

Opinia
Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych
nr 172/2011 z dnia [REDACTED]
w sprawie projektu programu zdrowotnego „Program zdrowotny
w zakresie rozszerzenia profilaktyki zakażeń wirusem RS wśród
noworodków z grup ryzyka w populacji noworodków w Mieście
[REDACTED]”

Po zapoznaniu się z opinią Rady Konsultacyjnej wyrażam negatywną opinię o projekcie programu zdrowotnego „Program zdrowotny w zakresie rozszerzenia profilaktyki zakażeń wirusem RS wśród noworodków z grup ryzyka w populacji noworodków w Mieście [REDACTED]”, z uwagi na niską efektywność kliniczną i kosztową zastosowanej interwencji oraz istnienie ogólnokrajowego programu Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ) dla grupy wysokiego ryzyka.

Podobny problem zdrowotny był już oceniany w AOTM. „Stosowanie i finansowanie paliwizumabu (Synagisu®) w profilaktyce zakażeń wirusem RS” pierwszy raz zostało poddane ocenie w 2007 roku na zlecenie Ministra Zdrowia, w związku z wnioskiem skierowanym do Prezesa NFZ o uruchomienie programu terapeutycznego. W dniu 22 listopada 2007 r. Rada Konsultacyjna wydała rekomendację, w której zaleciła niefinansowanie ze środków publicznych stosowania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS. Ponowna ocena omawianej technologii przeprowadzona została przez AOTM na zlecenie Ministra Zdrowia z dnia 22 kwietnia 2008 r. W dniu 16.10.2008 r. w sprawie finansowania paliwizumabu (Synagisu®) w profilaktyce zakażeń wirusem RS Rada Konsultacyjna rekomendowała niefinansowanie ze środków publicznych paliwizumabu (Synagisu®) w profilaktyce zakażeń wirusem RS. W związku z wejściem w życie ustawy o zmianie ustawy o świadczeniach zdrowotnych finansowanych ze środków publicznych oraz ustawy o cenach, Ministerstwo Zdrowia wystąpiło do Agencji z wnioskiem o przygotowanie rekomendacji dla świadczenia opieki zdrowotnej – profilaktyka zakażeń wirusem RS - w sprawie jego zakwalifikowania jako świadczenia gwarantowanego, wraz z określeniem poziomu finansowania. Prezes AOTM, za wskazaniem Rady Konsultacyjnej, w Rekomendacji nr 4/2009 Prezesa Agencji AOTM z dnia 23.11.2009 r. w sprawie zakwalifikowania „profilaktyki zakażeń wirusem RS przy wykorzystaniu produktu leczniczego paliwizumabu (Synagisu®)”, jako świadczenia gwarantowanego, rekomendował zakwalifikowanie świadczenia do realizacji w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, dla populacji niemowląt z przewlekłą chorobą płuc, które nie ukończyły 6. miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciąży nie przekraczał 28 tygodnia.

Syncyjalny wirus oddechowy (ang. *Respiratory Syncytial Virus* - RSV) odgrywa najistotniejszą rolę w etiologii wirusowych infekcji dolnych dróg oddechowych (zapalenia oskrzeli, oskrzelików i płuc) u dzieci poniżej pierwszego roku życia. Patogen ten jest szczególnie niebezpieczny u niemowląt z przewlekłymi chorobami układu oddechowego (dysplazją oskrzelowo-płucną, BPD), wadami serca, wcześniactwem w wywiadzie lub innymi ciężkimi chorobami układowymi czy niedoborami odporności. W takich przypadkach infekcja może wymagać hospitalizacji, a nawet postępowania w oddziale intensywnej terapii noworodkowej. Zakażenia mają charakter sezonowy i występują najczęściej w okresie od listopada do marca.

Na podstawie dodatkowych odczynów serologicznych można stwierdzić, że zakażeniu RSV ulega aż 70% dzieci do piątego roku życia i prawie 90% ludzi dorosłych; u 25% chorych mogą również występować zakażenia wirusowe mieszane, najczęściej paragrypą typu 1 i 3 i z grypą B, a także zakażeniami *Chlamydia trachomatis*. Reinfekcje RSV zdarzają się najczęściej pod koniec drugiego roku życia. Świadczy to o ogromnym znaczeniu zakażenia RSV w patologii pediatrycznej, również i w Polsce, np. etiologię wirusową z dominacją RSV wykryto u 49,4% dzieci poniżej drugiego roku życia, hospitalizowanych z powodu ostrego zakażenia dróg oddechowych w [REDAKTOWANE] w latach 1993-1994. Dzieci z zakażeniem RSV często wymagają hospitalizacji. Śmiertelność niemowląt z powodu zakażenia RSV wynosi 2-3%, ale u dzieci z grup ryzyka może być wielokrotnie większa.

Zabiegi leczniczo-pielęgnacyjne, takie jak: nawadnianie, inhalacje, stosowanie leków przeciw nadkwaśności żołądka, leczenie antagonistami leukotrienów – zazwyczaj jako terapia skojarzona, a także zapobieganie aspiracji treści pokarmowej, mają znaczenie zarówno w leczeniu ostrego zakażenia RSV, jak i w zapobieganiu powikłaniom ze strony układu oddechowego. Do celów leczenia etiopatogenetycznego zaliczono niszczenie farmakologiczne wirusa i zwalczanie nadmiernego odczynu zapalnego i kaskady cytokinowej (działanie immunomodulacyjne). W immunoprofilaktyce Polski Konsultant Krajowy zaleca stosowanie paliwizumabu (Synagis®), który jest monoklonalnym, mysim, humanizowanym przeciwciałem. Paliwizumab jest wskazany w zapobieganiu ciężkiej choroby dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV:

- urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej, będących w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV,
- poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu BPD w okresie poprzednich 6 miesięcy,
- poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.

Paliwizumab podaje się w dawce 15 mg/kg mc. domięśniowo co 30 dni w sezonie epidemicznym.

Odnaleziono następujące krajowe i zagraniczne rekomendacje kliniczne dotyczące stosowania paliwizumabu:

- Według zaleceń Konsultanta Krajowego w dziedzinie pediatrii oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie neonatologii profilaktyczne stosowanie przeciwciał monoklonalnych anty-RSV jest zalecane w pierwszym roku życia u niemowląt bez dysplazji oskrzelowo-płucnej (urodzonych: przed 28 tygodniem ciąży (Hbd) i w wieku do 12 miesięcy życia na początku sezonu zakażeń RSV; między 28. i 32. Hbd i w wieku do 6 miesięcy życia; między 33. i 35. Hbd i w wieku do 6 miesięcy życia, narażonych na środowiskowe czynniki ryzyka) oraz wszystkich dzieci do 12 miesięcy życia z dysplazją oskrzelowo-płucną, a w drugim roku życia u dzieci z BPD leczonych tlenem, kortykosteroidami, diuretykami lub lekami rozszerzającymi oskrzela, które nie ukończyły 24 miesięcy życia
- Według nowych zaleceń Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) z Wielkiej Brytanii (2009 r.), opartych na analizach farmakoekonomicznych, rekomenduje się stosowanie profilaktyki RSV u dzieci:
 - z przewlekłymi chorobami płuc oraz czynnikami ryzyka, takimi jak: urodzenie ≤ 30 Hbd, w wieku do 3 miesięcy na początku sezonu RSV lub ≤ 26 Hbd, w wieku do 6 miesięcy na początku sezonu RSV,
 - z przewlekłymi chorobami płuc, które posiadają rodzeństwo, urodzonych ≤ 35 Hbd, w wieku do 3 miesięcy na początku sezonu RSV lub ≤ 30 Hbd, w wieku do 6 miesięcy w okresie rozpoczęcia sezonu RSV lub ≤ 26 Hbd, w wieku do 9 miesięcy w okresie rozpoczęcia sezonu RSV
 - <6 miesięcy życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną niesiniczną wadą serca,
 - z ciężkim wrodzonym upośledzeniem odporności, do czasu przywrócenia im odporności.
- Wytyczne American Academy of Pediatrics (2009 r.), Infectious Diseases and Immunization Committee, Canadian Pediatric Society, Kanada (2009 r.) oraz Public Health Agency of Canada (PHAC), Kanada (2006 r.), także rekomendują profilaktykę paliwizumabem u dzieci z największym ryzykiem wystąpienia infekcji RSV.

- Według wytycznych Scottish Intercollegiate Guidelines Network (SIGN), Szkocja (2006 r.) i National Guideline Clearinghouse (NGC), Stany Zjednoczone (2006 r.), podanie paliwizumabu można rozważyć u wybranych chorych z grupy wysokiego ryzyka, nie jest jednak zalecany do rutynowej profilaktyki.

Odnaleziono także dwie rekomendacje dotyczące finansowania paliwizumabu ze środków publicznych: pozytywną z Francji (HAS, 2007 r.) i negatywną z Australii (PBAC, 2005 r.). Obecnie w Polsce ze środków NFZ finansowany jest program terapeutyczny pt. „Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną)”.

Dowody naukowe w postaci dwóch metaanaliz wskazują, że paliwizumab **istotnie zmniejsza liczbę hospitalizacji zagrożonych infekcją niemowląt, ale jego wpływ na samą śmiertelność jest nieistotny statystycznie**. Dane z obserwacyjnego badania „Ogólnopolski Program Zapobiegania RSV” wskazują na istotne statystycznie zmniejszenie odsetka chorych hospitalizowanych ogółem. Istotnie zmniejszył się również odsetek pacjentów stosujących kortykosteroidy, bronchodylatatory, natomiast wentylację mechaniczną i stałe dodatnie ciśnienie w drogach oddechowych (CPAP) stosowano tylko w okresie dwóch pierwszych dawek u pojedynczych pacjentów. Ponadto, odsetek pacjentów przyjmujących paliwizumab z co najmniej jednym epizodem zakażenia statystycznie zmniejszył się z 23% przy pierwszej dawce do 7,5% przy piątej dawce. Mimo formalnej zgodności wykonania z założeniami, analiza danych przedstawiona w raporcie końcowym z OPZRSV budzi pewne wątpliwości.

Paliwizumab jest lekiem bezpiecznym, o podobnym profilu bezpieczeństwa do placebo. Charakterystyka Produktu Leczniczego wskazuje, że podczas terapii paliwizumabem można się spodziewać dolegliwości ze strony układu pokarmowego oraz objawów ogólnych.

Terapia paliwizumabem jest bardzo kosztowna. Przedstawiona analiza ekonomiczna oparta na przeglądzie systematycznym, przygotowana dla warunków brytyjskich, wskazywała, że tylko w pewnych ściśle zdefiniowanych grupach pacjentów zastosowana terapia mieści się w granicach akceptowalnego progu kosztowej efektywności (dla WTP, ang. *Willingness to pay*, na poziomie 30 tys. funtów/QALY).

Dla dzieci bez przewlekłej choroby płuc lub wrodzonej wady serca, kosztowo-efektywna (dla WTP na poziomie 30 tys. funtów / QALY) grupa obejmowała dzieci poniżej 6 tygodnia życia na początku sezonu epidemicznego, które miały maksymalnie dwa czynniki ryzyka i były urodzone w 24 tygodniu ciąży lub wcześniej.

Dla dzieci z przewlekłą chorobą płuc (CLD - chronic lung disease) kosztowo-efektywna grupa uwzględniała dzieci w wieku poniżej 6 miesiąca życia na początku sezonu epidemicznego, które urodziły się w 28 tygodniu ciąży lub wcześniej. Dla dzieci z niesinicznymi wrodzonymi wadami serca (CHD- congenital heart disease) podgrupa kosztowo-efektywna obejmowała dzieci, które na początku sezonu epidemicznego miały mniej niż 6 miesięcy życia i urodziły się w 24 tygodniu ciąży lub wcześniej. Dla dzieci z sinicznymi CHD, grupa kosztowo-efektywna obejmowała dzieci, które w momencie rozpoczęcia sezonu epidemicznego miały mniej niż 6 tygodni życia i zostały urodzone poniżej 24 tygodnia ciąży.

Celem głównym programu „Program zdrowotny w zakresie rozszerzenia profilaktyki zakażeń wirusem RS wśród noworodków z grup ryzyka w populacji noworodków w Mieście [REDAKTOWANE]” jest zmniejszenie ryzyka zachorowania, a także ciężkich powikłań po infekcjach wirusem RS, u dzieci urodzonych z ciąży trwającej 30 tygodni lub krótszej bez BPD i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu epidemicznego oraz u dzieci urodzonych w 32. tygodniu ciąży lub wcześniej w wieku poniżej 12 miesięcy na początku sezonu epidemicznego wymagających leczenia z powodu BPD, które nie są objęte profilaktyką realizowaną w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego NFZ. Do celów szczegółowych zaliczono: zmniejszenie śmiertelności z powodu zakażeń wirusem RS oraz związanych z nimi powikłań wśród dzieci, wobec których zastosowano działanie profilaktyczne objęte programem, w porównaniu do grupy nieleczonej, zmniejszenie liczby hospitalizacji i ciężkich epizodów zakażenia wirusem RS w grupach objętych programem, zidentyfikowanie wszystkich dzieci urodzonych w Mieście [REDAKTOWANE] w okresie od: listopada 2010 do marca 2014 roku,

kwalfikujących się do profilaktycznego podania paliwizumabu w ramach programu, zgodnie z przyjętymi kryteriami włączenia, następnie podanie im maksymalnej możliwej liczby dawek leku w ramach jednego sezonu epidemicznego, zgodnie z dawkowaniem i zaleceniami towarzystw naukowych oraz miesięczna obserwacja po podaniu ostatniej dawki profilaktyki. W trakcie 3 lat trwania programu (od października 2011 do czerwca 2014 r.) szacowana populacja docelowa noworodków objętych profilaktyką wyniesie około 269 dzieci. O kwalifikacji pacjenta decydował będzie lekarz prowadzący na wniosek pacjenta (rodziców dziecka zgłaszanego do programu samorządowego) zgodnie z formularzem dołączonym do projektu programu. Każde dziecko kwalifikujące się do objęcia programem samorządowym otrzyma lek tylko w jednym sezonie epidemicznym. Jako kryteria wykluczenia przyjęto: objawy nadwrażliwości na paliwizumab lub jakkolwiek ze składników występujących w preparacie, nadwrażliwość na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne oraz brak zgody pacjenta (rodziny pacjenta) na kontynuację profilaktyki. Działania obejmują: objęcie dzieci opieką szpitalną w ramach umowy zawartej z wykonawcą, wykonanie pełnego badania lekarskiego (wywiad oraz badanie fizykalne) przed podaniem profilaktyki, podawanie profilaktyki zgodnie z określonym w projekcie schematem oraz objęcie pacjenta wizytą kontrolną miesiąc po zakończeniu podawania paliwizumabu.

Realizatorami programu mają być lekarze z ośrodków o drugim i trzecim stopniu referencyjności w Mieście [REDAKTOWANE]. Pośrednim miernikiem efektywności programu będzie liczba podanych dawek leku u dzieci zakwalifikowanych do programu. Monitorowanie prowadzonej profilaktyki oraz wyników leczenia odbywać się będzie na podstawie indywidualnych danych oraz analizy parametrów takich jak: śmiertelność, liczba hospitalizacji z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych o etiologii RSV, zidentyfikowanie wszystkich epizodów zakażeń dróg oddechowych, zidentyfikowanie wszystkich innych hospitalizacji, określenie częstości i rodzaju powikłań związanych z udokumentowanymi zakażeniami RSV. Wyniki monitorowania przekazywane będą płatnikowi programu raz w roku, po zakończeniu sezonu zakażeń RSV, w postaci „Karty obserwacji pacjenta z profilaktyką zakażeń wirusem RS przy pomocy paliwizumabu”, zgodnej ze wzorem wykorzystywanym przez NFZ. **Sumaryczny koszt realizacji programu w okresie od roku 2011 do 2014 został oszacowany na [REDAKTOWANE] PLN.**

Komentarz:

Program odnosi się do ważnego i dobrze zdefiniowanego w literaturze problemu zdrowotnego, ponadto realizuje priorytety Narodowego Programu Zdrowia na lata 2007-2015.

Wnioskowany projekt jest programem komplementarnym do programu NFZ „Profilaktyka wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną)”. Wskazania rejestracyjne do stosowania paliwizumabu są szersze niż kryteria włączenia do programu NFZ, dlatego też wnioskowany program, stosując inne kryteria włączenia (zgodne ze wskazaniami rejestracyjnymi), pozwala objąć większą część populacji, która może otrzymać paliwizumab.

Cel szczegółowy projektu programu: „**zmniejszenie śmiertelności z powodu zakażeń wirusem RS (...)**” nie może zostać osiągnięty, **ponieważ nie wykazano dotychczas w badaniach klinicznych takiego efektu podawania paliwizumabu.**

Projekt zawiera wszystkie części programu niezbędne do jego oceny. Autorzy powołują się na aktualne wytyczne praktyki klinicznej, aktualną literaturę medyczną, podają źródła bibliograficzne, a także dane epidemiologiczne.

W programie podano listę ośrodków, które będą realizowały program, nie są jednak określone kryteria ani tryb wyboru realizatorów.

Oszacowanie budżetu wydaje się prawidłowe. Uwzględniono cenę leku, dawkę leku uzależnioną od masy dziecka, przybieranie dziecka na masie w okresie 5 miesięcy, w ciągu których dziecko będzie objęte profilaktyką, koszty wizyt lekarskich (maksymalnie 7 wizyt), monitorowanie programu. Nie zostały jednak w budżecie programu uwzględnione wydatki na prowadzenie akcji informacyjnej

o programie, co w zestawieniu z brakiem informacji na temat informowania beneficjentów o programie, może świadczyć o tym, że takie działania nie zostały zaplanowane.

Analitycy AOTM oszacowali także koszt częstszych hospitalizacji u dzieci z populacji docelowej, które nie otrzymają paliwizumabu, tj. w przypadku braku realizacji programu. Wyniósł on ok. [REDAKCYJNA] PLN. Koszt hospitalizacji dzieci, pomimo podania profilaktyki, oszacowano na [REDAKCYJNA] PLN, zatem sumaryczny koszt podania paliwizumabu wraz z hospitalizacją wynosi [REDAKCYJNA] PLN.

Program adresowany jest do niewielkiego odsetka populacji. Dzieci przedwcześnie urodzone stanowią ok 1% wszystkich nowonarodzonych dzieci.