



Opinia Rady Przejrzystości
nr 26/2024 z dnia 26 lutego 2024 roku
w sprawie objęcia refundacją leków zawierających substancję czynną
paliwizumab we wskazaniach pozarejestacyjnych

Rada Przejrzystości uznaje za zasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną paliwizumabu we wskazaniach pozarejestacyjnych:

„Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci:

- *poniżej 2 roku życia z rozpoznaniem rdzeniowego zaniku mięśni SMA,*
- *poniżej 1 roku życia z rozpoznaniem mukowiscydozy CF,*

w ramach programu lekowego. B.40. „Profilaktyka zakażeń wirusem RS”.

Rada Przejrzystości uznaje za niezasadne objęcie refundacją leków zawierających substancję czynną paliwizumabu we wskazaniach pozarejestacyjnych:

„Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci:

- *poniżej 2 roku życia z rozpoznaniem encefalopatii padaczkowych i rozwojowych uwarunkowanych genetycznie (w tym zespół Dravet),*
w ramach programu lekowego. B.40. „Profilaktyka zakażeń wirusem RS”.

Uzasadnienie

Ostre infekcje układu oddechowego, często spowodowane przez wirus RSV, stanowią ważną przyczynę hospitalizacji u dzieci. Choroba może przebiegać łagodnie jako nieżyt górnych dróg oddechowych lub prowadzić do poważniejszych powikłań, takich jak zapalenie oskrzelików czy zapalenie płuc z niewydolnością oddechową. Dzieci z zaburzeniami związanymi z układem oddechowym lub układem krążenia charakteryzują się podwyższonym ryzykiem zakażenia RSV. Jedną z metod zapobiegania infekcji wirusem RSV jest immunoprewencja polegająca na podawaniu przeciwciał monoklonalnych skierowanych przeciwko wirusom RSV. Aktualnie w Polsce w wybranych populacjach dostępna jest profilaktyka paliwizumabem.

W piśmiennictwie zidentyfikowane 3 przeglądy systematyczne dot. populacji pediatrycznej z rozpoznaną mukowiscydozą (Kua 2017, Robinson 2016, Sánchez-Solis 2013), które były niskiej lub krytycznie niskiej jakości wg AMSTAR-2. Nie odnaleziono badań odnoszących się bezpośrednio do skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu u dzieci z SMA czy encefalopatiami.

Do przeglądu systematycznego Kua 2017 włączono 10 badań. W pięciu z nich stwierdzono, że profilaktyka paliwizumabem zmniejsza częstość hospitalizacji z powodu zakażenia RSV (wyniki istotne statystycznie na korzyść paliwizumabu w zakresie hospitalizacji wykazano tylko w badaniu Speer 2008). W jednym z tych badań paliwizumab zapobiegł hospitalizacji związanej z RSV u wszystkich zaszczepionych dzieci. Natomiast w 4 badaniach zaobserwowano, że dzieci z mukowiscydozą, które otrzymały paliwizumab, miały niższą częstość hospitalizacji z powodu ostrej choroby układu oddechowego oraz krótszy czas hospitalizacji w porównaniu z pacjentami nieotrzymującymi paliwizumabu. Jednakże w jednym z badań zaobserwowano odmienne wyniki, gdzie większy odsetek niemowląt z mukowiscydozą w grupie otrzymującej paliwizumab był hospitalizowany z powodu zakażenia RSV (Linnane 2015).

Wyniki przeglądu Cochrane'a (Robinson 2016), wykazały, że siła i jakość uwzględnionych dowodów były niewystarczające do wyciągnięcia jednoznacznych wniosków na temat skuteczności i bezpieczeństwa profilaktyki paliwizumabem u dzieci z mukowiscydozą poniżej 2 roku życia. Po 6 miesiącach leczenia, analiza nie wykazała istotnych klinicznie różnic pomiędzy badanymi grupami paliwizumabu a placebo.

W przeglądzie Sánchez-Solis 2013 uwzględniono 6 badań, w których raportowano hospitalizacje z powodu zakażenia RSV. Całkowita liczba pacjentów z mukowiscydozą, którzy otrzymali paliwizumab, wynosiła 354, a wskaźnik przyjęć do szpitala wśród nich wyniósł 0,018 (95% CI: 0,0077-0,048). Natomiast liczba pacjentów z mukowiscydozą nie stosujących profilaktyki paliwizumabem wyniosła 463, a wskaźnik hospitalizacji wyniósł 0,126 (95% CI: 0,086-0,182). Różnica między grupami była istotna statystycznie na korzyść paliwizumabu.

W przeglądzie Kua 2017 nie wykazano poważnych zdarzeń niepożądanych związanych z leczeniem paliwizumabem. Jedynie w jednym badaniu (Cohen 2017) odnotowano przerwanie leczenia z powodu poważnego zdarzenia niepożądanego u jednego z uczestników. Wyniki przeglądu Robinson 2016 dla dzieci poniżej 2 roku życia z mukowiscydozą sugerują, że ogólna częstość występowania zdarzeń niepożądanych była podobna w grupach paliwizumabu i placebo. Według ChPL leku Synagis, do najpoważniejszych działań niepożądanych paliwizumabu należą anafilaksja oraz ostre reakcje nadwrażliwości, a do częstych - gorączka, wysypka oraz reakcje w miejscu podania.

Odnalezione amerykańskie wytyczne kliniczne (AAP 2014-2022, NACI 2022) nie zalecają rutynowego podawania paliwizumabu dzieciom poniżej 2 r.ż. z mukowiscydozą a podawanie leku powinno być rozpatrywane indywidualnie. Podobnie zaleca się indywidualne rozważenie immunoprofilaktyki w przypadku pacjentów ze schorzeniami nerwowo-mięśniowymi (NACI 2022, the SMA Care group 2018, NPA 2018). W polskich wytycznych (Helwich 2022) wskazuje,

że należy rozważyć podawanie paliwizumabu dzieci z mukowiscydozą czy chorobami nerwowo-mięśniowymi (w tym SMA). Żadne z odnalezionych wytycznych nie odnosiły się do populacji dzieci z encefalopatiami, w tym z zespołem Dravet. Eksperti kliniczni poproszeni o opinię w przedmiotowej sprawie wskazali, że rozszerzenie programu lekowego o wnioskowane populacje jest zasadne.

Objęcie refundacją całej wnioskowanej populacji będzie skutkowało wzrostem wydatków płatnika publicznego.

Główne argumenty decyzji

1. Ograniczone dowody naukowe i rekomendacje kliniczne wskazują na efektywność profilaktyki zakażeń RSV w populacji dzieci z zaburzeniami funkcji dróg oddechowych i/lub zaburzeniami sekrecji tj. chorobach nerwowo-mięśniowych i mukowiscydozie przy akceptowalnym profilu bezpieczeństwa.
2. Brak jest danych wskazujących na zasadność stosowanie profilaktyki RSV u dzieci z encefalopatiami.

Uwagi do programu lekowego

- 1) Wymienianie populacji na początku opisu programu jest zbędne, w kryteriach kwalifikacji populacje są opisane po raz drugi. Rada proponuje następujący zapis (w ślad za ChPL leku Synagis): „Program lekowy jest przeznaczony dla dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV w celu zapobiegania, wymagającej hospitalizacji, ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych”.
- 2) W ślad za analizą przeprowadzoną przez AOTMiT w programie należy uściślić, że kryteria kwalifikacji dot. wieku pacjenta należy spełnić w momencie podania pierwszej dawki leku w każdym sezonie immunizacji.
- 3) Zapisy opisujące świadczeniobiorców zawierają informacje o sposobie dawkowania i powinny być przeniesione do kolumny nr 2 „dawkowanie paliwizumabu”.
- 4) Punkt pierwszy kryteriów kwalifikacji nie jest jasny. Powinien mieć jasno sformułowany zapis, że dotyczy wcześniaków urodzonych w wieku ciążowym 29 - 32 tygodni oraz wcześniaków urodzonych w wieku ciążowym ≤ 35 tygodni z niską masą urodzeniową poniżej 1500 g.
- 5) W zapisach kwalifikacji zamiast sformułowania „brak ukończenia [...]” należy użyć: „wiek poniżej [...]”.
- 6) W programie określono, że minimalna liczba dawek wynosi 3. Biorąc pod zapisy ChPL i dostępne dane kliniczne nie jest jasne pochodzenie tego zapisu.
- 7) W opisie programu warto uwzględnić specyficzny sposób podania leku (wstrzyknięcie domięśniowe w przednio-boczną część uda z unikaniem

podawania w mięsień pośladowy ze względu na ryzyko uszkodzenia n. kulszowego).

Tryb wydania opinii

Opinię wydano na podstawie art. 40 ustawy o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2023 r., poz. 2555 z poz. 826), w zw. z art. 31s ust. 6 pkt 5 ustawy z 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2024 r., poz. 146), z uwzględnieniem opracowania nr: OT.422.1.7.2024 „Paliwizumab we wskazaniach pozarejestacyjnych w ramach programu lekowego B.40”; data ukończenia: 21 lutego 2024 r.