

Aan de Minister van Volksgezondheid, Welzijn  
en Sport  
Postbus 20350  
2500 EJ 'S GRAVENHAGE

Uw brief van  
6 april 2005

Uw kenmerk  
GMT/G 2575868

Datum  
28 september 2006

Ons kenmerk  
PAK/26055944

Behandeld door  
mevr. dr. P.K. Cheung

Doorkiesnummer  
(020) 797 88 10

Onderwerp  
Aanpassing nadere voorwaarden palivizumab (Synagis®)

Geachte heer Hoogervorst,

In de brief van 6 april 2005 heeft u het College voor zorgverzekeringen (CVZ) gevraagd te adviseren over de nadere voorwaarden voor de vergoeding van palivizumab (Synagis®). Bij dit advies dient het CVZ het eerdere CVZ-rapport over de kosteneffectiviteit van Synagis® (kosteneffectiviteitsanalyse van passieve immunisatie tegen het respiratoir syncytieel virus bij te vroeg geboren en d.d. 24 mei 2004) te betrekken. Daarnaast vraagt u ook om een toetsing van de kosteneffectiviteitsstudie die door de fabrikant is uitgevoerd.

Om hierover een advies te kunnen uitbrengen heeft het CVZ meer tijd voor de beoordeling nodig gehad dan beoogd in uw brief. Dit maakt dat het CVZ u van advies kan voorzien voor aanvang van het RSV-seizoen van 2006 in plaats van 2005. Deze planning is overigens besproken met betrokken ambtenaren van uw departement.

Palivizumab is bestemd voor de preventie van ernstige lagere luchtwegaandoeningen, veroorzaakt door respiratoir syncytieel virus (RSV), waarbij ziekenhuisopname vereist is, bij kinderen met een verhoogd risico op RSV-ziekte. Op dit moment is palivizumab opgenomen op bijlage 1B en bijlage 2 van de Regeling zorgverzekering. Het middel komt alleen voor vergoeding in aanmerking indien wordt voldaan aan de nadere voorwaarden. Dit betekent dat het vergoed wordt voor: a) kinderen die geboren zijn bij een zwangerschapsduur van 32 weken of minder en die bij het begin van het respiratoir syncytieel virus seizoen jonger waren dan 6 maanden; b) kinderen jonger dan 2 jaar en die in de voorafgaande 6 maanden een behandeling voor bronchopulmonale dysplasie nodig hadden; of c) kinderen jonger dan 2 jaar die een congenitale hartaandoening hebben die hemodynamisch significant is.

De Commissie Farmaceutisch Hulp (CFH) heeft de herbeoordeling van palivizumab afgerond in haar vergadering van 28 augustus jl. De uitkomsten en overwegingen van deze beoordeling treft u aan in de CFH-rapporten die als bijlagen zijn toegevoegd.

De fabrikant heeft een kosteneffectiviteitsstudie uitgevoerd ter substantiering van de claim dat passieve immunisatie met palivizumab ten opzichte van géén immunisatie bij hoog-risico kinderen kosteneffectief is. De CFH is van oordeel dat de aanname dat palivizumab van invloed is op de sterfte niet is onderbouwd en dat derhalve in de base case analyse niet van mortaliteitsreductie kan worden uitgegaan.

Voorts luidt het CFH-advies: Profylaxe van RSV-infecties met palivizumab is alleen zinvol bij kinderen met een hoog risico van ziekenhuisopname. Bij prematuur geboren kinderen in het eerste levensjaar kan het gebruik van palivizumab daarom worden beperkt tot kinderen met een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken die jonger zijn dan 6 maanden bij het begin van het RSV-seizoen. Kinderen met bronchopulmonale dysplasie kunnen in het eerste levensjaar met palivizumab worden behandeld. Als de aandoening ernstig is en zuurstoftherapie noodzakelijk, kan palivizumab ook in het tweede jaar worden gebruikt. Gedurende het eerste levensjaar kunnen ook kinderen met een hemodynamisch belangrijke links-rechtshunt bij wie een operatieve correctie noodzakelijk is, en kinderen met cyanotische hartgebreken en sterk toegenomen longdoorstroming met palivizumab worden behandeld. Bij deze kinderen, maar ook bij zuigelingen met ernstige longveneuze stuwings, kan de behandeling na het eerste levensjaar worden voortgezet. Het gebruik van palivizumab in het eerste levensjaar is ook zinvol bij kinderen met zeldzame aandoeningen als een ernstige immuundeficiëntie of een ernstige longpathologie ten gevolge van cystische fibrose. Een behandeling dient door of in overleg met een kinderarts te worden gestart.

Bij deze herbeoordeling van palivizumab is rekening gehouden met het standpunt van de Nederlandse Vereniging voor Kindergeneeskunde (NVK) met betrekking tot "Passieve immunisatie tegen RSV-ziekte". Het CFH-advies komt in hoofdlijnen overeen met dit standpunt van de NVK en is hiermee niet strijdig met de uitvoeringspraktijk van de kinderartsen. Voorts heeft de CFH zich niet uitgesproken over het vaccinatieschema en de optimale behandelduur van palivizumab. De commissie is van mening dat dit overgelaten kan worden aan de behandelende kinderarts. Volgens de registratietekst dient palivizumab maandelijks gedurende RSV-seizoen te worden toegediend. Het is niet vastgesteld dat het geven van meer dan 5 toedieningen per patiënt per seizoen meer bescherming biedt.

Ten opzichte van de huidige nadere voorwaarden houdt dit CFH-advies o.a. in een nadere uitwerking van het onderdeel over bronchopulmonale dysplasie. De nadere voorwaarde voor dit onderdeel kan nu specifiekere worden geformuleerd. Met betrekking tot het toepassen van palivizumab bij kinderen met congenitale hartafwijkingen die hemodynamisch significant zijn adviseert het CVZ u de formulering van de nadere voorwaarden ongewijzigd te laten. Aangezien deze uitwerking overeenkomt met het standpunt van de NVK, gaat het CVZ vanuit dat de beroepsgroep hier een goede invulling aan geeft.

Verder heeft de CFH geconcludeerd dat er een aantal zeldzame aandoeningen zijn, waarvoor palivizumab niet is geregistreerd, maar waarbij het toepassen van dit middel zinvol kan zijn. Het gaat hierbij om pasgeborenen met een ernstige immuundeficiëntie of een ernstige longpathologie ten gevolge van cystische fibrose. Het CVZ stelt voor om de aanspraak op palivizumab te verbreden met deze aandoeningen waarbij het CFH een positief oordeel heeft gegeven. Geconsulteerde veldpartijen zijn het eens met de voorgestelde indicatie-uitbreiding.

De totale kosten van palivizumab ten laste van de Ziekenfondswet bedroegen in 2005 7.1 miljoen euro. Dit middel wordt één keer per maand, in een dosering van 15 mg/kg gegeven gedurende het RSV-seizoen, tot een maximum van vijf injecties per seizoen. Met de uitbreiding van de bovengenoemde twee zeldzame indicaties worden de meerkosten geschat op circa 300.000 euro.

Bovenstaande overwegende adviseer ik u de nadere voorwaarden voor de aanspraak op palivizumab aan te passen en als volgt te formuleren:

## **20. Palivizumab**

Voorwaarde:

Uitsluitend voor een verzekerde die:

- a) geboren is bij een zwangerschapsduur van tweeëndertig weken of minder en bij het begin van het respiratoir syncytieel virus seizoen jonger was dan zes maanden, of
- b) jonger is dan één jaar en bronchopulmonale dysplasie heeft, of
- c) jonger is dan twee jaar en die voor de behandeling van bronchopulmonale dysplasie zuurstoftherapie nodig heeft, of
- d) jonger is dan twee jaar en die een congenitale hartaandoening heeft die hemodynamisch significant is, of
- e) jonger is dan één jaar en een ernstige immuundeficiëntie heeft, of
- f) jonger is dan één jaar en een ernstige longpathologie ten gevolge van cystische fibrose heeft.

Hoogachtend,

**College voor zorgverzekeringen**

*Voorzitter*

drs. J.S.J. Hillen

*Algemeen Directeur*

dr. P.C. Hermans

## Farmaco Economisch rapport palivizumab (Synagis®)

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp heeft een farmaco-economisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel palivizumab (Synagis®). Hierbij is zij tot de volgende conclusies gekomen.

<b>Vergelijkende behandeling</b>	In Nederland zijn geen andere geneesmiddelen geregistreerd voor passieve immunisatie tegen RSV bij hoog risico-kinderen ('ex-prematuren zonder bronchopulmonale dysplasie (BPD)', 'kinderen mét BPD' en 'kinderen met aangeboren hartafwijkingen (CHD)'). Er wordt vergeleken met géén immunisatie.
<b>Effecten</b>	De door de fabrikant geschatte gemiddelde incrementele levensjaren resp. QALY's bedragen voor 'ex-prematuren zonder BPD' en 'kinderen met BPD' samen 0,21 resp 0,27 en voor 'kinderen met CHD' respectievelijk 0,81 en 0,84 per kind (bij een disconteringsvoet van 1,5%).
<b>Kosten</b>	De door de fabrikant geschatte gemiddelde incrementele kosten (exclusief toekomstige productiviteitsverliezen van kinderen) bedragen voor 'ex-prematuren zonder BPD' en 'kinderen met BPD' samen €5351,- per kind en voor kinderen met CHD €5913 per kind (bij een disconteringsvoet van 4%).
<b>Doelmatigheid</b>	De door de fabrikant geschatte gemiddelde incrementele kosten (in 2005 €'s) bedragen voor 'ex-prematuren zonder BPD' en 'kinderen met BPD' samen €25.481 per gewonnen levensjaar en €19.819 per QALY; voor 'kinderen met CHD' is dit €7.300 per gewonnen levensjaar en €7.039 per QALY (disconteringsvoet 4% voor kosten en 1,5% voor effecten). Bij discontering van zowel kosten als effecten met 4% zijn de geschatte incrementele kosten voor 'ex-prematuren zonder BPD' en 'kinderen met BPD' samen €48.645 per gewonnen levensjaar en €35.673 per QALY; voor 'kinderen met CHD' is dit €13.751 per gewonnen levensjaar en € 12.854 per QALY.
<b>Eindconclusie</b>	De fabrikant heeft een kosteneffectiviteitsstudie uitgevoerd ter substantiering van de claim dat passieve immunisatie met palivizumab ten opzichte van géén immunisatie bij hoog risico-kinderen kosteneffectief is. De CFH is van oordeel dat de aanname dat palivizumab van invloed is op de sterfte niet is onderbouwd en dat derhalve in de base case analyse niet van mortaliteitsreductie kan worden uitgegaan. Aangezien deze aanname als uitgangspunt dient voor de verdere analyse, is de CFH niet overtuigd van de geclaimde doelmatigheid van palivizumab, uitgedrukt in kosten per gewonnen levensjaren en kosten per QALY. Tevens kan op basis van deze economische evaluatie geen antwoord worden gegeven op de vraag of er binnen de geïndiceerde populatie uit 1999 (namelijk 'ex-prematuren zonder bronchopulmonale dysplasie' en 'kinderen met bronchopulmonale dysplasie') bepaalde subpopulaties zijn aan te wijzen voor wie passieve immunisatie tegen RSV infectie al dan niet kosten-effectief is.

## 2. Inleiding

Palivizumab is geïndiceerd voor de preventie van ernstige lagere luchtwegaandoeningen waarvoor ziekenhuisopname nodig is, veroorzaakt door respiratoir syncytieel virus (RSV) bij kinderen die risico lopen op RSV-ziekte:

- kinderen die geboren zijn na een zwangerschapsduur van 35 weken of minder en die bij het begin van het RSV-seizoen jonger waren dan zes maanden (1999<sup>1</sup>);
- kinderen die jonger zijn dan twee jaar en die in voorafgaande zes maanden een behandeling voor bronchopulmonale dysplasie (BPD) nodig hadden (1999);
- kinderen die jonger zijn dan twee jaar en die een congenitale hartaandoening hebben die hemodynamisch significant is (2004).

In mei 2004 heeft CVZ het rapport "Kosteneffectiviteitsanalyse van passieve immunisatie tegen het respiratoir syncytieel virus (RSV) bij te vroeg geboren" uitgebracht aan de Minister van VWS. De fabrikant is van mening dat het hierin gegeven advies om de nadere voorwaarden aan de farmaceutische verstrekking van palivizumab verder te beperken onjuist is. De fabrikant heeft hierop zelf ook een kosteneffectiviteitsstudie uitgevoerd ter substantiëring van de claim dat passieve immunisatie bij hoog risico-kinderen met palivizumab kosteneffectief is. Met hoog-risico-kinderen worden hier de groepen 'ex-prematuren zonder BPD', 'kinderen met BPD' (de indicaties uit 1999) en de groep 'kinderen met CHD' (de nieuwe indicatie uit 2004) aangeduid.

## 3. Uitgangspunten beoordeling

### 3.a. Keuze vergelijkende behandeling

Niet-medicamenteuze profylaxe tijdens het RSV seizoen bestaat uit preventiemaatregelen en voorlichting aan ouders en opvoeders om besmetting van hoogrisicokinderen met het RSV te vermijden. In Nederland zijn geen andere geneesmiddelen geregistreerd voor passieve immunisatie tegen RSV. Er wordt vergeleken met géén immunisatie

### 3.b. Studiepopulatie

De studiepoulatie bestaat uit ex-prematuren zonder bronchopulmonale dysplasie (BPD), kinderen met BPD en kinderen met aangeboren hartafwijkingen (CHD) zoals ingesloten in klinische studies met palivizumab. Voor de groep ex-prematuren wordt geen verder onderscheid gemaakt naar zwangerschapsduur. De fabrikant geeft niet aan welke inclusie- en exclusiecriteria zijn gebruikt. Het is de vraag in hoeverre deze studiepoulatie overeenkomt met de Nederlandse populatie.

Het gegeven dat de fabrikant in deze economische evaluatie géén verdere subgroepen onderscheidt binnen de groepen 'ex-prematuren zonder BPD' en 'kinderen met BPD' impliceert dat deze economische evaluatie geen antwoord kan geven op de vraag of er binnen de geïndiceerde populatie (conform de indicatie uit 1999) bepaalde subpopulaties zijn aan te wijzen voor wie passieve immunisatie tegen RSV infectie al dan niet kosteneffectief is.

### 3.c. Studieperspectief

Volgens de richtlijnen<sup>2</sup> dienen farmaco-economische evaluaties vanuit een maatschappelijk perspectief uitgevoerd en gerapporteerd te worden, waarbij alle kosten en baten, ongeacht wie de kosten draagt of aan wie de baten toevallen, in de analyse meegenomen worden. De fabrikant geeft aan de analyse vanuit het maatschappelijk perspectief te hebben uitgevoerd. Echter, door de wijze van rapporteren door de fabrikant is de volledigheid van de in de diverse kostencategorieën meegenomen kostensoorten moeilijk te beoordelen (zie onder 4.c.). Volgens de fabrikant is er sprake van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg en

<sup>1</sup>jaar van registratie

conform de richtlijnen wordt een analyse met én zonder deze indirecte kosten buiten de gezondheidszorg (productiviteitskosten) uitgevoerd.

### **3.d. Analyse periode**

De analyseperiode van een studie moet zodanig zijn dat een geldige en betrouwbare uitspraak kan worden gedaan over de kosten en effecten van de te vergelijken behandelingen. In deze evaluatie worden de resultaten van de klinische studies (welke betrekking hebben over één RSV seizoen) geëxtrapoleerd naar een levenslange analyseperiode. Volgens de fabrikant is het uitvoeren van de analyse over een kortere periode, bijvoorbeeld over 5 jaar, niet mogelijk omdat doelmatigheid uitgedrukt wordt in kosten per gewonnen levensjaar en in kosten per 'quality adjusted life year' (QALY). Voor bespreking van deze effectparameters, zie onder 4.b.

Echter, ook de verhouding van de lengte van de periode waarover geëxtrapoleerd wordt tot de periode waarover direct vergelijkende gegevens zijn verzameld is relevant. In het geval van passieve immunisatie met palivizumab is de CFH van oordeel dat een kortere analyseperiode, waarbij kosten- en hospitalisatiegegevens over meerdere seizoenen verzameld worden, een robuust beeld zou kunnen geven van de doelmatigheid van passieve immunisatie.

### **3.e Modelling**

De structuur van het besliskundig model wordt gegeven in figuur 1. Er is gekozen voor een deterministische analyse. Modelling wordt hier met name gebruikt om de effecten en kosten gedurende een langere tijdshorizon dan die van klinische onderzoeken te analyseren. De fabrikant geeft geen beschrijving van de validiteit van dit model (zowel 'face validity' als interne- en externe validiteit).

## **4. Methoden**

### **4.a. Analyse techniek**

Er is zowel een kosten-effectiviteits analyse (KEA) als een kostenutiliteitsanalyse (KUA) uitgevoerd. Volgens de richtlijnen is een KUA aangewezen indien de verbetering in kwaliteit van leven een belangrijk effect van het te beoordelen geneesmiddel is.

De fabrikant is, vooruitlopend op de ingangsdatum van de geactualiseerde richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek, uitgegaan van een disconteringsvoet van 4% voor kosten met 1,5% voor effecten. De base case analyse is tevens gerapporteerd met een disconteringsvoet van 4% voor zowel kosten als effecten.

### **4.b. Effectparameters**

De gebruikte effectparameters zijn gewonnen levensjaren en gewonnen QALY's. Om het aantal QALY's te berekenen moeten waarderingen voor de gezondheidstoestanden van de patiënten worden bepaald; de waarderingen en de overlevingsgegevens moeten apart worden gerapporteerd en de combinatie van deze twee elementen tot QALY's dient inzichtelijk te worden gemaakt.

In het hierboven (zie onder 2.) genoemde CVZ rapport wordt doelmatigheid van passieve immunisatie uitgedrukt in kosten per voorkomen hospitalisatie. De fabrikant geeft in zijn commentaar<sup>3</sup> op dit rapport aan dat dit geen relevante maat is voor besluitvorming, in tegenstelling tot 'kosten per gewonnen levensjaar' als uitkomstmaat. Hoewel ook de CFH van oordeel is dat een generieke uitkomstmaat relevanter is voor besluitvorming, is bij deze analyse aan een belangrijk uitgangspunt niet voldaan: het is niet aangetoond dat palivizumab de mortaliteit reduceert (Zie 4.d. voor beschrijving van de in het model gebruikte inputgegevens). Dit gegeven belemmert de relevantie van de uitgevoerde KEA en KUA voor besluitvorming.

#### 4.c. Kosten

In de analyse worden de kosten geschat (uitgedrukt in euro's, prijsjaar 2005) van:

- a) passieve immunisatie met palivizumab,
- b) hospitalisatie voor RSV;
- c) niet-medische kosten (o.a. reis- en -tijdkosten),
- d) lange termijn complicaties van RSV (behandeling van asthma), en
- e) indirecte kosten buiten de gezondheidszorg (productiviteitsverliezen).

Omdat de klinische studies geen verschillen lieten zien in ongewenste effecten tussen wel en geen met palivizumab behandelde groepen worden kosten ter behandeling van ongewenste effecten niet meegenomen in de analyse. Ook wordt aangenomen dat de verdere behandeling en het aantal controles tussen beide groepen niet verschillend is.

De schattingen zijn gebaseerd op secundaire bronnen; volumina en eenheidskosten worden in deze analyse niet gereproduceerd. Ook een heldere indeling volgens de vier kostencategorieën (direct/indirect, binnen/buiten de gezondheidszorg, conform de richtlijnen) ontbreekt in deze door de fabrikant verstrekte rapportage. Dit bemoeilijkt de beoordeling van de volledigheid van de in de diverse kostencategorieën meegenomen kostensoorten.

Alleen voor de hospitalisatiekosten wordt onderscheid gemaakt tussen de onder 3.b. genoemde subpopulaties. Voor medicatiekosten wordt één schatting gegeven voor de groepen 'ex-prematuren zonder BPD' en 'kinderen met BPD' samen en één schatting voor 'kinderen met CHD'. Voor de overige kostenschattingen wordt aangenomen dat deze gelden voor de totale studiepopulatie.

##### *Ad a. schatting van kosten van passieve immunisatie met palivizumab:*

- Aangenomen wordt dat voor elke toediening, behalve de eerste, een separaat bezoek aan de huisarts nodig is.
- Er wordt gerekend met het gemiddeld aantal doseringen en de proportie kinderen die ampullen gebruikte van respectievelijk 50 mg (à €590,-) en 100 mg (à €986,-) zoals gezien in de IMPACT studie en in Feltes et al. Waarom voor deze benadering is gekozen is niet duidelijk, de fabrikant gaat niet in op mogelijke invloed van de artificiële studieomgeving op het ampul gebruik. Aangenomen mag worden dat de fabrikant ook beschikt over de noodzakelijke gegevens op basis van het lichaamsgewicht van de in de studies ingesloten patiënten, de daaruitvolgende benodigde dosering om vervolgens het optimale gebruik van de ampullen te kunnen berekenen (scenario's met en zonder spillage). De impact van diverse aannames met betrekking tot medicatiegebruik wordt in gevoeligheidsanalyses onderzocht.

##### *Ad b. schatting van kosten van hospitalisatie voor RSV:*

De schattingen van kosten van hospitalisatie voor RSV voor respectievelijk de 'ex-prematuren zonder BPD' (€3070; na inflatie-correctie €3423) en 'kinderen met BPD' (€5785; na inflatie-correctie €6450) zijn gebaseerd op Rietveld et al.<sup>4</sup>. Echter, de in de analyse gebruikte schatting voor 'ex-prematuren zonder BPD' heeft betrekking op de gehele studiepopulatie zonder BPD (met slechts zo'n 17% ex-prematuren) uit Rietveld et al.; voor de ex-prematuren worden door Rietveld substantieel hogere bedragen genoemd.

Voor een schatting van de kosten van hospitalisatie voor RSV voor de 'kinderen met CHD' is wegens gebrek aan gegevens door de fabrikant aangenomen dat deze kosten hetzelfde zijn als voor de BPD groep.

##### *c) schatting van de niet-medische kosten:*

Voor een schatting van de niet-medische kosten zoals reis- en tijdkosten, maakt de fabrikant gebruik van de studie van Miedema et al.<sup>5</sup>, waarin ouders van 73 voor RSV in het ziekenhuis opgenomen kinderen werd gevraagd naar reis- en tijdkosten en zorggebruik in de periode van 2 weken vóór, gedurende en 2 weken na de ziekenhuisopname. Exclusief het zorggebruik in het ziekenhuis, kwamen deze kosten neer op €295 (met inflatiecorrectie €306 per jaar). Van de tijdkosten werd alleen het arbeidsverzuim gewaardeerd (gebaseerd op het gemiddeld salaris van de ouders). Tijd voor hulp in de huishouding en kinderopvang voor andere kinderen in het gezin is in deze studie wel gemeten, maar niet gewaardeerd.

NB. Deze tijdskosten vallen eigenlijk onder de kostencategorie “indirecte kosten buiten de gezondheidszorg”. De fabrikant voert weliswaar een analyse uit met en zonder de onder e) genoemde kosten, maar dit is niet zoals in de richtlijnen wordt aangegeven.

*Ad d. schatting van kosten van lange termijn complicaties van RSV:*

De kosten van piepen ('wheezing') en astma in het latere leven van een eerder voor RSV opgenomen kind worden geschat uitgaande van een risicoreductie voor piepen en astma door passieve immunisatie met palivizumab (zie onder 4.d.) en van geschatte kosten van astma (€233 per jaar; met inflatiecorrectie €260 per jaar) op basis van de studie van Hoogendoorn et al.<sup>6</sup>

*Ad e. schatting van indirecte kosten buiten de gezondheidszorg (productiviteitsverliezen)*

De productiviteitsverliezen van ouders van kinderen in de periode onmiddellijk voor en na een ziekenhuisopname zijn geschat in de onder c) genoemde studie van Miedema et al. Voor een schatting van kosten op de lange termijn betreft de fabrikant daarnaast ook de productiviteitsverliezen van de kinderen op latere leeftijd erbij. De reden voor deze productiviteitsverliezen ligt volgens de fabrikant niet in lange termijn complicaties maar wordt gerelateerd aan mortaliteit. Echter, de fabrikant houdt geen rekening met de investeringen (opleiding e.d.) die normaliter aan productiviteit vooraf gaan. Het meenemen van toekomstige productiviteitsverliezen van kinderen is volgens de CFH dan ook niet acceptabel.

#### **4.d. Methode modellering**

*- Modelstructuur*

De fabrikant maakt gebruik van beslistkundige technieken voor de schatting van de kosten-effectiviteit van palivizumab bij ex-prematuuren zonder BPD, kinderen met BPD en kinderen met aangeboren hartafwijkingen (CHD). Figuur 1 geeft de beslisboom weer van de fabrikant, uitgewerkt voor de behandel-arm van de groep 'ex-prematuuren zonder BPD', de structuur van de overige armen is hieraan gelijk.

De uitgevoerde analyses komen niet geheel overeen met figuur 1: in de analyse blijkt uitgegaan te worden van RSV hospitalisatie inclusief eventuele opname op intensive care unit (ICU) en wordt geen onderscheid gemaakt tussen ex-prematuuren (zwangerschapsduur < 32 weken en tussen 32-35 weken).

*- Inputgegevens met betrekking tot achtergrondrisico (hospitalisatierisico):*

Als bron voor de in de base case gebruikte hospitalisatierisico's wordt voor de 'ex-prematuuren zonder BPD' verwezen naar de IMPACT studie<sup>7</sup> en voor de CHD indicatie naar Feltes et al.<sup>8</sup>. Deze studies zijn reeds besproken in het Farmacotherapeutisch rapport uit 2004<sup>9</sup>.

a) IMPACT studie: de hierin beschreven hospitalisatie-risico's in de placebo-arm zijn voor prematuren 8,1% en voor kinderen met BPD 12,8%. Voor de scenario-analyses heeft de fabrikant heeft een herberekening van de hospitalisatierisico's uitgevoerd, gebaseerd op publicaties uit de negentiger jaren:

Groothuis et al. 1993<sup>10</sup> rapporteerde een hospitalisatierisico voor RSV-patiënten van 20% en in de PREVENT studie uit 1997<sup>11</sup> werd een totaal RSV hospitalisatierisico van 13,5% in de placebo-arm vastgesteld. Dit zijn oudere studies, waarbij hogere RSV-incidenties worden weergegeven. In recentere studies, waaronder die van Clark et al.<sup>12</sup> en Rietveld et al. worden andere hospitalisatie-frequenties weergegeven (Clark et al.: prematuren 6,2%, chronische longziekten 15,3%; Rietveld et al.: prematuren 8,1% en BPD 17,4%).

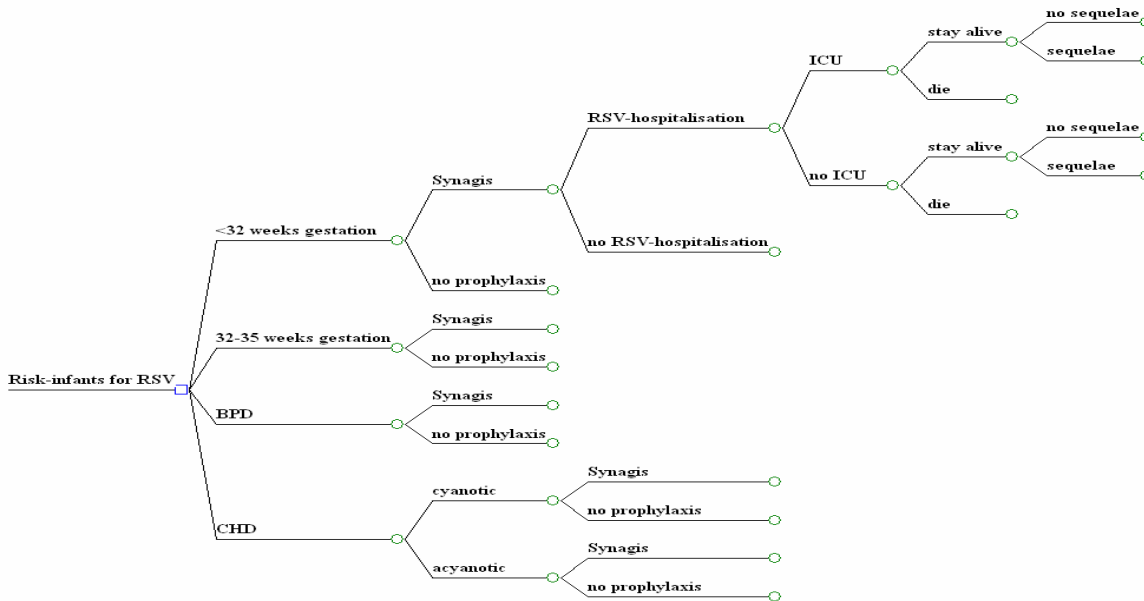
De CFH is van oordeel dat voor een correcte analyse uitgegaan dient te worden van de beschikbare recente Nederlandse cijfers.

b) Feltes et al. rapporteerde in 2003 een hospitalisatierisico van 9,7% (placebo-arm) en 5,3% (behandel-arm). In de scenario-analyse word ook het hospitalisatierisico bij RSV infectie bij kinderen met CHD opgevaardeerd met de Cardiac studie uit 1998<sup>13</sup>. Ook hier dient men van de meest recente gegevens uit te gaan.

Kortom, de CFH is van oordeel dat de fabrikant in de genoemde scenario-analyses uitgaat van hogere hospitalisatierisico's dan op grond van recente gegevens gerechtvaardigd is.



Figuur 1: model zoals weergegeven door de fabrikant.



- Inputgegevens met betrekking tot effectiviteit:

a) Risicoreductie voor RSV hospitalisatie:

In de base case analyse wordt voor de 'ex-prematuuren zonder BPD' en de 'kinderen met BPD' uitgegaan van de risicoreductie (4,8%) zoals gezien voor de totale IMPACT studiepopulatie, voor de 'kinderen met CHD' wordt uitgegaan van een risicoreductie van 5,3%, gebaseerd op Feltes et al.

b) Mortaliteitsreductie

Op grond van de hierboven genoemde IMPACT studie voor de 'ex-prematuuren zonder BPD' en 'kinderen met BPD' en Feltes et al. voor de 'kinderen met CHD', concludeerde de CFH in 2004 dat de behandeling met palivizumab geen invloed heeft op de sterfte. De mortaliteitscijfers uit de IMPACT studie zijn 0,4% voor de palivizumab-arm en 1% voor de placebo-arm (NB een factor 10 lager dan de door de fabrikant genoemde resultaten in het vergoedingsdossier, tabel 1).

De fabrikant gebruikt als bron voor de mortaliteitsreductie een observationele studie bij ex-prematuuren (zwangerschapsduur 32-35 weken) die opgenomen waren geweest in verband met een mogelijke dan wel bewezen RSV-infectie (Sampaliet et al.<sup>14</sup>). Hierin werd een zeer hoog totaal mortaliteitscijfer beschreven van 8.1%, vergeleken met de controle groep van prematuren zonder RSV-infectie (1,6%). Bij deze studie zijn methodologisch meerdere kanttekeningen te plaatsen. Voor de scenarioanalyse worden andere bronnen met lagere mortaliteitscijfers gebruikt. Niet genoemd wordt dat ook Rietveld et al<sup>15</sup> in een studie in Zuid-West Nederland onder 382 te vroeg geboren, opgenomen in verband met een RSV-infectie, geen mortaliteit heeft vastgesteld. De CFH is van oordeel dat de aanname dat palivizumab van invloed is op de sterfte niet is onderbouwd en derhalve in de base case analyse niet van mortaliteitsreductie kan worden uitgegaan.

Bij de berekening van het in de analyse gehanteerde mortaliteitsrisico wordt overigens aangenomen dat alle sterfte plaatsvindt gedurende opname, en dat palivizumab alleen indirect, via een reductie van het hospitalisatierisico, van invloed is op de sterfte.

### *c) Risicoreductie voor piepen en astma*

Hoewel recent meerdere publicaties zijn verschenen over het verband tussen een doorgemaakte RSV infectie en het ontwikkelen van respiratoire problemen op latere leeftijd, verwijst de fabrikant naar Simoes et al.<sup>16</sup> als bron voor risicoreductie (van 10% naar 3.7%) voor piepen en astma door passieve immunisatie met palivizumab. Echter, dit betreft slechts een abstract van een congrespresentatie. De CFH heeft zich eerder uitgesproken welke informatie in principe wel en niet bij een beoordeling wordt betrokken<sup>17</sup>: Als informatiebron is Simoes et al. ongeschikt. Overigens is niet duidelijk hoe de door Simoes et al. gerapporteerde risicoreductie is vertaald naar de in de analyse gebruikte cijfers.

#### *- Inputgegevens met betrekking tot utiliteiten:*

De voor de KUA gebruikte waarderingen van kwaliteit van leven zijn afkomstig uit de studie van Greenough et al.<sup>18</sup> Deze studie is een vervolg van een eerdere retrospectieve studie bij ex-prematuren (geboren na een zwangerschapsduur van 32 weken of minder, n=235) met een chronische longaandoening. Ouders van het oorspronkelijke cohort kinderen werden benaderd op het moment dat hun kind vijf jaar was. Het cohort van de vervolgstudie betrof 190 van de oorspronkelijk 235 kinderen. Hiervan waren 33 van de oorspronkelijk 45 kinderen die in de eerste twee jaar van hun leven opgenomen werden met bewezen RSV infectie (de RSV groep). Waarderingen van kwaliteit van leven werden verkregen met behulp van door ouders ingevulde vragenlijsten, twee versies van de Health Utilities Index (HUI 2 en HUI 3)<sup>19</sup>. Mediane HUI 2 waarden waren verschillen tussen de RSV groep (0,88; spreiding 0,16 tot 1,00) en de niet-RSV groep van (0,95; spreiding: 0,03 tot 1,00). Mediane HUI 3 waarden verschillen echter niet: voor de RSV groep 0,93 (spreiding -0,05 tot 1,00) en voor de niet-RSV groep 0,97 (spreiding -0,32 tot 1,00). De fabrikant gebruikt de resultaten van de HUI 2 vragenlijst in de base case analyse. Echter, deze waarden hebben betrekking op ex-prematuren van 5 jaar die tevens een chronische longaandoening hebben. Dit is een groep kinderen met meer morbiditeit dan 'ex-prematuren zonder BPD' of 'kinderen met BPD'. De fabrikant neemt verder aan dat deze waarden (een moment opname op t= 5 jaar) gelden voor een substantieel deel van de analyseperiode (tot 16 jaar). Vanaf 16 jaar rekent de fabrikant met een utiliteit van 1,0 voor alle groepen. De fabrikant geeft geen separate bron voor de waardering van de kwaliteit van leven bij de groep kinderen met CHD. Kortom, in de analyse wordt aangenomen dat een waardering van 0,88 en 0,95 valide zijn over een periode van 16 jaar voor hoog-risico kinderen (zowel 'ex-prematuren zonder BPD', 'kinderen met BPD' als 'kinderen met CHD') die in de eerste jaren van hun leven resectievelijk wel en niet opgenomen werden met een bewezen RSV infectie. Deze aanname is onvoldoende onderbouwd.

### **4.e. Gevoeligheidsanalyse**

In een gevoeligheidsanalyse worden die variabelen gevarieerd die enige mate van onzekerheid met zich meebrengen. Met behulp van de gevoeligheidsanalyse wordt de robuustheid van de resultaten vastgesteld. In geval van een modelstudie waaraan aannames ten grondslag liggen is per definitie sprake van onzekerheid en is het uitvoeren van een gevoeligheidsanalyse een vereiste. De onzekerheid rondom inputparameters wordt onderzocht middels univariate gevoeligheidsanalyses en scenario-analyses: De gevoeligheidsanalyses zijn uitgevoerd voor respectievelijk de groepen 'ex-prematuren zonder BPD' en 'kinderen met BPD' samen en de groep 'kinderen met CHD': gevoeligheidsanalyses voor de groepen 'ex-prematuren zonder BPD' en 'kinderen met BPD' afzonderlijk ontbreken.

#### *-Kosten van passieve immunisatie met palivizumab*

Zoals beschreven onder 4.c. worden diverse alternatieve berekeningen op grond van gemiddeld gewicht gebruikt als input voor een gevoeligheidsanalyse, tevens wordt een analyse uitgevoerd op basis van de aanname dat voor elke toediening één ampul van 100 mg nodig is.

#### *-Kosten van hospitalisatie voor RSV :*

Voor de groep 'ex-prematuren zonder BPD' en 'kinderen met BPD' samen (de indicaties uit 1999) worden de kosten van hospitalisatie gevarieerd tussen die van respectievelijk 'ex-prematuren zonder BPD' (€3423) en 'kinderen met BPD' (€6450).

Voor de groep 'kinderen met CHD' worden kosten van hospitalisatie gevarieerd tussen 80 en 120% van €6450.

**-Achtergrondrisico:**

Zoals beschreven onder 4.d. onderzoekt de fabrikant de invloed van andere hospitalisatie-risico's door enkele scenario-analyses waarbij uitgegaan wordt van hogere hospitalisatie-risico's dan op grond van recente gegevens gerechtvaardigd is. De resultaten hiervan (gunstigere ICERs) worden onder 5.d. niet verder gespecificeerd.

**-Risicoreductie voor RSV hospitalisatie:**

De mogelijke invloed van onzekerheid rondom de in de klinische studies gerapporteerde totale, en de voor de subgroepen specifieke, risicoreductie voor RSV hospitalisatie wordt niet nader onderzocht.

**-Mortaliteitsreductie:**

Zoals beschreven onder 4.d. is de CFH van oordeel dat, aangezien in de klinische studies (IMPACT en Feltes et al.) géén verschil in mortaliteit werd vastgesteld, in de base case analyse niet kan worden uitgegaan van een mortaliteitsreductie. De fabrikant onderzoekt weliswaar de impact van diverse mogelijke bronnen, maar de mogelijkheid dat er géén sprake is van enige mortaliteitsreductie is niet onderzocht.

**-Risicoreductie voor piepen en astma:**

Hoewel er resultaten staan vermeld voor een sensitiviteitsanalyse op deze parameter is niet vermeld met welke waarden deze univariate analyse is uitgevoerd.

**-Utiliteiten:**

Een univariate analyse wordt uitgevoerd met een waardering van 0,93 over een periode van 16 jaar voor 'ex-prematuuren zonder BPD', 'kinderen met BPD' als voor 'kinderen met CHD', ongeacht of deze kinderen in de eerste jaren van hun leven wel of niet zijn opgenomen met een bewezen RSV infectie.

De CFH is van oordeel dat de belangrijkste aannames zijn onderzocht met behulp van gevoeligheidsanalyses. Echter, voor enkele variabelen zijn niet alle mogelijk relevante waarden onderzocht (bijvoorbeeld mortaliteit). Daarnaast ontbreekt een weergave van afzonderlijke resultaten voor de groepen 'ex-prematuuren zonder BPD' en 'kinderen met BPD'.

## 5. Uitkomsten

Hieronder worden de uitkomsten, tenzij anders is vermeld, weergegeven zoals deze door de fabrikant in het farmaco-economische dossier zijn gerapporteerd.

### 5.a. Effecten

Zie tabel 1a en 1b voor de in de base case gerapporteerde effecten.

*Tabel 1a: effecten in levensjaren (LY's) en QALY's voor ex-prematuuren zonder BPD / kinderen met BPD, verdisconteerd met 1,5%*

	Palivizumab	Géén immunisatie	Vershil
levensjaren ('LYs lost')	0,18	0,39	0,21
QALY's	44,78	44,51	0,27

*Tabel 1b: effecten in levensjaren (LY's) en QALY's voor kinderen met CHD, verdisconteerd met 1,5%*

	Palivizumab	Géén immunisatie	Vershil
levensjaren ('LYs lost')	0,98	1,79	0,81
QALY's	43,11	42,28	0,84

### 5.b. Kosten

Zie tabel 2a en 2b voor de in de base case gerapporteerde kosten. De fabrikant onderscheidt respectievelijk directe en indirecte kosten. Dit is niet conform de richtlijnen, waarin gevraagd wordt om een analyse mét en zonder productiviteitskosten. Dit laatste (een analyse waarin

de toekomstige productiviteitsverliezen van kinderen niet zijn meegenomen) is hieronder weergegeven:

*Tabel 2a: kosten in 2005 €'s voor ex-prematuren zonder BPD / kinderen met BPD, verdisconteerd met 4%*

	Palivizumab	Géén immunisatie	Verschil
Exclusief productiviteitskosten	6.033,-	682,-	5.351,-
Inclusief productiviteitskosten	7.973,-	4.965,-	3.007,-

*Tabel 2b: kosten in 2005 €'s voor kinderen met CHD, verdisconteerd met 4%*

	Palivizumab	Géén immunisatie	Verschil
Exclusief productiviteitskosten	6.850,-	937,-	5.913,-
Inclusief productiviteitskosten	17.188,-	19.857,-	-2.670,-

### 5.c. Incrementele Kosten-Effectiviteitsratio (IKER)

Zie tabel 3a voor de resultaten van de base case analyses, zónder productiviteitskosten (dus exclusief toekomstige productiviteitsverliezen van kinderen). Tabel 3b laat zien dat het betrekken van productiviteitskosten in de analyses leidt tot substantieel gunstigere resultaten. Zoals besproken onder 4.c. is het meenemen van toekomstige productiviteitsverliezen van kinderen volgens de CFH niet acceptabel.

De fabrikant geeft de resultaten voor de groepen 'ex-prematuren zonder BPD' en 'kinderen met BPD', maar hierbij wordt voor deze groepen geen inzicht gegeven in de berekening van incrementele kosten en incrementele effecten.

*Tabel 3a: incrementele kosten (in 2005 €'s) per gewonnen levensjaar resp. per QALY (disconteringsvoet 4% voor kosten en 1,5% voor effecten), exclusief productiviteitskosten*

	Incr. Kosten	Incr. Effecten	ICER
ex-prematuren zonder BPD / kinderen met BPD	5.351,-	0,21 / 0,27	25.481 / 19.819
Ex-prematuren zonder BPD	5.354,-	0,23 / 0,29	22.932 / 18.563
Kinderen met BPD	5.254,-	0,18 / 0,22	28.931 / 23.461
Kinderen met CHD	5.913,-	0,81 / 0,84	7.300 / 7.039

*Tabel 3b: incrementele kosten (in 2005 €'s) per gewonnen levensjaar resp. per QALY (disconteringsvoet 4% voor kosten en 4% voor effecten), exclusief productiviteitskosten*

	Incr. Kosten	Incr. Effecten	ICER
ex-prematuren zonder BPD / kinderen met BPD	5.351,-	0,11 / 0,15	48.645 / 35.673
Kinderen met CHD	5.913,-	0,43 / 0,46	13.751 / 12.854

*Tabel 3c: incrementele kosten (in 2005 €'s) per gewonnen levensjaar resp. per QALY (disconteringsvoet 4% voor kosten en 1,5% voor effecten), inclusief productiviteitskosten*

	Incr. Kosten	Incr. Effecten	ICER
ex-prematuren zonder BPD / kinderen met BPD	3.007,-	0,21 / 0,27	13.991 / 11.336
Ex-prematuren zonder BPD	2.789,-	0,23 / 0,29	11.947 / 9.670
Kinderen met BPD	3.259,-	0,18 / 0,22	17.946 / 14.553
Kinderen met CHD	-2.670,-	0,81 / 0,84	dominant

### 5.d. Gevoeligheidsanalyse

De fabrikant claimt dat de uitgevoerde gevoeligheidsanalyses de robuustheid van de resultaten bevestigen. Echter, de resultaten blijken zeer gevoelig voor medicatiekosten (aannames m.b.t. ampul-verbruik). Ook zijn de resultaten gevoelig voor de directe kosten van hospitalisatie voor RSV. Andere parameters blijken, binnen de onderzochte waarden, de resultaten weinig te beïnvloeden. Zoals besproken onder 4.e. zijn voor enkele variabelen, met name voor de geclaimde mortaliteitsreductie, niet alle mogelijk relevante waarden onderzocht. Voor de groepen 'ex-prematuren zonder bronchopulmonale dysplasie' en 'kinderen met bronchopulmonale dysplasie' worden geen afzonderlijke resultaten van gevoeligheidsanalyses vermeld. De CFH is niet overtuigd van de robuustheid van de resultaten.

## 6. Overwegingen en conclusie

De fabrikant heeft een kosteneffectiviteitsstudie uitgevoerd ter substantiering van de claim dat passieve immunisatie met palivizumab ten opzichte van géén immunisatie bij hoog risico-kinderen kosteneffectief is. Met hoog-risico-kinderen worden hier de groepen 'ex-prematuren zonder bronchopulmonale dysplasie, kinderen met bronchopulmonale dysplasie (de indicaties uit 1999) en de groep 'kinderen met aangeboren hartafwijkingen' (de nieuwe indicatie uit 2004) aangeduid.

In deze evaluatie worden met behulp van een beslistkundig model de resultaten van de klinische studies (welke betrekking hebben op één RSV seizoen) geëxtrapoleerd naar een levenslange analyseperiode.

De gebruikte effectparameters zijn gewonnen levensjaren en gewonnen QALY's. Hoewel ook de CFH van oordeel is dat een generieke uitkomstmaat relevanter is voor besluitvorming, is bij deze analyse aan een belangrijk uitgangspunt niet voldaan: Het is niet aangetoond dat palivizumab de mortaliteit reduceert.

De uitgevoerde gevoeligheidsanalyses houden onvoldoende rekening met de onzekerheid rondom enkele parameters, welke zouden kunnen resulteren in hogere kosteneffectiviteitsratio's: Voor enkele variabelen, met name voor de geclaimde mortaliteitsreductie, zijn niet alle mogelijk relevante waarden onderzocht. De CFH is niet overtuigd van de robuustheid van de resultaten.

Op grond van het bovenstaande komt de CFH tot de conclusie dat de geclaimde doelmatigheid van immunisatie met palivizumab ten opzichte van géén immunisatie bij hoog-risico kinderen onvoldoende is onderbouwd. Op basis van deze economische evaluatie kan geen antwoord worden gegeven op de vraag of er binnen de geïndiceerde populatie uit 1999 (namelijk 'ex-prematuren zonder bronchopulmonale dysplasie' en 'kinderen met bronchopulmonale dysplasie') bepaalde subpopulaties zijn aan te wijzen voor wie passieve immunisatie tegen RSV infectie al dan niet kosten-effectief is.

## 7. Literatuur

<sup>1</sup> CVZ-rapport "kosteneffectiviteitsanalyse van passieve immunisatie tegen het respiratoir syncytieel virus (RSV) bij te vroeggeborenen, uitgebracht 27 mei 2004

<sup>2</sup> Richtlijnen voor farmaco-economisch onderzoek. Geactualiseerde versie. College voor zorgverzekeringen, maart 2006

<sup>3</sup> brief dd. 11 januari 2005 van Abott BV aan de Minister van VWS, 'aanspraak op het gebruik van palivizumab (Synagis®)'

<sup>4</sup> Rietveld E et al. Anticipated costs of hospitalization for respiratory syncytial virus infection in young children at risk. *Pediatr Infect Dis J* 2004;23(6):523-9

<sup>5</sup> Miedema CJ et al. Medical consumption and socioeconomic effects of infection with RSV in the Netherlands. *Pediatr Infect Dis J* 2001;20(2):160-3

<sup>6</sup> Hoogendoorn EJJ et al. Inventarisatie van het gebruik en de kosten van zorg voor astma en COPD in Nederland. RIVM rapport 260604001/2004. Rijksinstituut voor Volksgezondheid en Milieu (RIVM), Bilthoven

- 
- <sup>7</sup> The Impact-RSV Study Group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants. *Pediatrics* 1998;102:531-7
- <sup>8</sup> Feltes TM et al. 2003. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J Pediatr* 2003;143:532-40.
- <sup>9</sup> Farmacotherapeutisch rapport palivizumab (Synagis®), augustus 2004
- <sup>10</sup> Grootuis JR et al. Prophylactic administration of respiratory syncytial virus immune globulin to high-risk infants and young children. The Respiratory Syncytial Virus Immune Globulin Study Group. *N Eng J Med* 1993;329:1524-30
- <sup>11</sup> The PREVENT study group. Reduction of RSV hospitalisation among premature infants and infants with bronchopulmonary dysplasia using respiratory syncytial virus immune globulin prophylaxis. *Pediatrics* 1997;99:93-9
- <sup>12</sup> Clark S et al. Respiratory syncytial virus infection in high risk infants and the potential impact of prophylaxis in a United Kingdom cohort. *Arch Dis Child* 2000;83:313-6
- <sup>13</sup> Simoes EA et al. Respiratory syncytial virus immune globulin for prophylaxis against respiratory syncytial virus disease in infants and children with congenital heart disease. The CARDIAC Study Group. *J Pediatr* 1998;133(4):492-9
- <sup>14</sup> Sampalis JS. Morbidity and mortality after RSV-associated hospitalizations among premature Canadian infants. *J Pediatr* 2003;143(5 Suppl):S150-6
- <sup>15</sup> Rietveld E et al. Chapter 3.2 Passive immunisation against immunisation respiratory syncytial virus: a cost-effectiveness study. In: Rietveld E. *Respiratory Syncytial Virus Infections in Young Children. Risk Assessment and Prevention*. PhD Thesis, 2003 ISBN: 90-9017574-1
- <sup>16</sup> Simoes EAF et al. Palivizumab use decreases risk of recurrent wheezing in preterm children. *Eur Respir J* 2004;24:Suppl.48, 212s
- <sup>17</sup> Procedure aanvraag vergoeding geneesmiddelen. College voor zorgverzekeringen, december 2004.
- <sup>18</sup> Greenough A et al. Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child* 2004; 89:673-8
- <sup>19</sup> Furlong WJ et al. The Health Utilities Index (HUI) system for assessing health-related quality of life in clinical studies. *Ann Med*. 2001;33(5):375-84

## Farmacotherapeutisch rapport palivizumab (Synagis®)

### 1. Samenvatting

De Commissie Farmaceutische Hulp (CFH) heeft een farmacotherapeutisch rapport vastgesteld voor het geneesmiddel palivizumab (Synagis®). De CFH heeft palivizumab eerder in 1999 en 2004 beoordeeld. De aanleiding voor deze herbeoordeling is het verzoek van de Minister van VWS aan de CVZ te adviseren over de nadere voorwaarden van vergoeding van palivizumab<sup>1</sup>. Daarbij is gevraagd aandacht te besteden aan de conclusies van het in 2004 verschenen CVZ rapport over de kosteneffectiviteit van palivizumab<sup>2</sup> en door de fabrikant overlegde farmaco-economische gegevens. De CFH is tot de volgende conclusies gekomen.

Door de prophylaxe met palivizumab van te vroeg geboren kinderen ( $\leq 35$  weken) in hun eerste levensjaar nam ten opzichte van placebo het aantal ziekenhuisopnamen door infectie met het Respiratoir Syncytiale Virus (RSV) gemiddeld met 55% af. Bij de groepen met het hoogste risico, kinderen met bronchopulmonale dysplasie (BPD) en/of een ernstige aangeboren hartafwijking, was de risicoreductie geringer. Behalve bij een kleine groep kinderen met een ernstige aangeboren hartafwijking waarvoor een IC opname nodig was, had de behandeling met palivizumab geen invloed op de ernst van de ziekte en op de sterfte. Door het geringe aandeel van pasgeborenen met een zwangerschapsduur van 32-35 weken (16%) is met betrekking tot de eerste twee indicaties, prematuren en kinderen met BPD, het resultaat van het onderzoek niet generaliseerbaar naar de populatie. Palivizumab is niet systematisch onderzocht bij kinderen met een immuundeficiëntie of een neuromusculaire aandoening. De in Nederland gevonden hospitalisatierisico's van de verschillende groepen kinderen zijn hoger dan in Scandinavië maar lager dan de waarden die zijn gevonden in de registratiestudies en in verschillende Noord-Amerikaanse onderzoeken. In Nederland en andere West-Europese landen is de mortaliteit van RSV-infecties zeer laag. De bijwerkingen van palivizumab zijn in het algemeen licht van aard. De meest frequente bijwerkingen (< 3%) zijn koorts, een reactie op de plaats van de injectie en nervositeit.

#### ***Eindconclusie therapeutische waarde***

In Nederland ligt het hospitalisatierisico voor RSV-infectie voor prematuur geboren kinderen in hun eerste levensjaar tussen de vijf en acht procent en is de mortaliteit zeer laag. Voor prematuur geboren kinderen heeft palivizumab als preventie van ernstige complicaties van RSV-infecties die leiden tot ziekenhuisopname daarom een beperkte therapeutische waarde. Het gebruik bij deze groep kan worden beperkt tot zuigelingen met een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken die jonger zijn dan zes maanden.

Het hospitalisatierisico voor kinderen met BPD is twee tot drie keer zo hoog als dat van prematuren. Het is zinvol deze kinderen in hun eerste levensjaar met palivizumab te behandelen. Als er sprake is van ernstige BPD en zuurstoftherapie kan palivizumab ook in het tweede jaar worden gebruikt. Het hospitalisatierisico van kinderen met een ernstige aangeboren hartafwijking is ongeveer twee keer zo hoog als dat van prematuren. Kinderen met een hemodynamisch belangrijke links-rechtsshunt bij wie een operatieve correctie noodzakelijk is, en kinderen met cyanotische hartgebreken en sterk toegenomen longdoorstroming kunnen in hun eerste levensjaar met palivizumab worden behandeld. Bij deze kinderen, maar ook bij zuigelingen met ernstige longveneuze stuwings, kan de behandeling na het eerste levensjaar worden voortgezet. Voor alle hierboven genoemde groepen is een therapeutische meerwaarde aanwezig. Het gebruik van palivizumab in het eerste levensjaar is daarnaast ook zinvol bij kinderen met zeldzame aandoeningen als een ernstige immuundeficiëntie of een ernstige longpathologie tengevolge van cystische fibrose.

## 2. Inleiding

<b>Geneesmiddel</b>	Palivizumab (Synagis®) is een gehumaniseerd monoklonaal antilichaam (IgG <sub>1κ</sub> ) gericht tegen een epitoom in de A antigene kant van het fusie-eiwit van het RSV. Het bestaat uit humane (95%) en murine (5%) antilichaamdelen.
<b>Samenstelling</b>	Palivizumab, poeder (50 of 100 mg) en oplosmiddel (water voor injectie, 1 ml).
<b>Geregistreerde indicatie</b>	Preventie van ernstige lagere luchtwegaandoeningen waarvoor ziekenhuisopname nodig is, veroorzaakt door RSV bij kinderen die risico lopen op RSV-ziekte: <ul style="list-style-type: none"><li>- kinderen die geboren zijn na een zwangerschapsduur van 35 weken of minder en die bij het begin van het RSV-seizoen jonger waren dan zes maanden (1999*);</li><li>- kinderen die jonger zijn dan twee jaar en die in voorafgaande zes maanden een behandeling voor bronchopulmonale dysplasie nodig hadden (1999*);</li><li>- kinderen die jonger zijn dan twee jaar en die een congenitale hartaandoening hebben die hemodynamisch significant is (2004*).</li></ul> <p>* jaar van registratie</p>
<b>Dosering</b>	15 mg/kg, IM, één keer per maand gedurende het RSV-seizoen (nov-mrt) tot een maximum van vijf injecties per seizoen.
<b>Werkingsmechanisme</b>	Door binding aan het viruseiwit heeft palivizumab een sterk neutraliserende en fusieremmende activiteit tegen de RSV subtype A en B stammen. Remming van RSV-replicatie in nasaal en tracheaal slijm is aangetoond.
<b>Door de fabrikant aangegeven plaats binnen de therapie.</b>	Gebruik volgens de geregistreerde indicaties (in het kader van het GVS is voor gebruik bij prematuren zonder BPD of een ernstige aangeboren hartafwijking de vergoeding beperkt tot kinderen die geboren zijn na een zwangerschapsduur van 32 weken of minder en jonger zijn dan zes maanden).

Voor uitgebreide informatie omtrent het geneesmiddel wordt verwezen naar de preparaattekst zoals deze zal worden gepubliceerd in het eerstvolgende Farmacotherapeutisch Kompas.

## 3. Uitgangspunten beoordeling

### 3.a. Toepassingsgebied

RSV is wereldwijd de belangrijkste oorzaak van lagere luchtweginfecties bij kinderen, ouderen en patiënten met een gecompromitteerd immuunsysteem. In de gematigde klimaatzones treden RSV infecties vooral in de herfst en winter op; in tropische gebieden in het natte seizoen. Algemene risicofactoren zijn onder meer een lage socio-economische status, ondervoeding, slechte woonomstandigheden (crowded living conditions), passief



roken en blootstelling aan luchtvervuiling, een familiehistorie van astma en atopie, en infectie met subgroep A RSV (Simoes 1999<sup>3</sup>; Smyth & Openshaw 2006<sup>4</sup>).

Bij pasgeborenen (tot 3 maanden) en door de aanwezigheid van specifieke risicofactoren als te vroeg geboren zijn, een laag geboortegewicht, BPD of chronische longziekte (chronic lung disease [CLD]), een aangeboren hartafwijking, cystische fibrose of bepaalde immunodeficiënties is het risico op een ziekenhuisopname door RSV-infectie of bronchiolitis verhoogd. In westerse landen is de door bronchiolitis veroorzaakte mortaliteit echter laag<sup>2,4</sup>. Tegenwoordig bedraagt deze ongeveer twee per 100.000 kinderen<sup>2,4</sup>.

De immuniteit na een doorgemaakte RSV infectie is kort. Herinfectie in het volgende seizoen is niet ongebruikelijk. Voor de behandeling van bronchiolitis zijn er geen specifieke geneesmiddelen. De behandeling is symptomatisch en afhankelijk van de meespelende risicofactoren: bij opname in het ziekenhuis krijgen kinderen indien nodig zuurstof en sondevoeding, bronchusverwijders (via inhalatie, vooral ipratropium), corticosteroiden (iv of als inhalatie) en antimicrobiële middelen<sup>4</sup>. Ribavirine (als aërosol) is het enige middel dat is geregistreerd voor de continue behandeling van RSV-infecties bij pasgeborenen en zuigelingen met pre-ëxistente cardiovasculaire en pulmonale aandoeningen of immunodeficiënties. In de praktijk is ribavirine echter nauwelijks werkzaam gebleken<sup>3,4</sup> (Rothbarth et al. 2000<sup>5</sup>).

Door de soms ernstige gevolgen van een infectie bij kinderen uit hoogrisicogroepen, het niet beschikbaar zijn van vaccins en de hoge kosten van de behandeling met palivizumab is steeds meer aandacht besteed aan maatregelen ter voorkoming van infecties tijdens het RSV-seizoen (oktober/november - maart)(Meisner et al. 2003<sup>6</sup>,2004<sup>7</sup>; Moll & De Groot 2000<sup>8</sup>)<sup>3</sup>. Parallel aan de niet-medicamenteuze profylaxe kunnen kinderen uit hoogrisicogroepen met palivizumab worden behandeld<sup>3-8</sup> (AAP 2003<sup>9</sup>). Onder andere in de VS wordt voor profylaxe van RSV ook immunoglobuline (RSV-IGIV) gebruikt. Door de beperkte indicatiestelling en de bewerkelijkheid van de behandeling wordt RSV-IGIV echter veel minder vaak gebruikt dan palivizumab<sup>6,9</sup>.

### ***3.b. Keuze vergelijkende behandeling***

In Nederland wordt voor de profylaxe van RSV alleen gebruik gemaakt van palivizumab.

Onderzoek waarbij het effect van palivizumab is vergeleken met preventie op basis van niet medicamenteuze maatregelen is niet beschikbaar. Wel zijn inmiddels de resultaten van een aantal onderzoeken naar de hospitalisatierisico's en sterfte van de verschillende groepen gepubliceerd.

### ***3.c. Methodiek van beoordeling***

De therapeutische waarde van palivizumab is beoordeeld op de criteria werkzaamheid, effectiviteit, bijwerkingen, kwaliteit van leven, ervaring, toepasbaarheid en gebruiksgemak. Bij de beoordeling is gebruik gemaakt van direct vergelijkende onderzoeken die zijn gepubliceerd in peer-reviewed tijdschriften en/of zijn opgenomen in het EPAR. Ten behoeve van de beoordeling is ook de literatuur onderzocht (Medline via PUB-Med; Cochrane Library; zoektermen: RSV, respiratory syncytial virus, palivizumab, bronchiolitis). Het onderzoek leverde een aantal referenties op<sup>4,18,20,23-25</sup>.

## **4. Overwegingen**

#### **4.a. Werkzaamheid/effectiviteit**

De hieronder vermelde onderzoeksresultaten hebben betrekking op het gebruik gedurende één seizoen. Voor alle indicaties geldt dat over het gebruik van palivizumab gedurende twee of meer opeenvolgende seizoenen zeer weinig gegevens bekend zijn<sup>4</sup> (1B tekst<sup>10</sup>). De humaan anti-humaan antilichaam (HAHA) respons is klinisch niet relevant: bij een vervolgonderzoek van de IMPACT studie met 88 kinderen (palivizumab: n=56; placebo n=32) die voor een tweede RSV-seizoen werden behandeld, werden geen verschillen in immunogeniciteit gevonden<sup>4,10</sup>. Uit een voornamelijk in Europa uitgevoerd open-label onderzoek waarin 63 kinderen voor een opeenvolgend seizoen met palivizumab werden behandeld kwam hetzelfde resultaat naar voren (Lacaze-Masmonteil et al. 2003<sup>11</sup>). Tot op heden is geen virusresistentie tegen palivizumab waargenomen<sup>4,10</sup>.

##### **4.a.1. Profylaxe van RSV infecties bij te vroeg geboren kinderen (zwangerschapsduur $\leq$ 35 weken) jonger dan zes maanden en kinderen jonger dan twee jaar die in de voorafgaande 6 maanden voor BPD zijn behandeld**

Voor deze indicaties is de werkzaamheid van palivizumab onderzocht in een groot, gerandomiseerd, multicenter, dubbelblind en placebogecontroleerd fase III onderzoek waar 1.502 kinderen met een hoogrisico (palivizumab: n=1.002; placebo: n=500) aan deelnamen. De werkzaamheid van palivizumab, toegediend als 5 maandelijks doses van 15 mg/kg (IM) gedurende het RSV seizoen, werd primair uitgedrukt als de afname van het percentage door RSV-infectie veroorzaakte ziekenhuisopnamen. Secundaire eindpunten waren het aantal in het ziekenhuis doorgebrachte dagen, de noodzaak van IC opname, zuurstoftoediening, of beademing, het optreden van matige of ernstige luchtweginfecties (LRI-score > 3) en otitis media (IMPACT-RSV Study Group 1998<sup>12</sup>).

Negenennegentig procent van het aantal deelnemers doorliep het onderzoek volledig waarbij 93% volgens protocol. Door behandeling met palivizumab daalde het aantal RSV-gerelateerde ziekenhuisopnamen met 5,8% (palivizumab: 4,8%; placebo: 10,6%; P=0,00004; NNT: 17). De grootste daling (6,3%) werd waargenomen bij kinderen zonder BPD (1,8% vs 8,1%; P<0,001; NNT 16). Bij kinderen met BPD bedroeg de daling 4,8% (7,9% vs 12,8%; P=0,038; NNT: 20)<sup>12</sup>.

Van de secundaire parameters nam het totaal aantal ziekenhuisdagen per 100 behandelde kinderen significant af (36,2 vs 62,6 dagen; P <0,001). De afname komt overeen met een relatieve reductie van 42%. Doordat de gemiddelde opnameduur van opgenomen kinderen door de profylactische behandeling niet significant werd verkort (palivizumab: 88 dagen; placebo: 118 dagen; P=0,369) is de kortere opnameduur vooral het gevolg van het geringere aantal opnamen. Ook het aantal dagen (per 100 kinderen) dat extra zuurstof moest worden toegediend nam af (30,3 vs 50,6 dagen; P=<0,0001) en verminderde het aantal dagen dat verschijnselen van een matig tot ernstige lage luchtweginfectie waarneembaar waren (29,6 vs 47,4 dagen; P<0,001). Evenmin als de sterfte werd de ernst van de RSV-infectie (gemeten naar de IC verblijfsduur of de noodzaak tot beademing) van de in het ziekenhuis opgenomen kinderen door de behandeling met palivizumab beïnvloed. De behandeling had ook geen invloed op niet door RSV veroorzaakte luchtweginfecties en het optreden van otitis media<sup>12</sup>.

#### **Conclusie:**

Door de behandeling met palivizumab bij te vroeg geboren kinderen (zwangerschapsduur  $\leq$  35 weken en niet ouder dan 6 maanden) en bij kinderen jonger dan twee jaar die in de voorafgaande zes maanden voor BPD waren behandeld nam het aantal ziekenhuisopnamen met bijna 6% af. Palivizumab had geen invloed op de ernst van de ziekte en op de sterfte. Het beschermende effect van de profylaxe met palivizumab was bij te vroeg geboren kinderen zonder BPD (6,3%) groter dan bij kinderen met BPD (4,8%). Behalve het ontbreken van kinderen met een aangeboren hartafwijking (zie hieronder), een immunodeficiëntie of

een neuromusculaire aandoening is het slechts geringe aandeel van te vroeg geboren kinderen met een zwangerschapsduur tussen de 32 en 35 weken (16%) op te vatten als een belangrijke tekortkoming van het IMPACT onderzoek. Op grond van de incidentie van RSV en de inclusiecriteria kon worden verwacht dat de overgrote meerderheid van de deelnemers zich in deze categorie zou bevinden (zie ook de kostenraming in het GVS-rapport [1999]). In de IMPACT studie wordt hier niet nader op ingegaan of wordt daarvoor geen verklaring gegeven<sup>12</sup>. Er is mogelijk sprake geweest van een gewogen randomisatie. De studie is daarom geen representatieve afspiegeling van de doelgroepen.

#### *4.a.2. Profylaxe van RSV infecties bij kinderen jonger dan twee jaar met een hemodynamisch significante aangeboren hartaandoening*

Hoewel de mortaliteit door RSV van kinderen met een ernstige aangeboren hartafwijking tegenwoordig minder is dan 2%, is bij een RSV infectie voor veel kinderen opname in het ziekenhuis noodzakelijk. Een in het ziekenhuis opgelopen bronchiolitis heeft daarnaast een ongunstig effect op de prognose van een hartchirurgische ingreep bij deze kinderen<sup>2,3,4</sup> (Feltes et al. 2003<sup>13</sup>).

Kinderen met een aangeboren hartafwijking waren specifiek uitgesloten van deelname aan de IMPACT studie<sup>12</sup>. Op advies van de FDA is in een afzonderlijke studie de werkzaamheid van palivizumab bij kinderen met een ernstige aangeboren hartafwijking (hemodynamisch significant en chirurgisch niet of met onvoldoende resultaat gecorrigeerd) onderzocht<sup>13</sup>. Aan dit gerandomiseerde, dubbelblind en placebogecontroleerd uitgevoerde onderzoek namen 1.287 kinderen deel. Randomisatie betrof onder meer de aanwezigheid van cyanose en congestief hartfalen of het hebben ondergaan van een chirurgische ingreep. De kinderen werden gelijkmatig verdeeld over de beide onderzoeksgroepen (actief: N=639; placebo: N=648) en kregen gedurende het RSV seizoen 5 maandelijks injecties (IM) van 15 mg/kg palivizumab of placebo toegediend. De kinderen werden gedurende 150 dagen gevolgd. Rond 95% van de deelnemers maakte het onderzoek af. Het primaire eindpunt van de studie was het aantal ziekenhuisopnamen voor een bewezen RSV bronchiolitis<sup>13</sup>.

Door palivizumab nam het aantal ziekenhuisopnamen voor alle strata met 4,4% af (5,3 vs 9,7%; P=0,003; NNT: 23). Met betrekking tot de secundaire parameters was de 56% relatieve afname van het totale aantal ziekenhuisdagen per 100 kinderen significant (57,4 vs 129,0; P=0,003) alsook de 73% relatieve afname van het totaal aantal ziekenhuisdagen met aanvullend zuurstofgebruik per 100 kinderen (27,9 vs 101,5; P=0,014). Er was geen significant verschil tussen de beide onderzoeksgroepen voor het aantal IC opnamen, het aantal IC dagen, de noodzaak tot beademing en het aantal dagen met beademing. Desondanks leidde de behandeling met palivizumab bij op de IC opgenomen kinderen tot een viervoudige afname van het aantal op de IC doorgebrachte dagen (15,9 vs 71,2; P =0,08) en een meer dan achtvoudige afname van het aantal dagen dat deze kinderen kunstmatig werden beademd (6,5 vs 54,7; P = 0,224)(beide parameters per 100 kinderen). Dergelijke verschillen bij op de IC opgenomen kinderen werden niet waargenomen bij te vroeg geboren kinderen en bij kinderen met BPD<sup>8</sup>. Hoewel het op de IC opgenomen aantal kinderen verhoudingsgewijs klein was (palivizumab: 2,0%; placebo: 3,7%) lijkt voor deze kinderen de preventieve behandeling met palivizumab de ernst van de ziekte te verminderen. De behandeling had geen invloed op het aantal hartchirurgische ingrepen of catherisaties (zowel voorzien als onvoorzien). Ook de sterfte werd niet door de behandeling met palivizumab beïnvloed<sup>13</sup>.

**Conclusie:** het gebruik van palivizumab bij kinderen met een ernstige aangeboren hartafwijking leidt tot een klinisch relevante afname van het aantal ziekenhuisopnamen. Met

uitzondering van kinderen waarvoor een IC opname noodzakelijk was, had de behandeling met palivizumab geen invloed op de ernst van de ziekte en de sterfte.

#### **4.a.3. Hospitalisatierisico en mortaliteit**

Preventieve maatregelen tegen RSV infecties bestaan onder meer uit het handhaven van een gezonde en rookvrije leefomgeving voor hoogrisicokinderen, het frequent wassen van de handen van ouders en andere kinderen uit het gezin, het nemen van desinfectie maatregelen en het niet bezoeken van een kinderdagverblijf gedurende het RSV-seizoen<sup>6,7,9</sup>. Ook in ziekenhuizen kan door het nemen van specifieke maatregelen het risico op RSV infectie sterk worden verminderd (Kneyber et al. 2000<sup>14</sup>). In landen waar de gezondheidszorg voor jonge kinderen op een gestructureerde wijze is vormgegeven is de implementatie van preventieve maatregelen minder problematisch dan in landen waar dit niet het geval is<sup>2,4</sup>. Daarnaast is de behandeling van te vroeg geboren kinderen met ademhalingsproblemen de laatste jaren sterk verbeterd<sup>2,4</sup>. In dit licht van deze ontwikkelingen kan het hospitalisatierisico van het IMPACT-onderzoek (zie 4.a.1.) en de soms vele malen hogere risico's van vele andere Noord-Amerikaanse onderzoeken uit de jaren negentig als representatief worden beschouwd voor de situatie waarin nog relatief weinig aandacht werd of kon worden besteed aan de verlaging van het risico op RSV-infecties<sup>7,9,12</sup> (AAP 1998<sup>15</sup>; Fenton et al. 2004<sup>16</sup>).

Recent onderzoek laat zien dat in West-Europese landen het hospitalisatierisico voor prematuren zonder BPD tussen de twee en acht procent ligt<sup>6,16</sup> (Clark et al. 2000<sup>17</sup>; Thomas et al. 2000<sup>18</sup>; Eriksson et al. 2002<sup>19</sup>; Liese et al. 2003<sup>20</sup>; Duppenhaler et al. 2004<sup>21</sup>; Henckel et al. 2004<sup>22</sup>; Navérs et al. 2004<sup>23</sup>; Rietveld et al. 2004<sup>24</sup>, 2006<sup>25</sup>; Heikkinen et al. 2005<sup>26</sup>; Meberg & Bru 2006<sup>27</sup>; Resch et al. 2006<sup>28</sup>). Vooral in Scandinavië is het risico laag (2-4%)<sup>19,22,23,26,27</sup>. Het hospitalisatierisico voor jonge kinderen met BPD is twee tot drie keer hoger dan van prematuren zonder BPD terwijl voor kinderen met CHD het risico gelijk of iets hoger is<sup>13,16-28</sup>. In Nederland was in de maanden november, december en januari het hospitalisatierisico het hoogst<sup>2,24,25</sup>. Bij alle van de hierboven genoemde onderzoeken was de sterfte echter laag. Deze varieerde van nul tot minder dan twee per 100.000 kinderen. Bij een groot in Nederland uitgevoerd cohortonderzoek overleden er geen kinderen als gevolg van een RSV-infectie<sup>2,24,25</sup>.

**Conclusie:** de hospitalisatierisico's voor de verschillende groepen kinderen in Nederland zijn ongeveer twee keer zo hoog als in Scandinavië maar nog altijd aanmerkelijk lager dan waarden die zijn gevonden in de met palivizumab uitgevoerde klinische onderzoeken en de verschillende andere Noord-Amerikaanse onderzoeken. In Nederland en andere West Europese landen is de mortaliteit van RSV-infecties zeer laag.

#### **4.b. Bijwerkingen**

De meest frequent voorkomende bijwerkingen (< 3%) zijn koorts, reactie op de injectieplaats en nervositeit. Uit postmarketing gegevens blijkt dat een injectie met palivizumab in slechts een zeer enkel geval de oorzaak is van apneu (> 1/10.000- <1/1.000; classificatie: zeldzaam) of van ernstige overgevoeligheidsreacties (< 1/10.000; classificatie: 'zeer zeldzaam')<sup>10</sup>. Bij kinderen met een aangeboren hartafwijking had een behandeling met palivizumab geen invloed op de noodzaak tot en het tijdstip van uitvoering van hartoperaties<sup>10,13</sup>.

In de beide registratieonderzoeken werden geen doden toegeschreven aan het gebruik van palivizumab<sup>12,13</sup>. Ook uit post-marketing rapportage en andere onderzoeken waarin het gebruik van palivizumab is geëvalueerd komt naar voren dat aangeboren afwijkingen of onderliggende ziekten en niet het gebruik van palivizumab vrijwel altijd de oorzaak van het overlijden zijn<sup>7,10</sup> (Mohan et al. 2004<sup>29</sup>).

Bij kinderen gedurende meer dan één seizoen met palivizumab werden behandeld was het soort en de aard van de waargenomen bijwerkingen niet verschillend van de bijwerkingen bij kinderen die slechts gedurende één seizoen werden behandeld<sup>7,10,16</sup>.

Ernstige overgevoeligheidsreacties bij kinderen die een eerste dosis kregen en kinderen die al eerder met palivizumab waren behandeld zijn slechts zelden (< 1 geval per 100,000 behandelingen) waargenomen<sup>7,10</sup>.

Conclusie: de bijwerkingen van palivizumab zijn in het algemeen licht van aard. De meest frequente bijwerkingen (< 3%) zijn koorts, reacties op de plaats van de injectie en nervositeit. Ernstige bijwerkingen die specifiek aan het gebruik van palivizumab zijn toe te schrijven zijn slechts zelden waargenomen.

#### **4.c. Kwaliteit van leven**

Over de kwaliteit van leven van wel en niet palivizumab behandelde kinderen en hun ouders zijn geen onderzoeksgegevens gepubliceerd.

#### **4.d. Ervaring**

Sinds de introductie in 1998 is er voldoende ervaring met palivizumab bij de preventie van RSV-infecties bij alle groepen risicopatiënten.

#### **4.e. Toepasbaarheid**

Overgevoeligheid voor humane en murine monoklonale antilichamen is een contra-indicatie. De veiligheid en effectiviteit is niet vastgesteld bij kinderen met immunodeficiëntie<sup>7,10</sup>. Bij de beide registratieonderzoeken was deze categorie uitgesloten<sup>7,9,10,12,13</sup>.

Palivizumab kan bij lichte koorts nog worden toegediend. Bij matig tot ernstige acute infecties of koortsandoeningen dient het risico van niet toediening tegen het risico van toediening te worden afgewogen<sup>10</sup>.

#### **4.f. Gebruiksgemak**

De intramusculaire injectie is als zodanig weinig belastend en kan gedurende het RSV-seizoen maandelijks door de huisarts worden toegediend. Voorwaarden zijn een standaard aseptische techniek en de aanwezigheid van medicatie om een eventuele anafylactische reactie te behandelen. In dit opzicht heeft palivizumab voordelen boven het in Nederland niet geregistreerde RSV-IGIV<sup>7,9</sup>. Een nadeel van palivizumab is dat de maandelijkse profylactische injectie vooral door de ouders als belastend en medicaliserend kan worden ervaren.

Tijdens de behandeling met palivizumab kan de uitvoering van een rijksvaccinatieprogramma tegen kinderziekten doorgaan<sup>10</sup>.

Conclusie: de intramusculaire injectie is op zich weinig belastend en kan gedurende het RSV seizoen maandelijks door de huisarts worden toegediend. Voorwaarden zijn een aseptische techniek en de aanwezigheid van medicatie en middelen om een eventuele anafylactische reactie te behandelen. Vaccinatieprogramma's behoeven niet te worden aangepast.

## **5. Overige overwegingen**

### **5.a Kosten**

De apotheekinkoopprijs van 50 en 100 mg palivizumab bedraagt respectievelijk 599 en 995 euro (Z-Index jui 2006). Op basis van de referentieprij is bedraagt de GVS vergoeding respectievelijk 558 en 927 euro. De geregistreerde behandeling bestaat uit maximaal vijf

maandelijkse intramusculaire injecties (15 mg/kg) gedurende het RSV seizoen. Voor kinderen tot drie kilo zijn de kosten 599 euro per maand. Voor zwaardere kindern (3,5-6,5 kilo) bedragen de kosten 995 euro per maand.

### **5.b Bijzonderheden**

Hoewel palivizumab ook bij kinderen met een ernstige immuundeficiëntie of een ernstige neuromusculaire aandoening als cystische fibrose wordt gebruikt, zijn deze toepassingen niet systematisch onderzocht<sup>4</sup>.

Bij de introductie van palivizumab bleek dat door de incidentie van RSV bij de risicogroepen die in de indicatie worden genoemd en de prijs van het middel het behandelen van alle volgens de indicatie daarvoor in aanmerking komende kinderen aanmerkelijke kosten met zich mee zou brengen. In veel landen is daarom getracht door middel van richtlijnen en/of vergoedingsbeperkingen het gebruik van palivizumab te beperken.

In de VS wordt geadviseerd voor kinderen met BPD te behandelen volgens de indicatiestelling van palivizumab<sup>7,9,10,12</sup>. Bij kinderen zonder BPD wordt het gebruik van palivizumab beperkt tot kinderen geboren na een zwangerschapsduur korter dan 32 weken met de aantekening dat bij een zwangerschapsduur tussen de 29 en 32 weken de kinderen bij aanvang van het RSV seizoen jonger moeten zijn dan zes maanden. Kinderen geboren na een zwangerschapsduur van 32 tot 35 weken wordt geadviseerd niet te behandelen tenzij er sprake is van twee of meer risicofactoren en zij voor het begin van het RSV seizoen jonger dan 6 maanden zijn. Als risicofactoren worden genoemd: bezoek aan een kinderdagverblijf, schoolgaande huisgenoten, passief roken en een meer dan normale blootstelling aan luchtvervuiling, aangeboren afwijkingen aan de ademhalingswegen en het lijden aan een ernstige neuromusculaire ziekte<sup>7,9</sup>. Het motief voor de beperking was het grote aantal kinderen in de categorie van 32-35 weken<sup>7,9,12</sup>. In 2003 is aan deze richtlijnen de behandeling van kinderen jonger dan twee jaar bij aanvang van het RSV seizoen met een aangeboren hartafwijking die hemodynamisch significant is, toegevoegd<sup>7-9</sup>.

In Zweden is na de introductie van palivizumab voor kinderen zonder BPD het gebruik van palivizumab beperkt tot pasgeborenen met een zwangerschapsduur korter dan 26 weken (Swedish Concensus Group<sup>30</sup>). Deze beperking is gebaseerd op het, vooral door het stringent doorvoeren van niet-medicamenteuze preventiemaatregelen, lage Zweedse hospitalisatie-risico voor kinderen zonder BPD (<5%)<sup>19,22,23</sup>.

De laatste jaren zijn de bij kinderen op latere leeftijd optredende gevolgen van een op jonge leeftijd doorgemaakte RSV-infectie steeds meer in de belangstelling komen te staan. Bij een aantal kinderen leidt een op jonge leeftijd doorgemaakte RSV-infectie tot astmatisch piepen ('wheezing') en (allergisch) astma<sup>4</sup> (Stein et al. 1999<sup>31</sup>; Bont et al. 2000<sup>32</sup>, 2004<sup>33</sup>; Henderson et al. 2005<sup>34</sup>; Sigurs et al. 2005<sup>35</sup>). Nog niet duidelijk is echter of de astmatische verschijnselen specifiek bij kinderen uit de risicogroep met BPD optreden of dat deze verschijnselen als een algemeen optredend, en meestal voorbijgaand, gevolg van RSV-infecties moet worden beschouwd<sup>4</sup>.

## **6. Door de fabrikant aangegeven waarde van palivizumab**

### **6.a. Claim van de fabrikant**

Palivizumab dient te worden gebruikt volgens de geregistreerde indicaties.

### **6.b. Oordeel CFH over de claim van de fabrikant**

De claim van de fabrikant wordt niet door de CFH onderschreven (zie de eindconclusie therapeutische waarde en het CFH-advies).

## 7. CFH-advies

Profylaxe van RSV-infecties met palivizumab is alleen zinvol bij kinderen met een hoog risico van ziekenhuisopname. Bij prematuur geboren kinderen in het eerste levensjaar kan het gebruik van palivizumab daarom worden beperkt tot kinderen met een zwangerschapsduur van minder dan 32 weken die jonger zijn dan 6 maanden bij het begin van het RSV-seizoen. Kinderen met bronchopulmonale dysplasie kunnen in het eerste levensjaar met palivizumab worden behandeld. Als de aandoening ernstig is en zuurstoftherapie noodzakelijk, kan palivizumab ook in het tweede jaar worden gebruikt. Gedurende het eerste levensjaar kunnen ook kinderen met een hemodynamisch belangrijke links-rechtsshunt bij wie een operatieve correctie noodzakelijk is, en kinderen met cyanotische hartgebreken en sterk toegenomen longdoorstroming met palivizumab worden behandeld. Bij deze kinderen, maar ook bij zuigelingen met ernstige longveneuze stuwings, kan de behandeling na het eerste levensjaar worden voortgezet. Het gebruik van palivizumab in het eerste levensjaar is ook zinvol bij kinderen met zeldzame aandoeningen als een ernstige immuundeficiëntie of een ernstige longpathologie tengevolge van cystische fibrose. Een behandeling dient door of in overleg met een kinderarts te worden gestart.

## 8. Literatuur

1. Brief dd 6 april 2005 van de Minister van VWS aan de Voorzitter van het CVZ, kenmerk GMT/G 2575868, 'Nadere voorwaarden palivizumab'.
2. Kosteneffectiviteitsanalyse van passieve immunisatie tegen respiratoir syncytieel virus (RSV) bij te vroeg geboren. CVZ, Diemen, mei 2004 ([www.cvz.nl](http://www.cvz.nl)) : Cijfers en publicaties – Rapporten CVZ).
3. Simoes EAF. Respiratory syncytial virus infection. Lancet 1999; 354:847-852.
4. Smyth RL, Openshaw PJM. Bronchiolitis. Lancet 2006; 368:312-322.
5. Rothbarth PhH, Kimpen JLL, Roord JJ, Neijens HJ. Infectie met respiratoir syncytieel virus en mogelijkheden voor preventie. NTVG 2000; 144; 15-19 (reactie HA. Moll & R. de Groot en wederwoord in NTVG 2000; 144:724-725).
6. Moll HA, De Groot R. Infectie met respiratoir syncytieel virus en mogelijkheden voor preventie. NTVG 2000; 144:724-725.
7. Meisner HC, Long SS, et al. Technical Report. Revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. Pediatrics 2003; 112:1447-1452.
8. Meisner HC, Rennels MB, Pickering LK, Hall CB. Risk of severe respiratory syncytial virus disease, identification of high risk infants and recommendations for prophylaxis with palivizumab. Pediatr Infect Dis J 2004; 23:284-285.
9. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Policy Statement: revised indications for the use of palivizumab and respiratory syncytial virus immune globulin intravenous for the prevention of respiratory syncytial virus infections. Pediatrics 2003; 112:1442-1446 (= AAP 2003)
10. 1B tekst palivizumab (Synagis®) 2006 (rev. 7; 06-04-2006). EMEA, London ([www.emea.eu.int/indexh1.htm](http://www.emea.eu.int/indexh1.htm)).
11. Lacaze-Masmonteil T, Seidenberg J, Mitchell I, et al.. Evaluation of the safety of palivizumab in the second season of exposure in young children at risk for severe respiratory syncytial virus infection. Drug Safety 2003; 26:283-291.
12. IMPACT-RSV study group. Palivizumab, a humanized respiratory syncytial virus monoclonal antibody, reduces hospitalization from respiratory syncytial virus infection in high-risk infants (IMPACT study). Pediatrics 1998; 102:531-537.
13. Feltes et al. 2003. Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to RSV in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. J Pediatr 2003; 143:532-540.

14. Kneyber MCJ, De Groot R, Moll HA. Lage incidentie van nosocomiale infecties met respiratoir syncytial virus onder kinderen jonger dan 12 maanden op de afdeling Kindergeneeskunde van het Sophia Kinderziekenhuis te Rotterdam, 1992/5. *NTVG* 2000; 144:24-27.
15. American Academy of Pediatrics. Committee on Infectious Diseases and Committee on Fetus and Newborn. Prevention of respiratory syncytial virus infections: indications for the use of palivizumab and update on the use of RSV-IGIV. *Pediatrics* 1998; 102:1211-1216 (= AAP 1998).
16. Fenton C, Scott LJ, Plosker GL. Palivizumab. A review of its use as prophylaxis for serious respiratory syncytial virus infection. *Pediatr Drugs* 2004; 6:177-197.
17. Clark SJ, Beresford MW, Subhedar NV, et al. Respiratory syncytial virus infection in high risk infants and the potential impact of prophylaxis in a United Kingdom cohort. *Arch Dis Child* 2000; 83:313-316.
18. Thomas M, Bedford-Russell A, Sharland M. Hospitalisation for RSV infection in ex-preterm infants. Implications for use of RSV immune globulin. *Arch Dis Child* 2000; 83; 122-127.
19. Eriksson M, Bennet R, Rotzén-Östlund M, et al. Population-based rates of severe respiratory syncytial virus infection in children with and without risk factors, and outcome in a tertiary care setting. *Acta Paediatr* 2002; 91:593-598.
20. Liese JG, Grill E, Fisher B, et al. Incidence and risk factors of respiratory syncytial virus-related hospitalizations in premature infants in Germany. *Eur J Pediatr* 2003; 162:230-236.
21. Duppenhaler A, Ammann RA, Gorgievski-hrisoho M, et al. Low incidence of respiratory syncytial virus hospitalisations in haemodynamically significant congenital heart disease. *Arch Dis Child* 2004; 89:961-96519.
22. Henckel E, Luthlander J, Berggren E, et al. Palivizumab prophylaxis and hospitalization for respiratory syncytial virus disease in the Stockholm infant population, 1999 through 2002. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:27-31.
23. Navérs L, Eriksson M, Ewald U, et al. Appropriate prophylaxis with restrictive palivizumab regimen in preterm children in Sweden. *Acta Paediatr* 2004; 93:1470-1473.
24. Rietveld E, De Jonge HCC, Polder JJ, et al. Anticipated costs of hospitalization for respiratory syncytial virus infection in young children at risk. *Ped Infect Dis J* 2004; 23: 523-529.
25. Rietveld E, Vergouwe Y, Steyerberg EW, et al. Hospitalization for respiratory syncytial virus infection in young children. Development of a clinical prediction rule. *Pediatr Infect Dis J* 2006; 25:201-207.
26. Heikkinen T, Valkonen H, Lehtonen, et al. Hospital admission of high risk infants for respiratory syncytial virus infection: implications for palivizumab prophylaxis. *Arch Dis Child Fetal Neonatal Ed* 2005; 90:F64-F68.
27. Meberg A, Bruu AL. Respiratory syncytial virus infections in congenital heart defects - hospitalization and costs. *Acta Paediatrica* 2006; 95:404-406.
28. Resch B, Gusenleitner, Müller WD, Haas J. Observational study of respiratory syncytial virus-associated hospitalizations and use of palivizumab in premature infants aged 29-32 weeks. *Eur J Clin Microbiol Infect Dis* 2006; 25:120-122.
29. Mohan AK, Braun MM, Ellenberg S, et al.. Deaths among children less than two years of age receiving palivizumab: an analysis of comorbidities. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:342-345.
30. Swedish Concensus Group. Management of infections caused by respiratory syncytial virus. *Scand J Infect Dis* 2001; 33:323-328.
31. Stein RT, Sherrill D, Morgan WJ, et al. Respiratory syncytial virus in early life and risk of wheeze and allergy by age 13 years. *Lancet* 1999; 354:541-545.
32. Bont L Van Aalderen WMC, Kimpfen JLL. Long-term consequences of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis. *Paediatr Resp Revs* 2000; 1:221-227.
33. Bont L, Steijn M, Van Aalderen WMC, et al. Impact of wheezing after respiratory syncytial virus infection on health-related quality of life. *Pediatr Infect Dis J* 2004; 23:414-417.
34. Henderson J, Hilliard TN, Sherriff A, et al. Hospitalization for RSV bronchiolitis before 12 months of age and subsequent asthma, atopy and wheeze: a longitudinal birth cohort study. *Pediatr Allergy Immunol* 2005; 16:386-392.
35. Sigurs N, Gustafsson PM, Bjarnason R, et al. Severe respiratory syncytial virus bronchiolitis in infancy and asthma and allergy at age 13. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171:137-141.



*Deze tekst is door de Commissie Farmaceutische Hulp vastgesteld in haar vergadering van 28 augustus 2006.*

*De gegevens uit dit farmacotherapeutisch rapport zullen worden verwerkt in hoofdstuk 13/D/20 van het Farmacotherapeutisch Kompas.*