedmiotem obrad Rady Przejrzystości:

Synagis (paliwizumab) w profilaktyce zakażeń wirusem RS (ICD-10: P07.2, P07.3, P27.1, P07.0, P07.1, Q20-Q24)³

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 2022 r., poz. 463 z późn. zm.)

² zgodnie z art. 31s ust. 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. 2021 z poz. 1285 z późn. zm.)

³ o której mowa w art. 31s ust. 12 i 23 ustawy z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz.U. z 2021 poz. 1285 z późn. zm.)

Czego dotyczy DK1⁴:

- Przygotowanie ekspertyzy/opracowania w formie pisemnej lub ustnej dla Rady Przejrzystości dotyczącego:
- Złożenie uwag do upublicznionej analizy weryfikacyjnej
- Złożenie uwag w związku z upubliczonym porządkiem obrad Rady Przejrzystości w dniu

Oświadczam, że w stosunku do mnie mojego małżonka/mojej małżonki, mojego zstępnego lub wstępnego w linii prostej, osoby, z którą/osób, z którymi pozostaję we wspólnym pożyciu⁵:

√ nie zachodzą okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.),

~~zachodzą~~ okoliczności określone w art. 31s ust. 8 ustawy o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2021 r., poz. 1285 z późn. zm.), tj.:

- ~~pełnienie funkcji członka organów spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym;~~
- ~~pełnienie funkcji członka organu spółki handlowej lub przedstawiciela przedsiębiorcy prowadzącego działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~
- ~~pełnienie funkcji członka organów spółdzielni, stowarzyszeń lub fundacji prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych;~~
- ~~posiadanie akcji lub udziałów w spółkach handlowych prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych, oraz udziałów w spółdzielniach prowadzących działalność gospodarczą w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalność gospodarczą w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.~~
- ~~prowadzenie działalności gospodarczej w zakresie wytwarzania lub obrotu lekiem, środkiem spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobem medycznym lub działalności gospodarczej w zakresie doradztwa związanego z refundacją leków, środków spożywczym specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobów medycznych.~~

Proszę podać szczegóły, które Pani/Pan uzna za niezbędne, oraz nazwy podmiotów, z którymi wiążą Panią/Pana (małżonka/malżonkę, zstępnych lub wstępnych w linii prostej lub osoby z którymi pozostaje Pan/Pani we wspólnym pożyciu) relacje powodujące konflikt interesów. Opis powinien być możliwie zwięzły.

.....

.....

.....

⁴ zaznaczyć tylko 1 pole

⁵ niepotrzebne skreślić

Jestem świadomy odpowiedzialności karnej za złożenie fałszywego oświadczenia.

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

Wyrażam zgodę na gromadzenie, przetwarzanie i udostępnianie danych osobowych zawartych w DKI których podstawa przetwarzania nie wynika z wypełnienia obowiązku prawnego ciążącego na AOTMiT w celu identyfikacji konfliktu interesów zgodnie z rozporządzeniem Parlamentu Europejskiego i Rady (UE) 2016/679 z dnia 27 kwietnia 2016 r. w sprawie ochrony osób fizycznych w związku z przetwarzaniem danych osobowych i w sprawie swobodnego przepływu takich danych oraz uchylenia dyrektywy 95/46/WE (ogólne rozporządzenie o ochronie danych) (Dz. U. UE.L. z 2016 r.119.1).

Data składania i podpis osoby składającej DKI

.....

2. Uwagi do analizy weryfikacyjnej AOTMiT

Numer* (rozdziału, tabeli, wykresu, strony)	Uwagi
Rozdział 1, s. 7	<p>Dane w Analizie Weryfikacyjnej: <i>„Wnioskodawca AstraZeneca Pharma Poland Sp. z o.o. ul. Postępu 14, 02-676 Warszawa”</i></p> <p>Powinno być (Wnioskodawca zgodnie z wnioskami w SOLR): <i>„Wnioskodawca AstraZeneca AB Södertälje S-151 85 Södertälje Szwecja”</i></p>
Rozdz. 4.1.3.2, s. 48	<p>Komentarz w analizie weryfikacyjnej: <i>„Dodatkowe ograniczenia zidentyfikowane przez analityków:</i></p> <p><i>(...) W rekomendacji refundacyjnej PBAC 2005 zwrócono uwagę na fakt, że wyniki badań nad efektami stosowania paliwizumabu mogą być przestarzałe biorąc pod uwagę postęp w zakresie opieki neonatologicznej. Wyniki najbardziej wiarygodnych badań dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u pacjentów z istotną hemodynamicznie CHD opublikowano w 1998 i 2003 r.”</i></p> <p>Uwagi do komentarza: Wspomniane przez Agencję badania <i>Impact-RSV 1998</i> (populacja BPD) oraz <i>Feltes 2003</i> (HSCHD), mimo iż przeprowadzone wiele lat temu, są badaniami najwyższej jakości metodologicznej, z randomizacją i podwójnym zaślepieniem, cechujące się niskim ryzykiem wystąpienia błędu systematycznego (wg oceny <i>„The Cochrane Collaboration’s tool for assessing risk of bias”</i>) i stanowią najlepsze dostępne dowody kliniczne z zakresu skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki wystąpienia ciężkiej choroby dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy, w subpopulacjach pacjentów z: dysplazją oskrzelowo-płucną lub hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca. W omawianych próbach klinicznych wykazano, iż stosowanie paliwizumabu w porównaniu do braku profilaktyki jest wysoce skutecznie, co potwierdzają wyniki kilku kluczowych punktów końcowych, w tym częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV (statystycznie i klinicznie istotne różnice na korzyść paliwizumabu). Warto dodać, że rezultaty osiągnięte w latach późniejszych w warunkach rzeczywistej praktyki (<i>Pineros 2021, Torchin 2021, Mitchell 2021, Mohammed Hassan 2021, Lin 2019, Elhalik 2019, Simon 2018, Li 2017, Rutkowska 2011, Medrano López 2010, Faldella 2010, Lacaze-Masmonteil 2004, Pedraz 2003, Parnes 2003</i>), potwierdzają skuteczność paliwizumabu we wszystkich analizowanych subpopulacjach pacjentów (w tym BPD i HSCHD).</p> <p>Mając na uwadze powyższe oraz fakt, iż brak jest obecnie, innej niż paliwizumab, dostępnej profilaktyki choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej zakażeniem RSV, przeprowadzanie kolejnych badań wysokiej wiarygodności, z grupami kontrolnymi i randomizacją, byłoby dalece nieetyczne w grupie dzieci, narażonych na ciężki przebieg choroby. Zwrócili na to uwagę Analitycy AOTMiT w AWA OT.4351.3.2017, w miejscu dotyczącym ograniczeń badania <i>Impact RSV</i> (rozdział 4.1.4, str. 39), cyt. <i>„(...) należy mieć na uwadze, że prowadzenie kolejnych badań z placebo podczas gdy udowodniono skuteczność leczenia paliwizumabem nie byłoby etyczne.”</i></p> <p>Natomiast, zasadne jest również wskazanie, iż wspomniane przez Analityków Agencji ograniczenie danych klinicznych nie było główną przesłanką negatywnej rekomendacji wydanej przez australijski PBAC w 2005 roku, co więcej, według tej organizacji, badanie <i>Impact RSV</i>, dostarcza dowodów na skuteczność paliwizumabu w zmniejszaniu liczby przyjęć do szpitala z powodu zakażenia RSV.</p>

	<p>Należy w tym miejscu podkreślić, iż dostępne dowody naukowe, na których oparto wnioskowanie płynące z analizy klinicznej, stanowią również podstawę wiedzy o efektywności klinicznej, która była bazą do wydania pozytywnych rekomendacji refundacyjnych dla paliwizumabu w innych krajach, takich jak Kanada, Francja i Niemcy.</p> <p>Reasumując, mimo postępu w zakresie opieki neonatologicznej, profilaktyka ciężkiego przebiegu zakażeń RSV opiera się o paliwizumab, którego skuteczność wykazano w uwzględnionych w analizie klinicznej badaniach z randomizacją i potwierdzono doniesieniami typu <i>real-life</i> opublikowanymi również w ostatnich kilku latach (<i>Mitchell 2021, Mohammed Hassan 2021, Pineros 2021, Torchin 2021, Lin 2019, Elhalik 2019, Simon 2018, Li 2017</i>).</p>
<p>Rozdział 3.1.2.3, s. 18</p>	<p>„Ponadto uwagę zwraca również zaproponowana cena produktu, zgodnie ze złożoną propozycją jest to [REDAKTOWANE] za mg substancji czynnej. Analiza danych pochodzących z baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ wykazała, że w ostatnim w pełni sprawozdanym roku (2021) średnia cena za mg zawierała się w przedziale między 33,144 zł a 33,314 zł. Aktualne na dzień sporządzenia niniejszej analizy Obwieszczenie MZ wskazuje na maksymalną cenę 33,30 zł. W związku z powyższym należy uznać złożoną propozycję za [REDAKTOWANE]”</p> <p>Odpowiedź: Wskazane ceny za 1 mg paliwizumabu pochodzące z baz sprawozdawczo-rozliczeniowych NFZ oraz z Obwieszczenia MZ są cenami hurtowymi brutto. Natomiast uwzględnione we wniosku ceny [REDAKTOWANE] dla opakowania 1 ml i [REDAKTOWANE] dla opakowania 0,5 ml są cenami zbytu netto (po przeliczeniu na 1 mg - [REDAKTOWANE]). Po dodaniu do wnioskowanych cen zbytu netto 8% VAT i 5% marży hurtowej, wnioskowane ceny hurtowe brutto wynoszą odpowiednio [REDAKTOWANE] i [REDAKTOWANE] (w przeliczeniu [REDAKTOWANE] za 1 mg substancji czynnej), czyli [REDAKTOWANE].”</p>
<p>Rozdział 5.2.2, s. 70</p>	<p>Komentarz w analizie weryfikacyjnej: „Przy wartości ICUR oszacowanej w analizie podstawowej i progu opłacalności wynoszącym 175 926 PLN/QALY, cena progowa zbytu netto produktu leczniczego Synagis wynosi odpowiednio (przedstawione wartości odnoszą się [REDAKTOWANE], z perspektywy NFZ):</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacja BPD pomiędzy 1 a 2 r.ż. <ul style="list-style-type: none"> ○ Synagis 50 mg: [REDAKTOWANE] ○ Synagis 100 mg: [REDAKTOWANE] • populacja HS-CHD poniżej 2 r.ż. <ul style="list-style-type: none"> ○ Synagis 50 mg: [REDAKTOWANE] ○ Synagis 100 mg: [REDAKTOWANE] • populacja UMC<1,5kg <ul style="list-style-type: none"> ○ Synagis 50 mg: [REDAKTOWANE] ○ Synagis 100 mg: [REDAKTOWANE].” <p>Odpowiedź: Agencja przeprowadziła aktualizację analizy progowej w oparciu o obecnie obowiązujący próg opłacalności wynoszący 175 926 PLN/QALY. Wnioskodawca pragnie zwrócić uwagę, że zgodnie z zamieszczoną w analizie ekonomicznej definicją cena progowa rozumiana jest jako „cena zbytu netto ocenianej interwencji, przy której koszt uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora, będzie równy wysokości progu opłacalności”. Wyniki analizy progowej z modelu ekonomicznego przedstawiają cenę progową rozumianą w ww. sposób, co oznacza, że [REDAKTOWANE].”</p> <p>W związku z powyższym, prawidłowe wyniki analizy progowej przy zaktualizowanym progu opłacalności ([REDAKTOWANE] z perspektywy NFZ) to:</p> <ul style="list-style-type: none"> • populacja BPD pomiędzy 1 a 2 r.ż. <ul style="list-style-type: none"> ○ Synagis 50 mg: [REDAKTOWANE] ○ Synagis 100 mg: [REDAKTOWANE] • populacja HS-CHD poniżej 2 r.ż. <ul style="list-style-type: none"> ○ Synagis 50 mg: [REDAKTOWANE] ○ Synagis 100 mg: [REDAKTOWANE] • populacja UMC<1,5kg <ul style="list-style-type: none"> ○ Synagis 50 mg: [REDAKTOWANE] ○ Synagis 100 mg: [REDAKTOWANE].” <p>Natomiast proponowana cena zbytu netto to [REDAKTOWANE] dla dawki 50 mg, oraz [REDAKTOWANE] dla dawki 100 mg.</p>

<p>Rozdział 6.3, tab. 40, s. 78</p>	<p>Komentarz w analizie weryfikacyjnej: <i>„Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?”</i></p> <ul style="list-style-type: none"> • wnioskodawca liczebność populacji oszacował wyłącznie posługując się epidemiologicznymi z publikacji, gdzie przedmiotem analiz była populacja odmienna od docelowej, publikacje opisywały nieaktualny stan rzeczy; • należy również wskazać, że nie posilkowano się innym, alternatywnym źródłem danych; • szacunki analityków Agencji wskazują na prawdopodobne niedoszacowanie liczebności populacji docelowej wskazanej we wniosku.” <p>Odpowiedź: Oszacowania liczebności populacji docelowej w analizie Wnioskodawcy zostały oparte na danych GUS dotyczących liczby urodzeń w zależności od okresu trwania ciąży oraz urodzeniowej masy ciała oraz dostępnych danych epidemiologicznych. Na istniejące ograniczenia w zakresie dostępnych danych epidemiologicznych dotyczących rozważanej populacji wskazywali w ramach AWA sami analitycy Agencji: „<i>Nie zidentyfikowano również szczegółowych opracowań dotyczących epidemiologii wyszczególnionych subpopulacji pacjentów będących przedmiotem analiz dokonanych w ramach oceny niniejszego wniosku w kontekście profilaktyki zakażeń wirusem RS. Brak również ogólnodostępnych danych dotyczących wykorzystania zasobów, rozumianych jako technologie alternatywne i inne świadczenia finansowane ze środków publicznych w analizowanym lub szerszym wskazaniu.</i>” A zatem oszacowania przeprowadzone w analizie Wnioskodawcy opierały się na <u>możliwie najlepszych dostępnych publicznie danych</u>. Co istotne, uzyskane w przedłożonej analizie liczebności pacjentów są w większości zbieżne z szacunkami ekspertów klinicznych, które zostały przedstawione na stronach 31-33 w AWA. Natomiast wyniki oszacowań przeprowadzonych przez analityków AOTMiT znacząco odbiegają zarówno od prognoz przedstawionych w ww. opiniach ekspertów klinicznych, jak również w analizie Wnioskodawcy.</p> <p>W opinii Wnioskodawcy obliczenia przeprowadzone przez analityków AOTMiT obarczone są nieprawidłowościami. Przykładem mogą być tu chociażby szacunki Agencji w kontekście liczby dzieci w 2021 roku urodzonych w wieku ciążowym ≤ 35 tygodni i małą masą urodzeniową ≤ 1500 g, które w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończą szóstego miesiąca życia, wynoszące 4 337 dzieci. Dla porównania z danych opracowanych przez GUS zawartych w Bazie Demografia bezpośrednio wynika, że w 2021 roku w Polsce urodziło się łącznie 2 776 dzieci z masą urodzeniową poniżej 1500 g w wieku ciążowym do 36 tygodni [1]. <u>Zatem ilość urodzeń podana przez GUS (2 776) jest znacznie niższa od wartości zaprezentowanej przez analityków AOTMiT (4 337)</u>. Dodatkowo należy nadmienić, że część spośród tych dzieci kwalifikuje się już obecnie do włączenia do programu lekowego w oparciu o aktualnie obowiązujące (lub inne wnioskowane) kryteria, a zatem realnie liczba nowych dzieci do objęcia programem powinna być niższa od liczebności przytoczonej z bazy GUS.</p> <p>Biorąc pod uwagę, że opracowania GUS zawierają powszechnie uznawane i zwalidowane dane, powyższa obserwacja budzi poważne wątpliwości w zakresie prawidłowości i ryzyka popełnienia niezamierzonego błędu w obliczeniach przeprowadzonych przez analityków AOTMiT. Należy przy tym nadmienić, że sposób prezentacji oszacowań AOTMiT oraz ograniczony zakres informacji opublikowanych w ramach AWA uniemożliwiają szczegółową weryfikację powodów zaobserwowanych rozbieżności.</p> <p>Wnioskodawca pragnie ponadto zwrócić uwagę, że liczba wcześniaków spełniających kryteria objęcia programem lekowym immunizacji paliwizumabem będzie z wysokim prawdopodobieństwem maleć w kolejnych latach w wyniku corocznie zmniejszającej się ogólnej liczby urodzeń w Polsce. Opierając się na danych GUS liczby urodzeń w Polsce w latach 2016-2020 (na czas ukończenia analiz dostępne były dane do 2020 r. włącznie), przeprowadzono prognozy zmian wielkości liczby urodzeń w Polsce w trzech wariantach, przy czym w wariantcie minimalnym przyjęto utrzymanie największego rocznego tempa spadku liczby urodzeń zaobserwowanego w latach 2019-2020. Analiza danych rzeczywistych GUS za 2021 rok wskazuje, że w Polsce urodziło się niespełna 332 tys. dzieci, więc nawet <u>prognoza minimalna z analiz Wnioskodawcy okazała się zawyżona</u> [1].</p> <p>Wręcz ze zmniejszającą się liczbą wszystkich urodzeń, analogicznie zmniejsza się liczba urodzeń wcześniaczych (przy czym udział urodzeń wcześniaczych spośród wszystkich urodzeń pozostaje stabilny i wynosi ok. 7%).</p>
--	---

Tabela 1. Urodzenia żywe w Polsce w latach 2017-2021 [1]

Rok	2017	2018	2019	2020	2021
Urodzenia żywe	401 982	388 178	374 954	355 309	331 511
w tym wcześniaki	29 276	27 492	27 009	24 715	23 635
% wcześniaków	7,28%	7,08%	7,20%	6,96%	7,13%

Podsumowując zatem Wnioskodawca pragnie podkreślić, że przeprowadzone przez Wnioskodawcę oszacowanie zostało oparte o najlepsze dostępne publicznie dane, a uzyskane liczebności są w większości zbieżne z zaprezentowanymi w AWA szacunkami ekspertów klinicznych. Z kolei wyniki kalkulacji przeprowadzonych przez AOTMiT budzą wątpliwości zarówno w zakresie prawidłowości prezentowanych danych (przeszacowanie już na początkowym etapie obliczeń analityków AOTMiT), jak i uzyskanych liczebności, które są prawdopodobnie przeszacowane.

Referencje:

[1] Główny Urząd Statystyczny, Baza Demografia.

<https://demografia.stat.gov.pl/BazaDemografia/StartIntro.aspx>, dostęp: 30.11.2022 r.

Komentarz w analizie weryfikacyjnej:

„Kluczowa niepewność wiąże się z przyjętą częstością hospitalizacji, jest to parametr w istotny wpływ rzucający na wyniki analizy, a tym samym na wnioskowanie. Autorzy AE Wnioskodawcy przyjęli wartość tego parametru na podstawie odnalezionych badań klinicznych (15,8%), jednak analiza polskich danych rzeczywistej praktyki klinicznej wykazała znacznie niższe wartości tego parametru (nie przekraczające 0,6%). W związku z powyższym analitycy Agencji przeprowadzili obliczenia własne z uwzględnieniem danych z polskiej praktyki klinicznej. (...) Do obliczeń przyjęto, że częstość hospitalizacji w populacji docelowej wynosi 0,288% (zamiast 15,8% uwzględnionych w AE Wnioskodawcy).”

Odpowiedź:

Częstość hospitalizacji uwzględniona w wariancie podstawowym przedłożonej analizy ekonomicznej Wnioskodawcy została wyznaczona w oparciu o publicznie dostępne dane NFZ na temat liczby hospitalizacji spowodowanych zakażeniem RSV (Statystyki NFZ). Natomiast źródła literaturowe posłużyły do wyznaczenia alternatywnych wartości omawianego parametru w rozważanych populacjach pacjentów (BPD, HS-CHD, UMC<1,5kg) wykorzystanych w ramach przeprowadzonej analizy wrażliwości. Wnioskowanie płynące z tak przeprowadzonej analizy wrażliwości było w większości przypadków spójne z wnioskowaniem płynącym z analizy podstawowej (paliwizumab technologią efektywną kosztowo [redacted]).

Rozdział 5.3.1,
s. 73;
Rozdział 5.3.4,
s. 74

Według informacji zawartych w AWA (s. 27), analitycy AOTMiT przyjęli częstość hospitalizacji przy braku profilaktyki paliwizumabem na poziomie 0,288%, zgodnie z obliczoną częstością zachorowań na RSV w grupie pacjentów kwalifikujących się do programu lekowego na podstawie aktualnych jak i wnioskowanych kryteriów kwalifikacji, z wyłączeniem dzieci kiedykolwiek poddanych immunizacji.

W opinii Wnioskodawcy szacunki samej liczebności populacji przeprowadzone przez analityków Agencji obarczone są nieprawidłowościami. Ponadto są one niezgodne z zaprezentowanymi w AWA oszacowaniami ekspertów klinicznych (patrz: uwaga powyżej dotycząca wielkości populacji). Omawiane wyżej przeszacowanie liczebności rozważanej populacji pacjentów przez AOTMiT wpływa bezpośrednio na znaczne zniżenie uzyskanych z jej użyciem wartości ryzyka zachorowań na RSV.

Warto również wskazać, że refundacja produktu leczniczego Synagis® była wielokrotnym przedmiotem oceny AOTMiT. W przypadku oceny wprowadzenia immunoprofilaktyki paliwizumabem u dzieci z hemodynamicznie istotną wadą serca (zlecenia nr 102/2018, 205/2016, 048/2015), Agencja nie zgłaszała uwag do przyjętego parametru częstości występowania powikłań RSV wymagających hospitalizacji (uwzględniono wówczas wartość równą 9,7% zaczerpniętą z badania Feltes 2003, które objęło wnioskowaną populację HS-CHD).

Natomiast w ramach zlecenia nr 024/2017 analitycy Agencji zaprezentowali wyniki kalkulacji własnych dotyczących częstości hospitalizacji pacjentów stosujących paliwizumab opartych o dane uzyskane z NFZ z 2017 roku (AWA OT.4351.3.2017). Rozbieżność wspomnianych danych zaprezentowanych przez AOTMiT w AWA z 2017 roku i danych zaprezentowanych w aktualnej AWA budzi duże wątpliwości:

- wg AWA OT.4351.3.2017 (s. 66, tabela 5) częstość hospitalizacji pacjentów stosujących paliwizumab w oparciu o dane do pierwszej połowy 2017 roku wyniosła 2,85%,
- wg AWA OT.4231.51.2022 (s. 28, tabela 12) częstość hospitalizacji pacjentów stosujących paliwizumab w latach 2016-2017 wyniosła, odpowiednio, 0,493 i 0,503%.

Przedstawiona wyżej niespójność (ponad pięciokrotna różnica) w obliczonych wskaźnikach częstości hospitalizacji (zakażenia RSV) wskazuje na ryzyko popełnienia przez AOTMiT niezamierzonych błędów metodycznych.

Z kolei w ramach zlecenia nr 102/2018 analitycy Agencji zaprezentowali liczbę pacjentów w wieku ≤ 1 r.ż. hospitalizowanych z przyczyną główną dot. zakażenia RSV (J12.1, J20.5 lub J21.0), u których postawiono jako rozpoznanie (główne lub współistniejące) wg ICD-10: Q20-Q24 w latach 2014- 2017 (Tabela 10, s. 18 AWA). Zaprezentowane liczebności pomimo, iż dotyczą jedynie pacjentów ≤ 1 r.ż. z wrodzonymi wadami serca są znacznie wyższe niż zaprezentowane w aktualnej AWA (Tabela 12. s. 28) liczebności pacjentów z ryzykiem zakażeń RSV w populacji „ogólnej” (traktowanej szeroko jako pacjenci do 2 r.ż. z niską masą urodzeniową, BPD lub CHD). Dane dla lat 2014-2017 zaprezentowane przez AOTMiT w ramach AWA z 2018 i 2022 roku zestawiono w tabeli poniżej.

	2014	2015	2016	2017
AWA 2018 (pacjenci ≤ 1 r.ż. hospitalizowani z RSV z rozpoznaniem CHD)	381	632	737	729
AWA 2022 (pacjenci do 2 r.ż. z ryzykiem RSV z niską masą urodzeniową, BPD lub CHD)	74	92	104	160

Przedstawione wyżej kolejne niespójności danych wykorzystywanych przez analityków Agencji w ramach AWA budzą wątpliwości co do prawidłowości obliczeń przeprowadzonych na ich podstawie (dotyczy szacunków AOTMiT z 2022 r.). Należy ponadto wziąć pod uwagę ryzyko oparcia kalkulacji AOTMiT na niepełnych danych, co może wynikać chociażby z niewystarczającego poziomu diagnozowania zakażeń RSV w Polsce i, co za tym idzie, przy braku potwierdzenia RSV, odmiennego od uwzględnionego przez AOTMiT kodowania takich hospitalizacji (jako zapalenie płuc albo zapalenie oskrzeli o nieznanej etiologii)

Wnioskodawca pragnie zauważyć, że zgodnie z dostępnymi danymi literaturowymi wykorzystywane w analizach ekonomicznych wskaźniki częstości hospitalizacji dzieci niepoddawanych immunizacji paliwizumabem przyjmują wartości zbliżone do tych, które zostały wykorzystane w przedłożonej analizie ekonomicznej. W ramach przeprowadzonego przeglądu analiz ekonomicznych zidentyfikowano następujące wskaźniki częstości hospitalizacji niemowląt niepoddawanych immunizacji paliwizumabem:

- 15,5% u niemowląt z grup wysokiego ryzyka i 13% u zdrowych niemowląt (Kanada, publikacja *Nourbakhsh 2021*);
- 12,8% u niemowląt z BPD, 9,7% w grupie CHD i 7,7%-10% u niemowląt przedwcześnie urodzonych (Wielka Brytania, publikacja *Narayan 2020*);
- 12,6% u niemowląt przedwcześnie urodzonych w wieku ciążowym 32-35 tyg. (Holandia, publikacja *Blanken 2018*);
- 10,2-18,4% u niemowląt przedwcześnie urodzonych z grup wysokiego ryzyka w zależności od liczby występujących czynników ryzyka (Hiszpania, publikacja *Sanchez-Luna 2017*);
- 9,7% u niemowląt z CHD (Hiszpania, publikacja *Schmidt 2017*).

A zatem wszystkie zidentyfikowane publikacje brały pod uwagę znacząco wyższe ryzyko hospitalizacji z powodu RSV niż ryzyko wynikające z obliczeń analityków Agencji. Jednocześnie w ww. publikacjach zwracano uwagę, że profilaktyka paliwizumabem wiąże się ze znacznym zmniejszeniem ryzyka hospitalizacji dzieci w związku z zakażeniem RSV. Opierając się zaś o wyniki kalkulacji analityków AOTMiT można byłoby błędnie wywnioskować, że ryzyko zakażenia i hospitalizacji z powodu RSV jest większe u dzieci stosujących immunoprofilaktykę paliwizumabem (AWA, tabela 12), co sugeruje wykorzystanie w tych obliczeniach danych o ograniczonej wiarygodności.

Podsumowując zatem w odniesieniu do uwagi na temat niepewności w zakresie częstości hospitalizacji spowodowanych RSV należy wskazać, że:

- wyznaczony w ramach analizy ekonomicznej Wnioskodawcy odsetek (15,8%) opiera się na publicznie dostępnych danych NFZ (polskie dane rzeczywiste);

	<ul style="list-style-type: none"> uwzględniony w przedłożonej analizie ekonomicznej wskaźnik jest zbliżony do wskaźników wykorzystywanych w innych publicznie dostępnych analizach ekonomicznych; liczne niespójności danych prezentowanych przez analityków Agencji budzą duże wątpliwości w zakresie oszacowanej przez analityków Agencji częstości hospitalizacji z powodu RSV, jak i samej wielkości populacji, która posłużyła do jej wyznaczenia.
<p>Rozdział 6.1.2, s. 76</p>	<p>Komentarz w analizie weryfikacyjnej: <i>„Przyjęcie przez wnioskodawcę założenia, że dane NFZ obejmują dwa sezony zakażeń, tym samym można wnioskować, że w przeliczeniu na sezon zakażeń technologia wnioskowana jest stosowana w populacji liczącej ok. 3,2 tys. świadczeniobiorców było podejściem nieprawidłowym. W roku 2021 – ostatnie w pełni sprawozdaniem na dzień sporządzenia niniejszej analizy – ogółem paliwizumab sprawozdano u 6 095 pacjentów, z których 3 738 było nowo włączonych w tym roku.”</i></p> <p>Odpowiedź: W odniesieniu do przytoczonego zarzutu analityków Agencji Wnioskodawca pragnie wskazać, iż:</p> <ul style="list-style-type: none"> Paliwizumab stosowany jest w ciągu aktualnego sezonu zakażeń, tj. od 1 października do 30 kwietnia. Obecnie dzieci mogą stosować paliwizumab pod warunkiem nieukończenia 1 roku życia przed rozpoczęciem immunizacji (przy czym obowiązują także inne kryteria kwalifikacji). Nieuwzględnienie sezonowości może powodować podwójne naliczanie pacjentów, którzy będą stosować paliwizumab w dwóch następujących po sobie sezonach, np. 2023/24 i 2024/25, a liczeni będą w ciągu trzech lat 2023, 2024, 2025. Przyjęte w analizie Wnioskodawcy podejście jest zgodne z przedstawionym w raporcie Helwich 2020.
<p>Rozdział 6.3, tab. 40, s. 78</p>	<p>Komentarz w analizie weryfikacyjnej: <i>„Czy założenia dotyczące finansowania leków (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) stosowanych w danym wskazaniu są zgodne ze stanem na dzień złożenia wniosku?”</i></p> <ul style="list-style-type: none"> <i>Przyjęto zbyt ograniczone kategorie finansowanych świadczeń opieki zdrowotnej w ramach populacji docelowej, co skutkuje zaniżeniem scenariusza istniejącego, co może wpływać negatywnie na odbiór oszacowanego inkrementu w analizie wnioskodawcy, wnioskodawca nie posiłkował się danymi rzeczowymi.”</i> <p>Odpowiedź: W ramach analizy ekonomicznej, jak i analizy wpływu na budżet, uwzględniono następujące kategorie kosztów: koszty leku, podania leku, kwalifikacji do programu lekowego, leczenia ciężkiej choroby dróg oddechowych wywołanej zakażeniem wirusem RS, koszty związane ze zgonem w trakcie hospitalizacji, powikłań długookresowych oraz leczenia zdarzeń niepożądanych. Wykorzystanie w analizie wpływu na budżet kosztów zaczerpniętych z modelu ekonomicznego pozwoliło na zachowanie spójności w zakresie podejścia do rozważanych kosztów pomiędzy analizami. Należy zauważyć, że w ramach oceny analizy ekonomicznej analitycy Agencji nie zgłaszali uwag odnośnie do kategorii świadczeń opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (AWA, rozdział 5.3).</p>
<p>Rozdział 6.3.1, s. 79</p>	<p>Komentarz w analizie weryfikacyjnej: <i>„W ograniczeniach dotyczących nieprawidłowości szacowanej wielkości populacji należy również wskazać, że w ramach analiz w żaden sposób nie odniesiono się do zmiany w opisie programu polegającej na rozszerzeniu definicji sezonu zakażeń RSV o miesiąc wrzesień. Nie przedstawiono argumentacji potwierdzającej, że zmiana ta ma charakter wyłącznie administracyjny, czy też potencjalnie przeloży się na wzrost populacji docelowej – rozszerzenie dostępności. Analogicznym problemem jest zmiana opisu polegająca na rozszerzeniu czasu stosowania maksymalnie do dwóch następujących po sobie sezonów. W przypadku tej zmiany również nie odnaleziono odniesienia się wnioskodawcy do zmian wielkości rocznej populacji i generowanych przez to dodatkowych kosztów.”</i></p> <p>Odpowiedź:</p> <ul style="list-style-type: none"> <u>Wnioskodawca pragnie podkreślić, że rozszerzenie definicji czasu trwania sezonu immunizacji nastąpiło z inicjatywy Ministerstwa Zdrowia.</u> Należy nadmienić, że liczba podawanych dzieciom dawek paliwizumabu (zgodnie z ChPL i treścią programu lekowego - maksymalnie 5 dawek w sezonie) nie uległa zmianie. Możliwe jest zatem przesunięcie czasu leczenia poszczególnych pacjentów (np. od września do stycznia zamiast od października do lutego).

	<ul style="list-style-type: none"> Natomiast w kontekście całkowitej liczby leczonych pacjentów, przesunięcie dnia rozpoczęcia sezonu zakażeń RSV z 1 października na 1 września może wiązać się z <u>marginalnym</u> wzrostem liczby pacjentów, co zaznaczali eksperci kliniczni w swoich opiniach zamieszczonych w AWA. <ul style="list-style-type: none"> Konsultant Krajowa Pani Prof. Ewa Helwich podkreśla, że zachorowania wcześniejsze niż w listopadzie nie są bardzo liczne. Potwierdza to zamieszczona w AWA tabela 11, w której poza 2021 rokiem we wrześniu-październiku odnotowywano pojedyncze zakażenia RSV. Prof. Helwich zwraca uwagę, że wcześniejsze rozpoczęcie sezonu zachorowań na RSV w 2021 roku miało związek z pandemią Sars-CoV-2 i wynikało z efektywnej ochrony przed infekcjami drogą wziewną kropelkową w pierwszym roku pandemii. Konsultant Krajowa Pani Dr Maria Miszczak-Knecht szacuje, że w grupie pacjentów z hemodynamicznie istotną wadą serca liczebność populacji może zwiększyć się o ok. 5-8 dzieci. Zmiana opisu polegająca na rozszerzeniu czasu stosowania maksymalnie do dwóch następujących po sobie sezonów wynika bezpośrednio z charakteru wnioskowanych poszerzonych kryteriów kwalifikacji do programu lekowego. Dotychczas immunizację paliwizumabem rozpoczynano u dzieci przed ukończeniem pierwszego roku życia. Natomiast wnioskowane poszerzone wskazania obejmują również dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną lub hemodynamicznie istotną wadą serca w wieku 1-2 r.ż., co zostało bezpośrednio uwzględnione w oszacowaniach populacji i całkowitych kosztów w analizie wpływu na budżet.
<p>Rozdział 6.3, tab. 40, s. 78</p>	<p>Komentarz w analizie weryfikacyjnej: <i>„Analiza danych udostępnianych w bazie prowadzonej przez NFZ wykazuje, że przyszła sprzedaż produktu Synagis prawdopodobnie będzie znacznie wyższa od oszacowanej przez wnioskodawcę. (...) Założenia wnioskodawcy są zupełnie niespójne ze wskazywanym we wniosku poziomem sprzedaży, zadeklarowano niższe wartości, nie zidentyfikowano uzasadnienia dla znacznej rozbieżności deklarowanej wielkości dostaw.”</i></p> <p>Odpowiedź: Intencją Wnioskodawcy jest zapewnienie dostępności produktu leczniczego Synagis® wszystkim dzieciom, które będą kwalifikować się do jego stosowania. Wielkości deklarowanych dostaw zostaną odpowiednio podwyższone przez Wnioskodawcę w ramach SOLR, w oparciu o wyższe wielkości wynikające z przedłożonych analiz</p>

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

3. Uwagi do analiz wnioskodawcy⁶

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

⁶ analizy, o których mowa w art. 25 pkt 14 lit. c oraz art. 26 pkt 2 lit. h oraz i ustawy z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz.U. 2022 r. poz. 463, z późn. zm.)

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.

d. Uwagi do analizy racjonalizacyjnej

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

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