



Agencja Oceny Technologii Medycznych
Wydział do Spraw Systemów Ochrony Zdrowia
Dział Weryfikacji Technologii Medycznych

**Wniosek o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej
ceny zbytu produktu leczniczego Synagis (paliwizumab)
we wskazaniu: profilaktyka zakażeń wirusem RS w
grupie niemowląt wysokiego ryzyka w Polsce**

Analiza weryfikacyjna

Nr: AOTM-DS-433-8/2012

Warszawa, dnia 4.09.2012 r.

Informacje o osobach zaangażowanych w przygotowanie analizy weryfikacyjnej

Autorzy

W przygotowaniu analizy weryfikacyjnej udział wzięli pracownicy Agencji Oceny Technologii Medycznych:

[REDACTED]

[REDACTED]

Eksperci

W toku prac wystąpiono o opinię do następujących ekspertów klinicznych:

Ekspert	Przekazano opinię (TAK/NIE)	Konflikt interesów (TAK/NIE/brak deklaracji)	Wykorzystano opinię w niniejszym opracowaniu
[REDACTED]	TAK	NIE	TAK
[REDACTED]	TAK	TAK	TAK
[REDACTED]	TAK	NIE	TAK
[REDACTED]	TAK	NIE	TAK
[REDACTED]	NIE	BRAK	NIE
[REDACTED]	NIE	BRAK	NIE
[REDACTED]	NIE	BRAK	NIE
[REDACTED]	NIE	BRAK	NIE
[REDACTED]	NIE	BRAK	NIE
[REDACTED]	NIE	BRAK	NIE

Inne osoby/podmioty, które wzięły udział w przygotowaniu analizy weryfikacyjnej

1. [REDACTED]

2. [REDACTED]

Wykaz skrótów

Agencja – Agencja Oceny Technologii Medycznych

AWA – analiza weryfikacyjna Agencji

BPD – dysplazja oskrzelowo-płucna (ang. bronchopulmonary dysplasia), zwana obecnie przewlekłą chorobą płuc

CHD – Choroba niedokrwienności serca (ang. Coronary heart disease)

ChPL – Charakterystyka Produktu Leczniczego

CI – (ang. – *Confidence Interval*) przedział ufności

CLD – Przewlekła choroba płuc (ang. Chronic Lung Disease)

Komparator – interwencja alternatywna, opcjonalna wobec interwencji ocenianej

Lek – produkt leczniczy w rozumieniu ustawy z dnia 6 września 2011 r. – Prawo farmaceutyczne (Dz. U. z 2001 r. Nr 126, poz. 1381, z późn. zm.)

MD – (ang. – *Mean Difference*) średnia różnic uzyskanych w badaniach włączonych do metaanalizy (wynik metaanalizy wyników stanowiących zmienne ciągłe)

NNT – (ang. – *Number Needed to Treat*) oczekiwana liczba osób, u których należy zastosować ocenianą interwencję zamiast komparatora, aby uzyskać dodatkowe wystąpienie albo uniknąć wystąpienia badanego zdarzenia w określonym horyzoncie czasowym

OIOM – Oddział Intensywnej Opieki Medycznej

Rozporządzenie ws. analizy weryfikacyjnej – rozporządzenie określające sposób i procedury przygotowania analizy weryfikacyjnej Agencji, o którym mowa w art. 35 ust. 10 pkt 1 ustawy o refundacji

Rozporządzenie ws. minimalnych wymagań – Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 r. w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach o objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu oraz podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku, środka spożywczego specjalnego przeznaczenia żywieniowego, wyrobu medycznego, które nie mają odpowiednika refundowanego w danym wskazaniu (Dz.U. z 2012 r. Nr 0, poz. 388)

RR – (ang. – *Relative Risk, Risk Ratio*) ryzyko względne; określa, o ile razy zastosowanie ocenianej interwencji zwiększa prawdopodobieństwo wystąpienia badanego zdarzenia w porównaniu z prawdopodobieństwem wystąpienia tego zdarzenia w przypadku zastosowania komparatora

RS/RSV – wirus RS (ang. respiratory syncytial virus)

Technologia - technologia medyczna w rozumieniu art. 5 pkt 42a ustawy o świadczeniach lub środek spożywczy specjalnego przeznaczenia żywieniowego lub wyrób medyczny w rozumieniu art. 2 pkt 21 i 28 ustawy o refundacji

Ustawa o refundacji – Ustawa z dnia 12 maja 2011 r. o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych (Dz. U. z 2011 r. Nr 122, poz. 696, z późn. zm.)

Ustawa o świadczeniach – Ustawa z dnia 27 sierpnia 2004 r. o świadczeniach opieki zdrowotnej finansowanych ze środków publicznych (Dz. U. z 2008 r., Nr 164, poz. 1027, z późn. zm.)

Wytyczne – „Wytyczne oceny technologii medycznych” wprowadzone Zarządzeniem Prezesa Agencji nr 1/2010 z dnia 4 stycznia 2010 r., stanowiące podsumowanie uznawanych przez społeczność międzynarodową wymagań dotyczących przeprowadzania oceny świadczeń opieki zdrowotnej

Wykaz oznaczeń

Kolorem żółtym oznaczono dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstwa - wnioskodawcy (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości)

Kolorem błękitnym oznaczono dane osobowe oraz dane stanowiące tajemnicę przedsiębiorstw innych niż wnioskodawca (dane nie będą podawane do publicznej wiadomości, ani do wiadomości wnioskodawcy)

Spis treści

1. Podstawowe informacje o wniosku.....	6
2. Problem decyzyjny	8
2.1. Przedmiot i historia wniosku.....	8
2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii	8
2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych	9
2.4. Problem zdrowotny.....	9
2.5. Wnioskowana technologia medyczna	11
2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej	11
2.5.2. Status rejestracyjny	12
2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją	13
3. Ocena analizy klinicznej	14
3.1. Alternatywne technologie medyczne.....	14
3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu	14
3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy	18
3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne	18
3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy	21
3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy.....	21
3.3.1.1. Strategia wyszukiwania	21
3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia	23
3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	23
3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy.....	26
3.3.2. Wyniki analizy skuteczności	27
3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa	29
3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa	30
3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej	30
4. Ocena analizy ekonomicznej.....	31
4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne	31
4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy	34
4.3. Ocena metodyki analizy ekonomicznej wnioskodawcy.....	38
4.4. Ocena modelu wnioskodawcy.....	39
4.5. Wyniki analizy ekonomicznej	39
4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	39
4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy.....	46
4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy	47
4.5.4. Obliczenia własne Agencji.....	63
4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej.....	63
5. Ocena analizy wpływu na budżet.....	64
5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	64

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy	65
5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet.....	66
5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy	66
5.3.2. Obliczenia własne Agencji.....	69
5.4. Podsumowanie oceny analizy wpływu na budżet	69
6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	70
7. Uwagi do zapisów programu lekowego	70
8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę	70
9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii.....	71
9.1. Rekomendacje kliniczne	71
9.2. Rekomendacje refundacyjne.....	72
9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji	74
10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach	74
11. Opinie ekspertów.....	77
12. Kluczowe informacje i wnioski	78
13. Źródła.....	82
14. Załączniki	85
15. Spis tabel.....	85

1. Podstawowe informacje o wniosku

Data i znak pisma z Ministerstwa Zdrowia przekazującego kopię wniosku wraz z analizami (DD.MM.RRRR)

MZ-PLA-460-15020-114/ISU/12
(26.06.2012)

Termin ustawowy (DD.MM.RRRR) przekazania AW i rekomendacji Prezesa Agencji Ministrowi Zdrowia (data wpływu do Agencji + 60 dni + zawieszenie terminu, jeśli wystąpiło)

Przedmiot wniosku (art. 24 ust. 1 ustawy o refundacji) – wniosek o:

- objęcie refundacją i ustalenie urzędowej ceny zbytu leku
 podwyższenie urzędowej ceny zbytu leku

Wnioskowana technologia (zgodnie z wnioskiem)

Produkt leczniczy: Synagis (paliwizumab) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. 50 mg proszku + 1 amp. 0,6 ml rozp. (100mg/ml)
Synagis (paliwizumab) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiol. 100 mg proszku + 1 amp. 1 ml rozp. (100mg/ml)

Wnioskowane wskazanie:

Profilaktyka zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt wysokiego ryzyka w Polsce

Wnioskowana kategoria dostępności refundacyjnej (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 1 ustawy o refundacji)

- lek, dostępny w aptece na receptę:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach programu lekowego
 lek stosowany w ramach chemioterapii:
 w całym zakresie zarejestrowanych wskazań i przeznaczeń
 we wskazaniu określonym stanem klinicznym
 lek stosowany w ramach udzielania świadczeń gwarantowanych, innych niż wyżej wymienione

Deklarowany poziom odpłatności (zgodnie z wnioskiem i art. 6 ust. 2 ustawy o refundacji)

Bezpłatnie

Proponowana cena zbytu netto (zgodnie z wnioskiem)

██████████
██████████

Czy wniosek obejmuje instrumenty dzielenia ryzyka?

- TAK NIE

Analizy załączone do wniosku:

- analiza kliniczna
 analiza ekonomiczna
 analiza wpływu na budżet podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych
 analiza racjonalizacyjna
 inne:

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii związanych z przedmiotową oceną

Wnioskodawca:

Abbott Laboratories Ltd

Podmiot odpowiedzialny dla wnioskowanego produktu leczniczego:

Abbott Laboratories Ltd

Podmioty odpowiedzialne dla produktów leczniczych zawierających tę samą substancję czynną:

brak

Podmioty odpowiedzialne właściwe dla technologii alternatywnych:

brak

2. Problem decyzyjny

2.1. Przedmiot i historia wniosku

4 lipca 2012 r. do Agencji wpłynęło zlecenie Ministra Zdrowia w sprawie objęcia refundacją produktów leczniczych:

- Synagis (paliwizumab) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50 mg, 1 fiol. 50 mg proszku + 1 amp. 0,6 ml rozp. (100mg/ml) kod EAN: 5909990815616
- Synagis (paliwizumab) proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiol. 100 mg proszku + 1 amp. 1 ml rozp. (100mg/ml) kod EAN: 5909990815715

stosowanych w ramach programu lekowego: „Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazja oskrzelowo-płucna)”, o numerze: MZ-PLA-460-15020-114/ISU/12 z dnia 26 czerwca 2012 r.

Dostarczone przez wnioskodawcę analizy zostały ocenione pod względem spełnienia wymagań minimalnych i w dniu 19 lipca 2012 r. wysłano pismo o numerze: AOTM-DS-433-8(2)/2012 w sprawie niespełnienia wymagań minimalnych.

Uzupełnienia wpłynęły w dniu 10.08.2012 r. Przesłane przez Podmiot Odpowiedzialny zaktualizowane analizy spełniają wymagania minimalne.

2.2. Wcześniejsze stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące wnioskowanej technologii

Produkt leczniczy Synagis jest po raz czwarty przedmiotem oceny Agencji.

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia

Dokumenty Nr i data wydania	Uchwała/Stnowisko/Opinia RK/RP	Rekomendacja/Opinia Prezesa Agencji
Stanowisko RK Nr 11/2007 z dnia z dnia 22 listopada 2007r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna Agencji Oceny Technologii Medycznych rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych stosowania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS. <u>Uzasadnienie:</u> - dostępne dowody nie potwierdzają tezy, że podawanie paliwizumabu zmniejsza śmiertelność pacjentów. - przedstawione analizy wykazują zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu zakażenia RSV. - długoterminowy wpływ profilaktyki na późniejsze powikłania zakażenia RSV, w tym zachorowania na astmę, jest niepewny. - z uwagi na bardzo wysokie koszty profilaktyki paliwizumabem i ograniczony do hospitalizacji efekt kliniczny, koszty uzyskania korzyści zdrowotnej pozostają nie akceptowalnie wysokie.	
Stanowisko RK nr 55/15/2008 z dnia z dnia 16 października 2008r.	<u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna rekomenduje niefinansowanie ze środków publicznych paliwizumabu (SynagisR) w profilaktyce zakażeń wirusem RS. <u>Uzasadnienie:</u> - dostępne wyniki badań randomizowanych	

	<p>wykazują brak wpływu leczenia paliwizumabem na śmiertelność pacjentów i na konieczność zastosowania u nich wentylacji mechanicznej</p> <ul style="list-style-type: none"> - wykazano jedynie zmniejszenie częstości hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS - długoterminowy wpływ profilaktyki z paliwizumabem na późniejsze powikłania, w tym zachorowanie na astmę, jest niepewny - koszty uzyskania korzyści zdrowotnej są bardzo wysokie 	
<p>Stanowisko RK nr 14/8/24/2009 z dnia z dnia 23 listopada 2009r.</p> <p>Rekomendacja Prezes/2009a Agencji Nr 4 z dnia 23 listopada 2009r.</p>	<p><u>Zalecenia:</u> Rada Konsultacyjna uważa za zasadne zakwalifikowanie świadczenia „profilaktyka zakażeń wirusem RS przy wykorzystaniu produktu leczniczego paliwizumab (Synagis)” realizowanego w ramach programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jedyna opcja terapeutyczna dla dzieci szczególnie zagrożonych infekcją wirusem RS - lek ma udowodnioną skuteczność w redukcji liczby hospitalizacji - finansowanie ze środków publicznych tej technologii medycznej powinno odbywać się w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego 	<p><u>Zalecenia:</u> Prezes Agencji rekomenduje zakwalifikowanie świadczenia „profilaktyka zakażeń wirusem RS przy wykorzystaniu produktu leczniczego paliwizumab (Synagis®)” realizowanego w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego, jako świadczenia gwarantowanego, dla populacji niemowląt z przewlekłą chorobą płuc, które nie ukończyły 3 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 30 tygodnia oraz dla populacji niemowląt z przewlekłą chorobą płuc, które nie ukończyły 6 miesiąca życia w chwili rozpoczęcia sezonu infekcyjnego RSV i ich wiek ciążowy był poniżej 28 tygodnia.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u></p> <ul style="list-style-type: none"> - jedyna opcja terapeutyczna dla dzieci szczególnie zagrożonych infekcją wirusem RS - lek ma udowodnioną skuteczność w redukcji liczby hospitalizacji - finansowanie ze środków publicznych tej technologii medycznej powinno odbywać się w ramach terapeutycznego programu zdrowotnego - wyniki przeprowadzonej analizy wykazują efektywność kosztową dla wyżej wymienionej populacji

2.3. Stanowiska, opinie i rekomendacje Agencji dotyczące technologii alternatywnych

Brak technologii alternatywnych.

2.4. Problem zdrowotny

Wirus RS zakaża całą populację dzieci, zarówno starszych, jak i niemowląt. Jest on przenoszony drogą kropelkową oraz przez bezpośredni kontakt z zakażonymi powierzchniami. Do środowiska domowego wirus najczęściej przenoszony jest przez starsze rodzeństwo, które przynosi go ze szkoły bądź przedszkola. Według danych Światowej Organizacji Zdrowia (WHO) każde dziecko poniżej 5. roku życia choruje około 5 razy w roku, a od 600.000 do 1.000.000 zgonów dzieci jest w sposób bezpośredni lub pośredni związanych z zakażeniem wirusem RS. Zgodnie z danymi europejskimi, śmiertelność dzieci z grup wysokiego ryzyka z potwierdzonym zakażeniem RSV wynosi 1 – 3 %. Przeprowadzone w Polsce w okresie jesienno-zimowym 2000/2001 pierwsze wielośrodkowe badanie epidemiologiczne wykazało, że 41.3 % ze 179 dzieci poniżej drugiego roku życia hospitalizowanych z powodu zakażenia dolnych dróg oddechowych było zarażone wirusem RS. Dane te potwierdzają, że wirus ten jest jednym z najczęstszych czynników chorobotwórczych wywołujących zakażenia dróg oddechowych wśród hospitalizowanych niemowląt i noworodków.

Infekcje dróg oddechowych spowodowane wirusem RS w wielu wypadkach powodują ciężkie powikłania. Do najczęstszych krótkotrwałych powikłań przy zakażeniu wirusem RS należy bezdech, który występuje u około 20 proc. hospitalizowanych dzieci i z reguły dotyczy wczesnej fazy choroby.

Powikłania długotrwałe zakażeń RSV:

- nadwrażliwość dróg oddechowych objawiającą się dusznością wydechową
- astma oskrzelowa.

Najgroźniejsze powikłania zakażeń RSV mogą prowadzić do:

- zapalenia krtani i tchawicy,
- ostrego zapalenia ucha środkowego,
- zapalenia oskrzeli - prowadzącego do obturacji,
- całkowitej niedrożności dróg oddechowych, co w następstwie może prowadzić do zapalenia płuc, a także zespołu krupu,
- zapalenie ucha środkowego,
- zapalenie zatok przynosowych,
- zapalenie krtani u dzieci,
- zapalenie oskrzeli,
- zapalenie płuc.

Na podstawie obserwacji częstości występowania zakażeń wirusem RS oraz przebiegu ostrej fazy zakażenia wyodrębniono trzy grupy ryzyka, tzn. grupy dzieci najbardziej narażonych na negatywne skutki zakażenia (włącznie z możliwością zgonu). Są to:

- dzieci z wcześniactwem w wywiadzie i dysplazją oskrzelowo-płucną,
- dzieci z wrodzonymi wadami serca,
- dzieci chore na mukowiscydozę.

Wcześnieactwo i zakażenie wirusem RS to poważne zagrożenie dla zdrowia i życia niemowlęcia. Niemowlęta z wcześniactwem w wywiadzie (urodzone przed 32 tygodniem ciąży), są 10-krotnie bardziej narażone na zakażenia dolnych dróg oddechowych w porównaniu z urodzonymi o czasie. Przebieg zakażenia w tej grupie jest ciężki, a dzieci te wymagają zazwyczaj leczenia w warunkach intensywnej terapii polegającej na podawaniu tlenu, stosowaniu oddechu zastępczego, podawaniu środków rozszerzających oskrzela i płynów dożylnych. Leczenie takie może trwać nawet kilka tygodni. W związku z coraz lepszą opieką perinatalną w Polsce granice przeżywalności wcześniaków uległy wyraźnemu przesunięciu w kierunku wcześniejszych tygodni życia wewnątrzmacicznego oraz niższej masie urodzeniowej noworodka. Płuca u niedonoszonych niemowląt często są jeszcze niedorozwinięte. Następstwem leczenia zaburzeń oddychania u wcześniaków w okresie noworodkowym jest przewlekła choroba płuc, znana również jako dysplazja oskrzelowo-płucna. Innym czynnikiem przyczyniającym się do ciężkiego zakażenia wirusem RS jest to, że matczyne przeciwciała pomagające w osłonie donoszonego noworodka przeciwko schorzeniom spowodowanym wirusem RS, u niemowlęcia urodzonego przed czasem nie mają szansy osiągnięcia poziomu ochronnego.

Niemowlęta z dysplazją oskrzelowo-płucną ciężko przechodzą zakażenie wirusem RS.

Badania niemowląt z historią BPD pokazały, że 90 % z nich przechorowało w okresie zimowym ostre zapalenie dróg oddechowych, w tym 59 % było wywołane wirusem RS. Pobyt w szpitalu oraz liczne powikłania wystąpiły u 69 %, które miały zakażenie dolnych dróg oddechowych. W przypadku ciężkiego przebiegu zakażenia, leczenie to najczęściej odbywa się w warunkach intensywnej terapii. Dlatego najlepszym sposobem na ochronę dziecka jest zapobieganie zakażeniom RSV.

W Polsce liczba wcześniaków wynosi ok. 50 tys. rocznie. W tej liczbie mieszczą się dzieci z niską masą urodzeniową, które aktualnie stanowią około 6 proc. ogólnej liczby urodzeń żywych. Jest to o 2 proc. więcej niż w krajach zachodnioeuropejskich. Z ekstremalnie niską masą urodzeniową - poniżej 1000g rodzi się rocznie ponad 1000 dzieci. Liczbę dzieci z rozpoznaną dysplazją oskrzelowo-płucną szacuje się na ok. 400 nowych przypadków rocznie, wśród nich większość stanowią wcześniaki urodzone przed 32 tygodniem ciąży. Szacuje się, że przyrost nowych przypadków BPD wynosi około 25 proc. rocznie.

Czynniki warunkujące wysokie ryzyko rozwinięcia się zakażenia RSV u dziecka:

- Wypisanie z oddziału noworodkowego (OIOM-u neonatologicznego) tuż przed lub w trakcie sezonu wirusa RS,
- Narażenie na toksyny środowiskowe (zwłaszcza bierne palenie),
- Choroby zasadnicze (np. schorzenia neurologiczne),
- Duża liczebność domowników (> 4-6 osób),
- Dzielnie sypialni przez niemowlę z rodzeństwem lub innymi zarażonymi członkami rodziny,
- Matka z grupy wielokrotnych urodzeń,
- Rodzeństwo w wieku szkolnym.

W związku z tym, że rentgenogram klatki piersiowej może sugerować bakteryjne zapalenie płuc często zdarza się, że zakażone wirusem chore dzieci otrzymują antybiotyki. Z reguły jednak nie przynosi to żadnej poprawy a nierzadko może być przyczyną pogorszenia przebiegu choroby. Kwestia antybiotykoterapii jeszcze ostrzej została zakwestionowana po opublikowaniu wyników wielośrodkowych randomizowanych badań, które wykazały brak jakiegokolwiek pozytywnego efektu tego leczenia.¹

Definicja jednostki chorobowej/stanu klinicznego

Wirus RSV (Respiratory Syncytial Virus) to wirus RNA o wielkości 150-300 nm, należący do rodziny Paramyxoviridae, rodzaju Pneumovirus. Nazwa wirusa jest związana z faktem, że w trakcie replikacji wirusa dochodzi do łączenia się sąsiednich komórek w duże wielojądrowe zespólnie (syncytia).

Epidemiologia

Brak jest dokładnych danych na temat epidemiologii zakażeń RSV w populacji polskiej.

Klasyfikacja ICD-10 P27.1

Leczenie i cele leczenia

Brak skutecznego leczenia stąd też jedyną drogą zapobiegania jest profilaktyka przeciwko wystąpieniu zakażenia RSV.

2.5. Wnioskowana technologia medyczna

2.5.1. Charakterystyka wnioskowanej technologii medycznej

Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych

Nazwa(y), postać farmaceutyczna,	Synagis, proszek i rozpuszczalnik do sporządzania roztworu do wstrzykiwań, 50mg, 1 fiol. 50 mg
---	--

¹ Dr n. med. Marek Migdał „Profilaktyka zakażeń wirusem RS” <http://www.pfm.pl/u235/navi/199236>

droga podania, rodzaj i wielkość opakowania, EAN13	proszku + 1 amp. 0,6 ml rozp. (100mg/ml), EAN 5909990815616 Synagis, proszek i rozpuszczalnik do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań, 100 mg, 1 fiol. 100 mg proszku + 1 amp. 1 ml rozp. (100mg/ml), EAN 5909990815715
Substancja czynna	paliwizumab
Droga podania	wstrzyknięcie domięśniowe
Mechanizm działania	Paliwizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym należącym do immunoglobulin klasy IgG1k. Jego działanie jest skierowane przeciwko epitopowi w antygenowym miejscu A białka fuzyjnego syncytialnego wirusa oddechowego (RSV). Produkowane jest metodami inżynierii genetycznej. Składa się w 95 % z sekwencji ludzkich, a w 5 % - z mysich przeciwciał; o masie cząsteczkowej około 148 tys. Da

2.5.2. Status rejestracyjny

Synagis został dopuszczony do obrotu w ramach procedury centralnej 13 sierpnia 1999 r., 13 sierpnia 2009 r. pozwolenie zostało przedłużone. Podmiotem odpowiedzialnym jest Abbott Laboratories Ltd.

Wskazanie wnioskowane w programie lekowym to profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z:

- tlenoterapię ze stężeniem >21% do co najmniej 28 doby życia oraz spełnienie dodatkowych kryteriów:
- nieukończony 3 miesiąc życia w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS (data urodzenia od 1 sierpnia do końca sezonu zakażeń) oraz wiek ciążowy poniżej 34 tygodnia
lub
- nieukończony 6 miesiąc życia w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS (data urodzenia od 1 maja do końca sezonu zakażeń) oraz wiek ciążowy poniżej 30 tygodnia
lub
- nieukończony 9 miesiąc życia w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS (data urodzenia od 1 lutego do końca sezonu zakażeń) oraz wiek ciążowy poniżej 26 tygodnia.

Zalecana dawka paliwizumabu wynosi 15 mg/kg mc., podawane raz w miesiącu w sezonie spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV. Jeśli to możliwe, pierwszą dawkę należy podać przed rozpoczęciem sezonu występowania zakażeń RSV. Kolejne dawki należy podawać co miesiąc przez cały sezon występowania zakażeń wirusem RS.

Synagis jest wskazany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus - RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV:

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

Przeciwwskazaniem jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub inne humanizowane przeciwciała monoklonalne.

Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego

Procedura rejestracyjna	centralna
1. Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie	13 sierpnia 1999 r.

do obrotu	
2. Data wydania pozwolenia na dopuszczenie do obrotu we wnioskowanym wskazaniu	13 sierpnia 2009 r.
Wnioskowane wskazanie	Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z: - tlenoterapią ze stężeniem >21% do co najmniej 28 doby życia oraz spełnienie dodatkowych kryteriów: - nieukończony 3 miesiąc życia w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS (data urodzenia od 1 sierpnia do końca sezonu zakażeń) oraz wiek ciążowy poniżej 34 tygodnia lub - nieukończony 6 miesiąc życia w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS (data urodzenia od 1 maja do końca sezonu zakażeń) oraz wiek ciążowy poniżej 30 tygodnia lub - nieukończony 9 miesiąc życia w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS (data urodzenia od 1 lutego do końca sezonu zakażeń) oraz wiek ciążowy poniżej 26 tygodnia.
Dawka i schemat dawkowania we wnioskowanym wskazaniu	Zalecana dawka paliwizumabu wynosi 15 mg/kg mc., podawane raz w miesiącu w sezonie spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV. Kolejne dawki należy podawać co miesiąc przez cały sezon występowania zakażeń wirusem RS. W sezonie należy podać 5 dawek.
Wszystkie inne zarejestrowane wskazania oprócz wnioskowanego	Synagis jest wskazany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus - RSV) u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV: · u dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV, · u dzieci poniżej 2. roku życia wymagających leczenia z powodu dysplazji oskrzelowo-płucnej w okresie poprzednich 6 miesięcy, · u dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.
Przeciwwskazania	Przeciwwskazaniem jest nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub inne humanizowane przeciwciała monoklonalne.
Lek sierocy (TAK/NIE)	NIE

2.5.3. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją

Cena zbytu netto	██████████ ██████████
Kategoria dostępności refundacyjnej	Kwalifikacja do programu lekowego
Poziom odpłatności	Bezpłatnie
Grupa limitowa	Program lekowy
Proponowany instrument dzielenia ryzyka	TAK

Opis proponowanego programu lekowego

Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego

Nazwa programu	Profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z ciężką chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną).
Cel programu	Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (ang. respiratory syncytial virus) wymagającej hospitalizacji, u dzieci z dużym zagrożeniem chorobą wywołaną przez RSV, w tym: - zapaleniu płuc - ostremu zapaleniu oskrzelików - ostremu zapaleniu oskrzeli.
Kryteria włączenia do programu	Wskazanie wnioskowane w programie lekowym to profilaktyka zakażeń wirusem RS u dzieci z: - tlenoterapią ze stężeniem >21% do co najmniej 28 doby życia oraz spełnienie dodatkowych kryteriów: - nieukończony 3 miesiąc życia w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS (data urodzenia od 1

	sierpnia do końca sezonu zakażeń) oraz wiek ciążowy poniżej 34 tygodnia lub - nieukończony 6 miesiąc życia w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS (data urodzenia od 1 maja do końca sezonu zakażeń) oraz wiek ciążowy poniżej 30 tygodnia lub - nieukończony 9 miesiąc życia w chwili rozpoczęcia sezonu zakażeń RS (data urodzenia od 1 lutego do końca sezonu zakażeń) oraz wiek ciążowy poniżej 26 tygodnia.
Kryteria wyłączenia z programu	- objawy nadwrażliwości na paliwizumab lub jakkolwiek ze składników występujących w preparacie - objawy nadwrażliwości na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne - brak zgody pacjenta (rodziny pacjenta) na kontynuowanie profilaktyki
Dawkowanie i sposób podawania	Zalecana dawka paliwizumabu wynosi 15 mg/kg mc., podawane raz w miesiącu w sezonie spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV. Kolejne dawki należy podawać co miesiąc przez cały sezon występowania zakażeń wirusem RS. W sezonie należy podać 5 dawek.
Monitorowanie leczenia	Odbywać się ono będzie podczas comiesięcznych wizyt w ośrodku realizującym program do końca sezonu zakażeń RSV celem oceny stanu ogólnego pacjenta przed otrzymaniem dawki leku, monitorowanie leczenia odbywać się będzie na podstawie analizy poniższych parametrów: - zidentyfikowanie wszystkich epizodów zakażeń dróg oddechowych (z podziałem na zakażenia górnych dróg oddechowych, dolnych dróg oddechowych, zapalenia ucha środkowego i inne oraz z podziałem na wymagające leczenia szpitalnego i leczone w warunkach domowych), - zidentyfikowanie wszystkich innych hospitalizacji, - określenie częstości i rodzaju działań niepożądanych występujących w okresie do 48 godzin po podaniu paliwizumabu.
Kryteria zakończenia udziału w programie	Nadwrażliwość, brak zgody pacjenta na kontynuację leczenia

Komentarz analityka: w programie znajduje się zapis który jest nieaktualny. Wymogi wobec świadczeniodawców zawierają odwołania do uchylonych aktów prawnych. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 1999 r. zostało uchylone na podstawie ustawy o działalności leczniczej z dnia 15 kwietnia 2011 r.

3. Ocena analizy klinicznej

3.1. Alternatywne technologie medyczne

3.1.1. Interwencje rekomendowane i stosowane we wnioskowanym wskazaniu

Brak interwencji alternatywnych.



Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu Profilaktyka zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt wysokiego ryzyka w Polsce

Kraj / region	Organizacja, rok	Rekomendowane interwencje
USA	American Academy of Pediatrics, 2009	<p>Rekomenduje się dalej stosować paliwizumab u niemowląt z wrodzonymi chorobami serca (CHD), dysplazją oskrzelowo-płucną (CLD) i urodzonych przed 32 tygodniem ciąży. Immunoprofilaktyka paliwizumabem jest skuteczną, chociaż kosztowną interwencją. Optymalne koszty/korzyści immunoprofilaktyki uzyskuje się w szczytowych miesiącach epidemii, w których występuje większość hospitalizacji z powodu zakażeń RSV. Profilaktyka rozpoczynana po pojawieniu się wirusa w obiegu u niemowląt z wysokiej grupy ryzyka nie daje pełnej ochrony.</p> <p>Podstawową zaletą immunoprofilaktyki jest spadek hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV, perspektywne żadne randomizowane badania kliniczne nie wykazało znaczącego spadku śmiertelności ani zmniejszenia nawracających duszności po zakażeniu RSV u niemowląt, które otrzymały profilaktykę. Analizy ekonomiczne nie wykazały oszczędności w budżecie opieki zdrowotnej ze względu na wysokie koszty, które zostaną wygenerowane, jeśli wszystkie dzieci z grupy ryzyka otrzymają profilaktykę.</p>
Francja	Prescrire International, 2004	<p>Wyniki prospektywnego badania epidemiologicznego dają podobne wyniki do poprzedniego kontrolowanego badania z użyciem placebo tj. umiarkowane obniżenie (6% do 9% w wartościach bezwzględnych) ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, brak mocnych dowodów na zmniejszenie ogólnego ryzyka hospitalizacji, brak wyraźnego wpływu na śmiertelność lub agresywne szpitalne interwencje (intubacja, mechaniczne wspomaganie wentylacji).</p> <p>Po pięciu latach obecności preparatu na rynku wydaje się, że paliwizumab niesie ze sobą niskie ryzyko skutków ubocznych, lecz pomimo powszechnego stosowania dane na temat powtarzanych zabiegów są ograniczone i nie można wykluczyć, że powstawanie przeciwciał doprowadzi do częstszego występowania reakcji anafilaktycznych lub zmniejszenia efektów terapeutycznych.</p>
Australia	PBAC, 2005	<p>Częściowa rekomendacja. Wg. PBAC badanie Impact potwierdza skuteczność leku w redukcji hospitalizacji z powodu RSV. PBAC zauważa, że badanie może być przestarzałe</p>
Szkocja	SIGN, 2007	<p>Niemożliwe jest wydanie rekomendacji dotyczącej stosowania paliwizumabu opartej na dowodach.</p> <p>Aktualne dowody są niejednoznaczne, wskazują na ograniczone ogólne korzyści kliniczne.</p> <p>Paliwizumab stosowany u wcześniaków i pacjentów z istotną hemodynamicznie wadą serca daje korzyści, jednak wydaje się mało prawdopodobne, aby było to opłacalne.</p> <p>Istnieją dowody potwierdzające wpływ paliwizumabu na zmniejszenie hospitalizacji wcześniaków z RSV. Nie ma dowodów na to, że zapobiega on zakażeniu i brak jest korzystnego wpływu leku na czas jednorazowego pobytu w szpitalu, potrzebe podwyższenia dawki tlenu lub mechaniczną wentylację, czy też śmiertelność.</p> <p>Długoterminowe działanie nie zostało zbadane.</p> <p>Wytyczne Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) rekomendują stosowanie paliwizumabu w grupach wysokiego ryzyka, które są zdefiniowane przez Komitet jako :</p> <ul style="list-style-type: none"> -dzieci poniżej 2 roku życia z przewlekłą chorobą płuc, poddawane terapii tlenem w warunkach domowych lub długotrwałe stosujące terapię tlenową -dzieci poniżej 6 miesiąca życia istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca i/lub nadciśnieniem płucnym

w profilaktyce zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt wysokiego ryzyka w Polsce

			-dzieci poniżej 2 roku życia z wrodzonym niedoborem odporności Rutynowe stosowanie paliwizumabu jest nie rekomendowane.
Francja	HAS, 2007		Skuteczność preparatu Synagis wykazano w porównaniu z placebo przez wskaźnik hospitalizacji (badanie na wcześniakach oraz badania na dzieciach ze znaczącą wadą serca). Nie zaobserwowano zmniejszenia powikłań i śmiertelności z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych związanych z RSV. Wskaźnik skuteczności / bezpieczeństwa jest niski. Wpływ preparatu wydaje się trudny do oszacowania na podstawie kryteriów klinicznych. Rzeczywiste korzyści z tego leku należy zatem uznać za niskie.
USA	AHRQ, 2003		Paliwizumab podawany co miesiąc w czasie sezonu RSV jest skuteczną i bezpieczną interwencją, zapobiegającą ciężkim zachorowaniom i prowadzącą do zmniejszenia hospitalizacji wśród niemowląt i dzieci w grupie wysokiego ryzyka rozwoju ciężkich zakażeń RSV. Ten profilaktyczny środek jest wygodniejszy dla dzieci i rodziców niż RSVIG IV, jako że nie wymaga podania dożylnego i związanej z tym opieki.

Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu Profilaktyka zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt wysokiego ryzyka w Polsce w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych

	Technologie medyczne stosowane obecnie w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna, która w rzeczywistej praktyce medycznej najprawdopodobniej może zostać zastąpiona przez wnioskowaną technologię	Najtańsza technologia stosowana w Polsce w wnioskowanym wskazaniu	Technologia medyczna uważana za najskuteczniejszą w danym wskazaniu	Technologia medyczna zalecana do stosowania w danym wskazaniu przez wytyczne praktyki klinicznej uznawane w Polsce
Ekspert 	Paliwizumab	Nie ma takiej technologii, paliwizumab jest jedyną technologią w danym wskazaniu	Nie ma takiej technologii, paliwizumab jest jedyną technologią w danym wskazaniu	paliwizumab jest jedyną technologią w danym wskazaniu	Jedyną technologią rekomendowaną jest Paliwizumab (Synagis)
	Paliwizumab	Nie ma takiej technologii, paliwizumab jest jedyną technologią w danym wskazaniu	Aktualnie stosowana technologia jest jedyną skuteczną i akceptowaną na świecie (komentarz analityka: paliwizumab)	Aktualnie stosowana technologia - interwencja jest jedyną skuteczną w tym zakresie	Zalecenia zapobiegania rozwojowi zakażeń wywołanych wirusem RS w grupach wysokiego ryzyka wydane przez: Konsultantów Krajowych w dziedzinach Neonatologii, Pediatrii oraz Kardiologii Dziecięcej oraz Prezesów Towarzystw: Neonatologicznego oraz Waskynologii: stosowanie tlenu, korty kortosteroidów, diuretyków lub leków

w profilaktyce zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt wysokiego ryzyka w Polsce

					rozszerzających oskrzela
Paliwizumab	nie istnieje inna rekomendowana technologia w zapobieganiu zakażeniom wirusem RS u dzieci w grupie ryzyka	nie istnieje inna rekomendowana technologia w zapobieganiu zakażeniom wirusem RS u dzieci w grupie ryzyka	nie istnieje inna rekomendowana technologia w zapobieganiu zakażeniom wirusem RS u dzieci w grupie ryzyka	paliwizumab	paliwizumab
Brak innej technologii lub nieskuteczna	Brak opinii	Brak opinii	Brak innej, paliwizumab	paliwizumab	paliwizumab
Paliwizumab	nie istnieje inna rekomendowana technologia w zapobieganiu zakażeniom wirusem RS u dzieci w grupie ryzyka	nie istnieje inna rekomendowana technologia w zapobieganiu zakażeniom wirusem RS u dzieci w grupie ryzyka	nie istnieje inna rekomendowana technologia w zapobieganiu zakażeniom wirusem RS u dzieci w grupie ryzyka	Brak opinii	paliwizumab

Przebieg interwencji refundowanych w Polsce w danym wskazaniu

Brak komparatorów dla wnioskowanej technologii, w danym wskazaniu jedynie technologia wnioskowana jest produktem leczniczym.

3.1.2. Ocena wyboru komparatorów w analizie klinicznej wnioskodawcy

Brak komparatorów dla wnioskowanej technologii, w danym wskazaniu jedynie technologia wnioskowana jest produktem leczniczym.

3.2. Opublikowane przeglądy systematyczne

[Redacted text block]

Tabela 8. Opublikowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RSV

Badanie	Metodyka	Kryteria selekcji	Wyniki i wnioski
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Komentarz analityka:

3.3. Efektywność kliniczna i praktyczna – ocena przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.3.1. Metodyka analizy klinicznej wnioskodawcy

3.3.1.1. Strategia wyszukiwania

Nie stwierdzono błędów przy konstruowaniu strategii wyszukiwania, strategia przeprowadzona w sposób właściwy i zgodny z wymaganiami AOTM oraz była adekwatna do przedmiotu analizy. Aktualizacja podstawowych baz została przeprowadzona z datą odcięcia na dzień 31.07.2012 r.

Strategia wyszukiwania w przeglądzie przedstawionym przez wnioskodawcę była odpowiednio czuła, biorąc pod uwagę zastosowane hasła, sposób ich połączenia, uwzględnione bazy danych (wymienione poniżej). Przeszukano również serwisy internetowe.

Nie wykryto błędów w hasłach kwerend, słowa kluczowe zostały prawidłowo dobrane. Nie stwierdzono niespójności w opisie wnioskodawcy, wskazujące na błędy w procesie wyszukiwania lub niezgodność opisu z faktycznym przebiegiem wyszukiwania.

W ramach analizy weryfikacyjnej raportu dostarczonego przez Podmiot Odpowiedzialny przeprowadzono własne wyszukiwanie, które potwierdziło, że strategia zastosowana w analizie wnioskodawcy była wystarczająca do identyfikacji wszystkich badań, które powinny zostać uwzględnione w analizie.

Nie odnaleziono publikacji spełniających kryteria włączenia do przeglądu systematycznego wnioskodawcy opublikowane po dacie złożenia wniosku

W Przeglądzie Systematycznym dostarczonym przez Wnioskodawcę dokonano przeszukania następujących źródeł informacji medycznej:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

<http://www.controlled-trials.com/>

3.3.1.2. Kryteria włączenia/wykluczenia

Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Parametr	Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia	Uwagi oceniającego
Populacja	[REDAKCE]		Populacja jest ustalona zgodnie z populacją znajdującą się w ChPI, natomiast nie jest tożsama z populacją określoną we wniosku Podmiotu Odpowiedzialnego
Interwencja	[REDAKCE]		
Komparatory	[REDAKCE]		
Punkty końcowe	[REDAKCE]	doniesienia dotyczące jedynie wyników miar laboratoryjnych	
Typ badań	[REDAKCE]	badania kliniczne bez randomizacji, listy do redakcji, opisy przypadków, artykuły przeglądowe i poglądowe	
Inne kryteria	[REDAKCE]	Stan publikacji – badania wtórne (wytyczne praktyki klinicznej, przeglądy systematyczne, metaanalizy; opublikowane do 2005 roku włącznie (wysokie ryzyko oparcia wniosków na nieaktualnych danych klinicznych); raporty badań klinicznych, badania opublikowane jedynie w formie abstraktów konferencyjnych lub listów do redakcji.	

Komentarz analityka:

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

3.3.1.3. Opis badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

[REDAKCE]

Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

ID badania, źródło finansowania	Metodyka	Interwencje	Populacja	Punkty końcowe
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>
<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>	<p>[REDACTED]</p>

			[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Komentarz analityka: w badaniu [REDACTED] brak danych o punktach końcowych badań przeglądu efektywności praktycznej

Tabela 11. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy

Nazwa skali/kwestionariusza (skrót używany w badaniach)	Opis skali/kwestionariusza	Komentarz oceniającego
[REDACTED]	[REDACTED]	Niezbędna skala do oceny stopnia zaawansowania choroby /zakażenia górnych dróg oddechowych

3.3.1.4. Jakość badań uwzględnionych w analizie klinicznej wnioskodawcy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

3.3.1.5. Jakość syntezy wyników w analizie klinicznej wnioskodawcy

Przeprowadzono jakościową i ilościową syntezę wyników. Nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań w analizie wnioskodawcy.

Ograniczenia analizy efektywności klinicznej wskazane przez autorów analizy:

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

3.3.2. Wyniki analizy skuteczności

Tabela 12. Wyniki analizy skuteczności

Brak metaanalizy – uwzględniono tylko jedno badanie.

[Redacted text block]

Grupa	Paliwizumab (N=1002)	Placebo (N=500)	Obie grupy łącznie (N=1502)	P-value (Fisher Exact test)	RRR % (95%CI) p-value	RD % (95%CI) p-value
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]

Grupa	Paliwizumab (N=1002)	Placebo (N=500)	Obie grupy łącznie (N=1502)	P-value (Fisher Exact test)	RRR % (95%CI) p-value	RD % (95%CI) p-value
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]			

Panstwo	Grupa	Paliwizumab (n/N)	Placebo (n/N)	Obie grupy łącznie (n/N)	RRR % (95%CI) p-value	RD % (95%CI) p-value
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]		

Grupa	Paliwizumab n/N (%)	Placebo n/N (%)	Obie grupy łącznie n/N (%)	P-value (Fisher Exact test)	RRR % (95%CI) p-value	RD % (95%CI) p-value
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Niemowlęta z dysplazją oskrzelowo-płucną						
Wcześnieiki						

Profilaktyczne podawanie paliwizumabu wiąże się z redukcją hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS. Wyniki badań populacji brytyjskiej i kanadyjskiej są nieistotne statystycznie; największy wpływ na badanie mają zmiany obserwowane u niemowląt pochodzenia amerykańskiego.

3.3.3. Wyniki analizy bezpieczeństwa

Najczęściej występujące działania niepożądane podane w Charakterystyce Produktu Leczniczego to gorączka, nerwowość, zaczerwienienie lub obrzęk w miejscu wstrzyknięcia i biegunka.

Tabela 13. Wyniki metaanalizy bezpieczeństwa

Punkt końcowy	Badanie	n/N (%)		RR (95% CI)	NNT (95% CI)	Metaanaliza	
		Paliwizumab	Placebo			RR (95% CI)	NNT (95% CI)

3.3.4. Dodatkowe informacje dotyczące bezpieczeństwa

W analizie wnioskodawcy przedstawiono wszystkie komunikaty i ostrzeżenia dotyczące bezpieczeństwa wnioskowanego leku.

Wnioskodawca przeszukał niezbędne bazy danych [REDACTED] dotyczących ostrzeżeń/komunikatów bezpieczeństwa, jakie ukazały się dla paliwizumabu.

Wyniki wyszukiwania w poszczególnych instytucjach związanych z bezpieczeństwem stosowania leków:

[REDACTED]

Odnalezione informacje nie powinny wpływać na zmianę wniosków z analizy bezpieczeństwa wykonanej w ramach przeglądu systematycznego wnioskodawcy

3.4. Podsumowanie oceny analizy klinicznej

[REDACTED]

[Redacted text block]

4. Ocena analizy ekonomicznej

4.1. Opublikowane analizy ekonomiczne

Tabela 14. Opublikowane analizy ekonomiczne

Badanie	Kraj/warunki	Porównania	Metodyka	Wyniki/Wnioski
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]		[Redacted]	[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Odnaleziono [REDACTED] analiz. Oszacowania wskazują na [REDACTED] paliwizumabu w najbardziej narażonej i jednocześnie w największym stopniu korzystającej z leczenia paliwizumabem [REDACTED]. Nie podano źródeł finansowania analiz.

4.2. Przedstawienie metodyki i modelu wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

[REDACTED]

Technika analityczna

W celu dostarczenia decydentowi informacji o kosztach i skutkach stosowania profilaktyki paliwizumabem w porównaniu z komparatorem – [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Porównywane interwencje

[REDACTED]

Perspektywa

W zgodzie z zaleceniami Agencji Oceny Technologii Medycznych (AOTM), w opracowaniu przyjęto perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ). Przedstawiona analiza jednocześnie obejmuje perspektywę połączoną, tj. płatnika i świadczeniobiorcy, z uwagi na brak elementów w ramach rozważanego problemu klinicznego, generujących koszty bezpośrednio z perspektywy świadczeniobiorcy.

Horyzont czasowy

W analizie przyjęto identyczny horyzont czasowy dla pomiaru kosztów i bezpośrednich konsekwencji klinicznych badanej interwencji (tj. częstości hospitalizacji i zgonów), obejmujący czas trwania profilaktyki.

Dyskontowanie

W analizie wszystkie koszty ponoszone są w ciągu kilku pierwszych miesięcy, tak więc nie pojawia się kwestia ich dyskontowania – ani w analizie podstawowej, ani w analizie wrażliwości. W analizie podstawowej efekty dyskontowano na poziomie zalecanym w wytycznych AOTM, tj. 3,5% dla efektów. Dodatkowo w analizie wrażliwości przyjęto stopę dyskontową dla efektów równą 5% i 0%.

Koszty

W analizie uwzględniono jedynie koszty bezpośrednio medyczne. [REDACTED]

Model

W analizie wykorzystano model w postaci drzewa decyzyjnego, w którym z określonym prawdopodobieństwem występują kolejne zdarzenia kliniczne. Drzewo decyzyjne opisuje czas profilaktyki i bezpośrednio po profilaktyce w okresie zwiększonego ryzyka hospitalizacji. W przypadku przeżycia okresu opisanego drzewem decyzyjnym, dalsze ryzyko zgonu określono w oparciu o ogólnonarodowe tablice średniego dalszego trwania życia publikowane przez Główny Urząd Statystyczny. Struktura możliwych zdarzeń klinicznych jest identyczna w gałęzi interwencji i komparatora – zróżnicowane są parametry modelu, to jest prawdopodobieństwa zdarzeń klinicznych. Pacjent z powodu infekcji wirusem RSV może być hospitalizowany lub nie. Niewystąpienie hospitalizacji kończy okres opisany drzewem decyzyjnym – dalsze życie pacjenta opisane jest z użyciem tablic średniego dalszego trwania życia GUS. hospitalizowany pacjent może być leczony tylko na oddziale pediatrycznym lub może trafić na oddział intensywnej terapii i następnie być leczony na oddziale pediatrycznym. W obu przypadkach może wystąpić zgon lub wyzdrowienie. Po wyzdrowieniu dalsze życie pacjenta opisane jest z użyciem tablic średniego dalszego trwania życia GUS. Dalsza oczekiwana długość trwania życia odpowiada średniej w populacji ogólnej dla dziecka w pierwszym roku życia (co prawda niniejsza analiza wykonywana jest dla niemowląt w wieku metrykalnym od 3 do 24 miesięcy, jednak śmiertelność w pierwszych latach życia niemal się nie różni, zaś dalsze lata życia są dyskontowane, zatem założenie to nie wpływa istotnie na wyniki).

Parametry wejściowe modelu obejmują:

- prawdopodobieństwa wystąpienia zdarzeń klinicznych, tj.:
 - o hospitalizacji,
 - o hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wśród hospitalizowanych,
 - o zgonu wśród hospitalizowanych;
- pozostałe parametry kliniczne, tj.:
 - o liczbę dni hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii,
 - o masę ciała pacjentów wpływającą na stosowane dawki leku;
- dane dotyczące jakości życia, tj.:
 - o wartości użyteczności poszczególnych stanów,
 - o liczba lat życia, w których użyteczność jest zróżnicowana i zależy od przebiegu profilaktyki;
- dane kosztowe, tj.:
 - o koszty profilaktyki,
 - o koszty pozostałych procedur medycznych.

Parametry wyjściowe modelu

Wynikiem analizy modelu są wartości oczekiwane kosztów i efektów związanych ze stosowaniem rozważanej interwencji lub komparatorów [REDACTED]

Walidacja modelu

Przeprowadzono pomyślnie walidację wewnętrzną modelu, polegającą na sprawdzeniu uzyskiwanych wyników w przypadku podstawiania szczególnych wartości parametrów Paliwizumab (Synagis®) w profilaktyce zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt wysokiego ryzyka w Polsce (wartości zerowe kosztów i

prawdopodobieństw, te same wartości dla interwencji i komparatora). Nie odnaleziono alternatywnych (poza adaptowanym) modeli, dlatego nie przeprowadzono analizy konwergencji. Ponieważ nie odnaleziono wyników długotrwałych badań oceniających interwencję, nie przeprowadzono walidacji zewnętrznej modelu.

Zakres analizy wrażliwości

Aby zweryfikować wpływ założeń na uzyskiwane wyniki, przeprowadzono analizę wrażliwości:

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Tabela 15. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy

Parametr	Komparator	Interwencja	Źródło
[REDACTED]			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Czy przyjęto właściwą technikę analityczną?	TAK	
Czy określono perspektywę analizy?	TAK	Perspektywa płatnika publicznego i połączona – płatnika i świadczeniobiorcy.
Czy przyjęta perspektywa jest właściwa dla rozpatrywanego problemu decyzyjnego?	TAK	
Czy zakładany dodatkowy efekt zdrowotny technologii wnioskowanej albo porównywalność efektów zdrowotnych technologii wnioskowanej i opcjonalnej (w zależności od założenia w analizie) zostały wykazane w analizie klinicznej?	TAK	
Czy analizę przeprowadzono w horyzoncie dożywnym (a jeżeli nie – czy uzasadniono przyjęcie krótszego horyzontu czasowego)?	NIE	Horyzont czasowy nie jest jasno sprecyzowany, należy domyślać się iż mowa tu o dożywnym horyzoncie czasowym
Czy koszty i efekty zdrowotne oszacowano w tym samym horyzoncie czasowym, zgodnym z deklarowanym horyzontem czasowym analizy?	TAK	
Czy nie pominięto żadnej istotnej w danym problemie zdrowotnym kategorii kosztów?	TAK	
Czy przegląd systematyczny użyteczności stanów zdrowia został prawidłowo przeprowadzony?	TAK	
Czy poprawnie określono i uzasadniono wybór użyteczności stanów zdrowia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy ekonomicznej?*	TAK	

* - parametry jakości określono na podst. kontrolnej listy pytań stosowanej w raportach ERG dla NICE (modyfikacja własna Agencji)

** - nie dotyczy struktury i danych wejściowych do modelu (wyniki oceny modelu zostały przedstawione w kolejnym rozdziale AW)

4.4. Ocena modelu wnioskodawcy

Przeprowadzono walidację wewnętrzną modelu w AOTM, poprzez:

- sprawdzenie zmian wyników po wprowadzeniu wartości zerowych do modelu,
- sprawdzenie zgodności wartości wejściowych w kalkulatorze z wartościami zawartymi w opisie analizy ekonomicznej wnioskodawcy,
- sprawdzenie, czy wartości wejściowe i założenia dotyczące efektów klinicznych i użyteczności są zgodne z deklarowanymi źródłami.

Nie stwierdzono błędów mających wpływ na wynik analizy. Nie stwierdzono pominięcia istotnych parametrów w analizie wrażliwości.

4.5. Wyniki analizy ekonomicznej

4.5.1. Wyniki analizy podstawowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

■

■	■					
	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

■

■

■	■					
	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

■

■	■					
	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

■

■

■

■	■					
	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■
■	■	■	■	■	■	■

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------	------------	------------	------------	------------	------------

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

4.5.2. Wyniki analizy progowej w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

Analiza progowa:

Zgodnie z minimalnymi wymaganiami w tabelach poniżej zestawiono [REDACTED]

[REDACTED]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted text block]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

4.5.3. Wyniki analizy wrażliwości w analizie ekonomicznej wnioskodawcy

[Redacted text block]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

w profilaktyce zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt wysokiego ryzyka w Polsce

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
------------	------------

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]					
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

w profilaktyce zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt wysokiego ryzyka w Polsce

█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█

█

█	█					
	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█

█

█

█	█					
	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█

█

█	█					
	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█
█	█	█	█	█	█	█

█

█

█

█

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]	[Redacted]					
	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]
[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]	[Redacted]

Podsumowanie wyników analizy podstawowej z RSS oraz bez RSS oraz probabilistycznej analizy wrażliwości.

W tabelach poniżej przedstawiono wyniki [Redacted]
[Redacted]
[Redacted] czy też zawierał tę wartość.

w profilaktyce zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt wysokiego ryzyka w Polsce

4.5.4. Obliczenia własne Agencji

Nie przeprowadzono obliczeń własnych.

4.6. Podsumowanie oceny analizy ekonomicznej

W analizie ekonomicznej przedstawionej przez wnioskodawcę przeprowadzono

[Redacted text]

W analizie przyjęto perspektywę płatnika publicznego, a oszacowania dotyczyły

[Redacted text]

Przeprowadzona przez wnioskodawcę analiza

[Redacted text]

Analiza dotycząca

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text block]

5. Ocena analizy wpływu na budżet

5.1. Przedstawienie metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Cel analizy według wnioskodawcy

[Redacted text block]

Populacja i wielkość sprzedaży

Populację docelową stanowią [Redacted text]

[Redacted text block]

Wyniki otrzymano na podstawie danych na temat liczby dzieci objętych programem profilaktyki w poprzednim sezonie [Redacted text]

[Redacted text block]

Perspektywa

W opracowaniu przyjęto perspektywę płatnika publicznego, tj. Narodowego Funduszu Zdrowia (NFZ).

Horyzont czasowy

W opracowaniu przyjęto horyzont czasowy obejmujący [REDACTED] Koszty stosowania profilaktyki (lub jej zaniechania i wystąpienia zakażenia wirusem RS) są ponoszone w okresie kilku miesięcy. W analizie konserwatywnie nie uwzględniono kosztów powikłań, które byłyby ponoszone w horyzoncie dłuższym. Ponieważ dane demograficzne nie podlegają dynamicznym zmianom uznano, że okres [REDACTED] jest wystarczający do zaobserwowania kosztów w stanie stacjonarnym. Zgodnie z wytycznymi AOTM nie dyskontowano przyszłych przepływów pieniężnych

Kluczowe założenia

W analizie oszacowano koszty stosowania leku dla pacjentów z uwzględnionych grup. Dodatkowo oszacowano uzyskane efekty zdrowotne [REDACTED]

Zgodnie z dostępnymi dowodami klinicznymi model [REDACTED]

[REDACTED] Ze względu na fakt, że przedmiotem analizy jest rozszerzenie funkcjonowania programu terapeutycznego, a nie jego wprowadzenie, skoncentrowano się na [REDACTED]

Koszty

Uwzględniono koszty bezpośrednie medyczne. [REDACTED]

Ograniczenia według wnioskodawcy

5.2. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet wnioskodawcy

Tabela 81. Ocena metodyki analizy wpływu na budżet

Parametr	Wynik oceny (TAK/NIE/? /nie dotyczy)	Komentarz oceniającego
Czy założenia dotyczące liczebności populacji pacjentów, w której będzie stosowany i finansowany wnioskowany lek zostały dobrze uzasadnione?	?	Z uwagi na brak rzetelnych i pełnych informacji odnoszących się do populacji można opierać się jedynie na szacunkach, dane podane przez Podmiot odpowiedzialny oraz przez ekspertów klinicznych są spójne.

Czy horyzont czasowy analizy wynosi co najmniej 2 lata i czy prawdopodobne jest w tym czasie nastąpienie stabilizacji w analizowanym rynku?	TAK	
Czy założenia dotyczące leków obecnie stosowanych w danym wskazaniu i ich finansowania (ceny, limity, poziom odpłatności) i innych uwzględnionych świadczeń (wycena punktowa i wartość punktów) są zgodne ze stanem faktycznym?	Nie dotyczy	
Czy założenia dotyczące zmian w analizowanym rynku leków zostały dobrze uzasadnione?	TAK	
Czy założenia dotyczące struktury i zmian w analizowanym rynku leków są zgodne z założeniami dotyczącymi komparatorów, przyjętymi w analizach klinicznej i ekonomicznej?	TAK	
Czy twierdzenia i założenia dotyczące aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku są spójne z danymi udostępnionymi przez NFZ?	?	NFZ nie udostępnił danych dotyczących aktualnej i przyszłej sprzedaży wnioskowanego leku
Czy założenie dotyczące poziomu odpłatności wnioskowanego leku spełnia kryteria art. 14 ustawy o refundacji?	Nie dotyczy	
Czy założenie dotyczące kwalifikacji wnioskowanego leku do grupy limitowej spełnia kryteria art. 15 ustawy o refundacji?	Nie dotyczy	
Czy nie pominięto żadnej istotnej dla oceny wpływu na budżet kategorii kosztów?	TAK	
Czy uzasadniono prognozę przekroczenia całkowitego budżetu na refundację i udziału podmiotu w kwocie przekroczenia?	TAK	
Czy nie stwierdzono innych błędów w podejściu analitycznym wnioskodawcy, obniżających wiarygodność przedstawionej analizy?	TAK	
Czy nie stwierdzono błędów w obliczeniach lub ekstrakcji danych, które wpłynęły na wyniki oszacowań?	TAK	

5.3. Wyniki analizy wpływu na budżet

5.3.1. Wyniki analizy wnioskodawcy

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
bez RSS			
z RSS			

Populacja	Roczna liczba pacjentów
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Komentarz analityka: Populacja docelowa jest zbieżna z szacunkami przedstawionymi przez ekspertów klinicznych, do których zwracał się AOTM, [REDACTED] szacuje że populacja docelowa to ok. 800 pacjentów.

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
bez RSS			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
z RSS			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

Kategoria kosztów	Rok 1	Rok 2	Rok 3
bez RSS			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
z RSS			
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

6. Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

7. Uwagi do zapisów programu lekowego

[REDACTED] "[...] należy rozszerzyć kryteria stosowania poprzez włączenie noworodków urodzonych z ciąży trwającej 34 tygodnie lub krótszej z dysplazją oskrzelowo-płucną w wieku maximum 9 miesięcy w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń RSV . Częstość występowania dysplazji oskrzelowo-płucnej u noworodków urodzonych pomiędzy 30 a 34 tygodniem ciąży wynosi zaledwie 1- 3 %, a więc będzie to ograniczona liczba świadczeniobiorców. Z kolei noworodki skrajnie niedojrzale (urodzone przed 28 tygodniem ciąży) rzadko nie mają dysplazji oskrzelowo-płucnej (90 % tej populacji ma dysplazję), ale nawet bez tego rozpoznania powinny otrzymywać profilaktycznie Synagis.

8. Analiza racjonalizacyjna – rozwiązania proponowane przez wnioskodawcę

Rozwiązanie	Wielkość uwolnionych środków rocznie
-------------	---

--	--

Ze względu na brak możliwości wygenerowania oszczędności w obszarze RSV wskazano je w innym obszarze terapeutycznym. [REDACTED]

9. Rekomendacje dotyczące wnioskowanej technologii

Przeprowadzono wyszukiwanie aktualnych rekomendacji postępowania klinicznego oraz rekomendacji finansowych dotyczących zastosowania paliwizumabu profilaktyce zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt z dysplazją oskrzelowo – płucną w bazach bibliograficznych i serwisach internetowych instytucji i towarzystw naukowych. Wyszukiwaniem objęto rekomendacje opublikowane w j. polskim lub angielskim.

9.1. Rekomendacje kliniczne

Tabela 89. Rekomendacje kliniczne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Metodyka wydania rekomendacji	Rekomendacja dotycząca wnioskowanego leku
<u>Źródła finansowania:</u>			
American Academy of Pediatrics, 2009	Modyfikacja zaleceń stosowania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV.		Rekomenduje się dalej stosowanie paliwizumabu u niemowląt z wrodzonymi chorobami serca (CHD), dysplazją oskrzelowo-płucną (CLD) i urodzonych przed 32 tygodniem ciąży. Immunoprofilaktyka paliwizumabe jest skuteczną, chociaż kosztowną interwencją. Optymalne koszty/korzyści immunoprofilaktyki uzyskuje się w szczytowych miesiącach epidemii, w których występuje większość hospitalizacji z powodu zakażeń RSV. Profilaktyka rozpoczynana po pojawieniu się wirusa w obiegu u niemowląt z wysokiej grupy ryzyka nie daje pełnej ochrony. Podstawową zaletą immunoprofilaktyki jest spadek hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV. Żadne randomizowane badanie kliniczne nie wykazało znaczącego spadku śmiertelności ani zmniejszenia nawracających duszności po zakażeniu RSV u niemowląt które otrzymywały profilaktykę. Analizy ekonomiczne nie wykazały oszczędności w budżecie opieki zdrowotnej ze względu na wysokie koszty, które zostaną wygenerowane, jeśli wszystkie dzieci z grupy ryzyka otrzymają profilaktykę.
Prescrire International, 2004	Paliwizumab – umiarkowanie redukuje ryzyko hospitalizacji		Wyniki prospektywnego badania epidemiologicznego dają podobne wyniki do poprzedniego kontrolowanego badania z użyciem placebo tj. umiarkowane obniżenie (6% do 9% w wartościach bezwzględnych) ryzyka hospitalizacji z powodu zakażenia RSV, brak mocnych dowodów na zmniejszenie ogólnego ryzyka hospitalizacji, brak wyraźnego wpływu na śmiertelność lub agresywne szpitalne interwencje (intubacja, mechaniczne wspomaganie wentylacji). Po pięciu latach obecności preparatu na rynku wydaje się, że paliwizumab niesie ze sobą niskie ryzyko skutków ubocznych, lecz pomimo powszechnego stosowania dane na temat powtarzanych zabiegów są ograniczone i nie można wykluczyć, że powstawanie przeciwciał doprowadzi do częstszego występowania reakcji anafilaktycznych lub zmniejszenia efektów terapeutycznych.
PBAC, Australia, 2005	Paliwizumab w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci w grupie ryzyka		Częściowa rekomendacja. Wg. PBAC badanie Impact potwierdza skuteczność leku w redukcji hospitalizacji z powodu RSV. PBAC zauważa, że badanie może być przestarzałe.
SIGN, Szkocja,	Profilaktyka		

2007	ostrego zapalenia oskrzelików u dzieci		<p>Niemożliwe jest wydanie rekomendacji dotyczącej stosowania paliwizumabu opartej na dowodach.</p> <p>Aktualne dowody są niejednoznaczne, wskazują na ograniczone ogólne korzyści kliniczne.</p> <p>Paliwizumab stosowany u wcześniaków i pacjentów z istotną hemodynamiczną wadą serca daje korzyści, jednak wydaje się mało prawdopodobne, aby było to opłacalne.</p> <p>Istnieją dowody potwierdzające wpływ paliwizumabu na zmniejszenie hospitalizacji wcześniaków z RSV. Nie ma dowodów na to, że zapobiega on zakażeniu i brak jest korzystnego wpływu leku na czas jednorazowego pobytu w szpitalu, potrzebę podwyższenia dawki tlenu lub mechaniczną wentylację, czy też śmiertelność.</p> <p>Długoterminowe działanie nie zostało zbadane.</p> <p>Wytyczne Joint Committee on Vaccination and Immunisation (JCVI) rekomendują stosowanie paliwizumabu w grupach wysokiego ryzyka, które są zdefiniowane przez Komitet jako :</p> <ul style="list-style-type: none"> -dzieci poniżej 2 roku życia z przewlekłą chorobą płuc, poddawane terapii tlenem w warunkach domowych lub długotrwale stosujące terapię tlenową -dzieci poniżej 6 miesięcy życia istotną hemodynamiczną wrodzoną wadą serca i/lub nadciśnieniem płucnym -dzieci poniżej 2 roku życia z wrodzonym niedoborem odporności <p>Rutynowe stosowanie paliwizumabu jest nie rekomendowane.</p>
HAS, Francja, 2007	Kohortowe badanie pediatryczne dzieci leczonych preparatem Synagis		<p>Skuteczność preparatu Synagis wykazano w porównaniu z placebo przez wskaźnik hospitalizacji (badanie na wcześniakach oraz badania na dzieciach ze znaczącą wadą serca).</p> <p>Nie zaobserwowano zmniejszenia powkłań i śmiertelności z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych związanych z RSV.</p> <p>Wskaźnik skuteczności / bezpieczeństwa jest niski.</p> <p>Wpływ preparatu wydaje się trudny do oszacowania na podstawie kryteriów klinicznych. Rzeczywiste korzyści z tego leku należy zatem uznać za niskie.</p>
AHRQ, USA, 2003	Zalecenia - Zapalenie oskrzelików u niemowląt i dzieci		<p>Rekomendacja. Paliwizumab podawany co miesiąc w czasie sezonu RSV jest skuteczną i bezpieczną interwencją, zapobiegającą ciężkim zachorowaniom i prowadzącą do zmniejszenia hospitalizacji wśród niemowląt i dzieci w grupie wysokiego ryzyka rozwoju ciężkich zakażeń RSV.</p> <p>Ten profilaktyczny środek jest wygodniejszy dla dzieci i rodziców niż RSVIG IV, jako że nie wymaga podania dożylnego i związanej z tym opieki.</p>

9.2. Rekomendacje refundacyjne

Tabela 90. Rekomendacje refundacyjne

Autorzy rekomendacji	Przedmiot rekomendacji	Treść rekomendacji/Uzasadnienie
PBAC, Australia, 2005	Opłacalność stosowania paliwizumabu w leczeniu zakażeń RSV	<p><u>Zalecenia:</u> Nie rekomenduje się finansowania paliwizumabu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> PBAC odrzucił wniosek o finansowanie paliwizumabu, uważając, że długoterminowe przyjmowanie leku daje niepewne korzyści. Zakres korzyści klinicznych uznano za niewystarczający, aby uzasadnić koszty całkowite stosowania.</p>
SIGN, Szkocja, 2007	Ostre zapalenie oskrzelików u dzieci - Profilaktyka	<p><u>Zalecenia:</u> Nie rekomenduje się finansowania paliwizumabu.</p> <p><u>Uzasadnienie:</u> Na podstawie systematycznego przeglądu badań UK stwierdzono, że koszty profilaktyki paliwizumabem znacznie przekroczyły jakiegokolwiek oszczędności uzyskane przez zmniejszenie ceny hospitalizacji. Według analizy wrażliwości przeprowadzonej w jednym badaniu stwierdzono, że aby paliwizumab był opłacalny prawdopodobieństwo hospitalizacji musiałyby być o 31% wyższe.</p> <p>Inny przegląd systematyczny, obejmujący również badania z poza UK, wykazał odmienne wyniki, począwszy od oszczędności po znaczne koszty inkrementalne za uniknięcie hospitalizacji.</p>

		Paliwizumab okazał się nie opłacalny, przy założeniu, że miałby być stosowany u wszystkich niemowląt ze wskazaniami.
HAS, Francja, 2007	Kohortowe badanie pediatryczne dzieci leczonych preparatem Synagis	<p>Zalecenia: Komitet przejrzystości zaleca zachować Synagis na liście leków zatwierdzonych do użytku przez szpitale i różne instytucje publiczne dla następujących populacji:</p> <ul style="list-style-type: none"> - Dzieci poniżej 6 miesiąca życia na początku sezonu epidemicznego, urodzonych przedwcześnie w 32 tygodniu ciąży lub wcześniej oraz tych z grupy wysokiego ryzyka ze względu na objawy ze strony układu oddechowego, których dotkliwość jest wskazaniem do tlenoterapii dłuższej niż 28 dni od dnia narodzin, - Dzieci poniżej 6 miesiąca życia na początku sezonu epidemicznego, urodzonych przedwcześnie w 32 tygodniu ciąży lub wcześniej z grupy wysokiego ryzyka ze względu na objawy ze strony układu oddechowego, których dotkliwość jest wskazaniem do tlenoterapii dłuższej niż 28 dni od dnia narodzin i i wymagających leczenia dysplazji oskrzelowo-płucnej w okresie ostatnich 6 miesięcy, - Dzieci poniżej 2 roku życia dotknięte istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca, zdefiniowaną przez Wydział Kardiologii Dziecięcej Francuskiego Towarzystwa Kardiologicznego. <p>Komitet zaznacza, że Synagis jest przepisywany wyłącznie w szpitalu przez prowadzącego dziecko pediatrę.</p> <p>Uzasadnienie: Na podstawie wyboru głównego punktu końcowego w badaniach klinicznych i przeglądu danych opisowych z badania obserwacyjnego.</p>
Department of Health, UK, 2011	Szczepienia przeciw chorobom zakaźnym.	<p>Zalecenia: Synagis® należy rozważyć podczas sezonu RSV dla następujących grup dzieci:</p> <ul style="list-style-type: none"> - wszystkie dzieci w wieku poniżej 24 miesięcy, które mają ciężkie złożone niedobory odporności (SCID) do czasu odtworzenia układu odpornościowego - wszystkie dzieci, które są na długoterminowej wentylacji (LTV) w wieku poniżej 12 miesięcy na początku sezonu RSV, - wszystkie dzieci, które są poddawane LTV w wieku poniżej 24 miesięcy na początku sezonu RSV z współistniejącymi dolegliwościami (tj.: choroba serca / nadciśnienie płucne, rzeczywista choroba płuc (odzwierciedlona zależnością od tlenu) <p>Jest tylko kilka dzieci i niemowląt, które nie mogą otrzymywać preparatu Synagis®. Gdy pojawiają się wątpliwości, zaleca się zasięgnąć porady od specjalisty.</p> <p>Preparatu Synagis® nie należy podawać niemowlętom i dzieciom, które mają:</p> <ul style="list-style-type: none"> - potwierdzoną reakcję anafilaktyczną na poprzednią dawkę leku Synagis® - potwierdzoną reakcję anafilaktyczną na jakkolwiek składnik preparatu Synagis® - potwierdzoną reakcję anafilaktyczną na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne. <p>Uzasadnienie: Wnioski oparte na Analizie kosztów stosowania skutecznej profilaktyki paliwizumabem (Wang 2008).</p>
NHS, 2012	Opłacalność stosowania paliwizumabu w zakażeniach wirusem RSV u dzieci z grupy wysokiego ryzyka (np. wcześniaki, niemowlęta z dysplazją oskrzelowo – płucną i te z wrodzoną wadą serca) na podstawie długoterminowych danych epidemiologicznych z Austrii.	<p>Zalecenia: Według autorów stosowanie paliwizumabu było opłacalną strategią z perspektywy systemu ochrony zdrowia i społeczeństwa.</p> <p>Uzasadnienie: Koszty inkrementalne w przeliczeniu na rok życia i na QALY wyniosły € 34.956 do € 26.212 dla wszystkich wcześniaków, € 35.056 do € 26.292 dla wcześniaków urodzonych przed 33 tygodniem, € 35.233 do € 24.392 dla wcześniaków urodzonych między 33 a 35 tygodniem ciąży, € 35.611 do € 24.654 dla dzieci z dysplazją oskrzelowo - płucną i € 8956 i € 8.484 dla dzieci z wrodzoną wadą serca.</p>

Kraj	Refundacja (tak/nie)	Poziom refundacji (%)	Warunki refundacji (ograniczenia)	Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)
	Ocena ekonomiczna paliwizumabu u dzieci z wrodzonymi wadami serca: perspektywa kanadyjska	<u>Zalecenia</u> : Nie rekomenduje się <u>Uzasadnienie</u> : Według autorów paliwizumab jest skuteczny w redukcji hospitalizacji i ryzyka przyjęcia, <u>ale nie opłacalny</u> ze względu na jego wyjątkowo wysoki koszt.		

9.3. Podsumowanie przeglądu rekomendacji

Tabela 91. Rekomendacje kliniczne i refundacyjne dotyczące Synagisu (paliwizumabu) w Profilaktyka zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt wysokiego ryzyka w Polsce - podsumowanie

	Kraj / region	Organizacja (skrót), rok	Rekomendacja			Uwagi
			Pozytywna	Pozytywna z ograniczeniami	Negatywna	
Rekomendacje kliniczne	USA	AAP, 2009		+		
		Prescrire International, 2004		+		
	Australia	PBAC, 2005		+		
	Szkocja	SIGN, 2007		+		
	Francja	HAS, 2007			+	
Rekomendacje refundacyjne	USA	AHRQ, 2003	+			
	Australia	PBAC, 2005			+	
	Szkocja	SIGN, 2007			+	
	UK	Department of Health, 2006	+			
	Szkocja	NHS, 2012	+		+	

10. Warunki objęcia refundacją w innych krajach

Kraj	Refundacja (tak/nie)		Poziom refundacji (%)		Warunki refundacji (ograniczenia)		Instrumenty podziału ryzyka (tak/nie)	
			SS		SS		SS	

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]		[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]			[REDACTED]	[REDACTED]

11. Opinie ekspertów

Opinie ekspertów klinicznych

Tabela 93. Opinie ekspertów klinicznych w sprawie finansowania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt wysokiego ryzyka w Polsce

Ekspert	Argumenty za finansowaniem w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Argumenty przeciw finansowaniu w ramach wykazu świadczeń gwarantowanych	Stanowisko własne ws. objęcia refundacją w danym wskazaniu
[REDAKTOWANE]	Brak skutecznego leczenia, jedynie skuteczna na chwilę obecna jest profilaktyka Paliwizumabem. Skuteczność kliniczna paliwizumabu została udowodniona w badaniach klinicznych z randomizacją. Produkt leczniczy Synagis jest stosowany w krajach UE od dłuższego czasu i z szerszych wskazań, niż w Polsce. Wieloletni follow-up dużej liczby pacjentów wskazuje na jego skuteczność i bezpieczeństwo.	brak	Należy rozszerzyć kryteria stosowania poprzez włączenie noworodków urodzonych z ciąży trwającej 34 tygodnie lub krótszej z dysplazją oskrzelowo-płucną w wieku maximum 9 miesięcy w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń RSV .
[REDAKTOWANE]	Jedyna skuteczna interwencja w profilaktyce zakażeń wirusem RS.	brak	Analizy czynników oceniających koszty i zyski wyraźnie wskazują na fakt, iż finansowanie tej formy profilaktyki u wcześniaków z rozpoznaniem dysplazji oskrzelowo-płucnej bilansuje się dodatnio w odniesieniu do kosztów ponoszonych w trakcie hospitalizacji z powodu zakażenia wirusem RS w oddziałach intensywnej terapii niemowląt urodzonych przedwcześnie.
[REDAKTOWANE]	Ze względu na powszechność występowania wirusa RS, częstość zakażeń jest bardzo wysoka i wynosi 68,8% w 1. roku życia i 82,6% w 2. roku życia. Według szacunkowych danych, corocznie wirus RS atakuje około 70% z 24 tysięcy rodzących się w Polsce wcześniaków. Największą liczbę zakażeń RSV odnotowuje się wśród niemowląt między 1. a 6. miesiącem życia, ze szczytem zachorowań między 2. a 3. miesiącem życia)	brak	W związku z brakiem skutecznego leczenia przyczynowego zasadniczą rolę odgrywa profilaktyka zakażeń RSV. Podstawowymi celami profilaktyki są: zapobieganie zakażeniom u niemowląt poniżej 6. miesiąca życia urodzonych o czasie oraz prewencja zakażeń u niemowląt z grup wysokiego ryzyka. Inne cele to: zmniejszenie śmiertelności z powodu zakażeń wirusem RS oraz związanych z nimi powikłań wśród dzieci, którym podano profilaktykę w porównaniu do grupy nieleczzonej oraz zmniejszenie liczby hospitalizacji i ciężkich epizodów zakażenia wirusem RS.
[REDAKTOWANE]	Jedyna dostępna profilaktyka zakażenia wirusowego u dzieci urodzonych przedwcześnie ze zdefiniowaną dysplazją oskrzelowo- płucną.	brak	Powinna być finansowana

Komentarz analityka: Opinie ekspertów klinicznych są zgodne odnośnie kwestii finansowania paliwizumabu, jest to jedyny produkt leczniczy który można stosować w profilaktyce zakażeń wirusa RS.

Opinie organizacji reprezentujących pacjentów

[Redacted text block]

Stosunek kosztów do uzyskiwanych efektów zdrowotnych i cena progowa

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]

Wpływ na budżet płatnika publicznego

W celu określenia skutków finansowych dla systemu ochrony zdrowia oceniono raport przedłożony przez podmiot odpowiedzialny.

Analizę wpływu na system ochrony zdrowia refundacji paliwizumabu (preparat Synagis®) w ramach programu lekowego profilaktyki zakażeń wirusem RS u dzieci z przewlekłą chorobą płuc (dysplazją oskrzelowo-płucną) przeprowadzono z perspektywy NFZ, dla [REDACTED] horyzontu czasowego.

Porównywane scenariusze:

- ✓ scenariusz „istniejący”, w którym przyjęto stosowanie profilaktyki paliwizumabem (Synagis®) według funkcjonującego programu terapeutycznego, tj. obejmującej niemowlęta z przewlekłą chorobą płuc:
 - w wieku urodzeniowym do 30 tyg., w wieku metrykalnym do 3 miesięcy,
 - w wieku urodzeniowym do 28 tyg., w wieku metrykalnym do 6 miesięcy

[REDACTED]

[REDACTED]

Uwagi do proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka

[REDACTED]

Uwagi do zapisów programu lekowego

█ "[...] należy rozszerzyć kryteria stosowania poprzez włączenie noworodków urodzonych z ciąży trwającej 34 tygodnie lub krótszej z dysplazją oskrzelowo-płucną w wieku maximum 9 miesięcy w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń RSV .

Rekomendacje innych instytucji dotyczące ocenianej technologii medycznej

Większość wytycznych zaleca stosowanie profilaktyki zakażeń wirusem RS z zastosowaniem humanizowanego przeciwciała monoklonalnego – paliwizumab w populacji dzieci poniżej 2. roku życia z dysplazją oskrzelowo-płucną. Wytyczne podkreślają jednak, że lek obniża przede wszystkim ryzyko wystąpienia ciężkich przypadków i hospitalizacji. Nie ma wystarczających dowodów, potwierdzających wpływ preparatu na ogólną ilość zakażeń, powikłań czy spadek śmiertelności. Warto także zwrócić uwagę na niewielką ilość aktualnych publikacji.

Nie wszystkie wytyczne podają pełne rekomendacje finansowe. PBAC, SIGN, Canadian NHS nie rekomendują finansowania paliwizumabu. W uzasadnieniu negatywnych rekomendacji najpoważniejszym argumentem przeciw finansowaniu są niepewne korzyści i niski wskaźnik efektywności kosztów. Pozostałe wytyczne rekomendują stosowanie paliwizumabu, lecz nie podają żadnych finansowych uzasadnień.

Uwagi dodatkowe

W programie lekowym znajduje się zapis który jest nieaktualny. Tyczy się on wymagań wobec świadczeniodawców udzielających świadczeń w zakresie programów lekowych wobec pielęgniarek. Rozporządzenie Ministra Zdrowia z dnia 21 grudnia 1999 r. zostało uchylone na podstawie ustawy o działalności leczniczej z dnia 15 kwietnia 2011 r.

13. Źródła

Piśmiennictwo

AAP 1998	American Academy of Pediatrics. Paliwizumab, a Humanized Respiratory Syncytial Vi-rus Monoclonal Antibody, reduces hospitalization from Respiratory Syncytial Virus Infection in high-risk infants (The IMpact-RSV Study Group). <i>Pediatrics</i> 1998; 102, s. 531-537.
AAP 2009	Committee on Infectious Diseases. From the American Academy of Pediatrics: Policy statements-- Modified recommendations for use of palivizumab for prevention of respiratory syncytial virus infections. <i>Pediatrics</i> . 2009 Dec;124(6):1694-701 http://pediatrics.aappublications.org/content/124/6/1694.full.html
AHRQ 2003	The Agency for Healthcare Research and Quality. Management of Bronchiolitis in Infants and Children. http://archive.ahrq.gov/downloads/pub/evidence/pdf/bronchio/bronchio.pdf
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Department of Health 2011	<i>Green Book. Chapter 27a: Respiratory syncytial virus</i> http://immunisation.dh.gov.uk/green-book-chapters/chapter-27a/
[REDACTED]	[REDACTED]
Dr n. med. Marek Migdał	Profilaktyka zakażeń wirusem RS http://www.pfm.pl/u235/navi/199236
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
HAS 2007	Haute Autorité de santé. Examination of the pediatric cohort study of children treated by Synagis http://www.has-sante.fr/portail/upload/docs/application/pdf/2010-12/synagis_ct_5014.pdf
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
NHS 2012	National Health Service. Economic evaluation of palivizumab in children with congenital heart disease: a Canadian perspective. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21664100
NHS 2012	National Health Service. Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus infection in high-risk children, based on long-term epidemiologic data from Austria. http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/21960187
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
PBAC 2005	Pharmaceutical Benefits Advisory Committee. MARCH 2005 PBAC OUTCOMES - "Subsequent" Decisions not to Recommend. http://www.health.gov.au/internet/main/publishing.nsf/Content/pbacrec-mar05-neg2/\$FILE/pbacrec_mar05_neg2.pdf

[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
Prescrire 2004	<i>Prescrire. Palivizumab: new indication. Moderate reduction in hospitalisation rate.</i> http://english.prescrire.org/en/SummaryDetail.aspx?Issuelid=74
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
SIGN 2006	Scottish Intercollegiate Guidelines Network. Bronchiolitis in children. http://www.sign.ac.uk/Guidelines/fulltext/91/index.html
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]
[REDACTED]	[REDACTED]

Korespondencja

1.	Korespondencja z NFZ: pisma o sygnaturach NFZ/ [REDACTED], AOTM-DS-433-[REDACTED] 2012
2.	Korespondencja z MZ: pisma o sygnaturach: MZ-[REDACTED]/12, MZ-[REDACTED]/12, MZ-[REDACTED]/12, MZ-[REDACTED]/12, AOTM-DS-433-[REDACTED]/2012, MZ-[REDACTED]/12
3.	Korespondencja z firmą Abbott Laboratories : pisma z dnia 7 sierpnia 2012, 20 lipca 2012
4.	[REDACTED]
5.	[REDACTED]
6.	[REDACTED]
7.	[REDACTED]
8.	[REDACTED]

14. Załączniki

[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]
[REDACTED]

Zal. 5. Uwagi do wymagań minimalnych

15. Spis tabel

Tabela 1. Wcześniejsze uchwały/stanowiska/rekomendacje/opinie Agencji dotyczące wnioskowanego świadczenia	8
Tabela 2. Charakterystyka wnioskowanego/ych produktu/ów leczniczego/ych	11
Tabela 3. Status rejestracyjny wnioskowanego produktu leczniczego.....	12
Tabela 4. Wnioskowane warunki objęcia refundacją.....	13
Tabela 5. Najważniejsze elementy wnioskowanego programu lekowego.....	13
Tabela 6. Przegląd interwencji rekomendowanych w wytycznych praktyki klinicznej we wskazaniu Profilaktyka zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt wysokiego ryzyka w Polsce.....	15
Tabela 7. Przegląd interwencji stosowanych we wskazaniu Profilaktyka zakażeń wirusem RS w grupie niemowląt wysokiego ryzyka w Polsce w opinii ankietowanych ekspertów klinicznych	16
Tabela 8. Opubl kowane przeglądy systematyczne, oceniające efektywność kliniczną paliwizumabu w profilaktyce zakażeń wirusem RSV	18
Tabela 9. Kryteria selekcji badań pierwotnych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	23
Tabela 10. Charakterystyka badań włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	24
Tabela 11. Opis skal i kwestionariuszy stosowanych w badaniach włączonych do przeglądu systematycznego wnioskodawcy	26
Tabela 12. Wyn ki analizy skuteczności.....	27
Tabela 13. Wyn ki metaanalizy bezpieczeństwa	29
Tabela 14. Opublikowane analizy ekonomiczne	31
Tabela 15. Kluczowe parametry modelu wnioskodawcy	37
Tabela 16. Ocena metodyki analizy ekonomicznej	38

[Redacted content]

[Redacted content]