

## **ANALIZA EKONOMICZNA**

# **PALIWIZUMAB (SYNAGIS) W ZAPOBIEGANIU CIĘŻKIEJ CHOROBY DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH WYWOŁANEJ WIRUSEM RS U DZIECI Z HEMODYNAMICZNIE ISTOTNĄ WRODZONĄ WADĄ SERCA**

Wersja 2.2



## **HTA Consulting Spółka z Ograniczoną Odpowiedzialnością Spółka Komandytowa**

ul. Starowiślna 17/3  
31-038 Kraków  
Tel.: +48 (0) 12 421-88-32;  
Faks: +48 (0) 12 395-38-32  
www.hta.pl

Aktualizację projektu zakończono: 4 lipca 2016

Analizę uzupełniono w odpowiedzi na pismo otrzymane od Ministra Zdrowia o niespełnieniu minimalnych wymagań dla analiz; znak pisma: [REDACTED]

Data zamknięcia uzupełnionej analizy: 12 grudnia 2016

Autorzy aktualizacji:

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

Zgodnie z procedurami firmy HTA Consulting analizę poddano wewnętrznej kontroli jakości w następujących obszarach:

[REDACTED]  
[REDACTED]  
[REDACTED]

Powielanie tego dokumentu w całości, w częściach, jak również wykorzystywanie całości tekstu lub jego fragmentów wymaga zgody właściciela praw majątkowych oraz podania źródła.


Analiza została sfinansowana i przeprowadzona na zlecenie:

**AbbVie Polska Sp. z o.o.**

Ul. Postępu 21 B  
02-676 Warszawa

[REDACTED]  
[REDACTED]

## SPIS TREŚCI

<b>INDEKS SKRÓTÓW .....</b>	<b>6</b>
<b>STRESZCZENIE .....</b>	<b>8</b>
<b>1. WPROWADZENIE.....</b>	<b>11</b>
1.1. Cel .....	11
1.2. Problem zdrowotny .....	12
1.3. Interwencja oceniana .....	17
1.4. Komparator.....	19
1.5. Projekt programu lekowego .....	19
1.6. Uzasadnienie metodyki analizy.....	20
<b>2. METODYKA .....</b>	<b>21</b>
2.1. Technika analityczna.....	21
2.2. Struktura modelu .....	21
2.3. Populacja docelowa .....	22
2.4. Porównywane interwencje .....	23
2.5. Perspektywa analizy .....	23
2.6. Horyzont czasowy analizy.....	23
2.7. Efekty zdrowotne.....	23
2.8. Koszty.....	24
	
2.10. Dyskontowanie.....	25
2.11. Próg opłacalności .....	25
2.12. Analiza wrażliwości .....	25
<b>3. DANE ŹRÓDŁOWE .....</b>	<b>28</b>
3.1. Charakterystyka populacji .....	28
3.2. Dawkowanie paliwizumabu .....	29
3.3. Efektywność interwencji .....	30
3.4. Użyteczności stanów zdrowia .....	31
3.5. Długoterminowe powikłania RSV .....	32
3.6. Śmiertelność .....	33
3.6.1. Śmiertelność związana z ciężkimi powikłaniami RSV .....	33

3.6.2.	Śmiertelność związana z CHD .....	34
3.6.3.	Śmiertelność naturalna .....	35
<b>[REDACTED]</b>		
3.7.1.	Koszty paliwizumabu.....	36
3.7.2.	Koszty podania.....	37
3.7.3.	Ciężkie powikłania RSV wymagające hospitalizacji .....	38
3.7.4.	Koszty długoterminowych powikłań RSV – astma oskrzelowa.....	39
<b>4.</b>	<b>CHARAKTERYSTYKA MODELU.....</b>	<b>44</b>
4.1.	Założenia .....	44
4.2.	Opcje modelu .....	45
<b>5.</b>	<b>WYNIKI .....</b>	<b>48</b>
<b>[REDACTED]</b>		
<b>[REDACTED]</b>		
<b>[REDACTED]</b>		
<b>[REDACTED]</b>		
<b>[REDACTED]</b>		
<b>[REDACTED]</b>		
<b>6.</b>	<b>ANALIZA WRAŻLIWOŚCI.....</b>	<b>54</b>
6.1.	Scenariusze analizy wrażliwości .....	54
<b>[REDACTED]</b>		
<b>[REDACTED]</b>		
<b>[REDACTED]</b>		
<b>7.</b>	<b>WALIDACJA.....</b>	<b>59</b>
7.1.	Walidacja wewnętrzna .....	59
7.2.	Walidacja konwergencji.....	59
7.3.	Walidacja zewnętrzna .....	63
<b>8.</b>	<b>PODSUMOWANIE I WNIOSKI .....</b>	<b>64</b>
<b>9.</b>	<b>OGRANICZENIA.....</b>	<b>66</b>
<b>10.</b>	<b>DYSKUSJA .....</b>	<b>68</b>
<b>11.</b>	<b>BIBLIOGRAFIA .....</b>	<b>72</b>
<b>12.</b>	<b>SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW .....</b>	<b>76</b>
<b>13.</b>	<b>ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI .....</b>	<b>78</b>

<b>ANEKS A</b> .....	<b>81</b>
A.1. Wyszukiwania .....	81
A.1.1. Analizy ekonomiczne .....	81
A.1.2. Użyteczności .....	83
A.1.3. Śmiertelność związana z hospitalizacją z powodu RSV .....	85
A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne .....	87
A.3. Parametry modelu .....	90
A.4. Walidacja wewnętrzna .....	92

## INDEKS SKRÓTÓW

<b>AOTMiT</b>	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w Polsce
<b>BPD</b>	Dysplazja oskrzelowo-płucna ( <i>Bronchopulmonary dysplasia</i> )
<b>CEAC</b>	Krzywa akceptowalności ( <i>Cost-effectiveness acceptability curve</i> )
<b>CHD</b>	Wrodzona wada serca ( <i>Congenital heart disease</i> )
<b>ChPL</b>	Charakterystyka produktu leczniczego
<b>CLD</b>	Przewlekła choroba płuc ( <i>Chronic lung disease</i> )
<b>CPI</b>	Wskaźnik dóbr usług konsumpcyjnych ( <i>Consumer Price Index</i> )
<b>EQ-5D</b>	Kwestionariusz oceny jakości życia ( <i>EuroQol 5D</i> )
<b>GUS</b>	Główny Urząd Statystyczny
<b>HUI</b>	Indeks użyteczności stanów zdrowia ( <i>Health Utility Index</i> )
<b>ICER</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-efektywności ( <i>Incremental cost-effectiveness ratio</i> )
<b>JGP</b>	Jednorodne Grupy Pacjentów
<b>ICS</b>	Kortykosteroidy wziewne ( <i>Inhaled corticosteroids</i> )
<b>ICU</b>	Oddział intensywnej terapii ( <i>Intensive care unit</i> )
<b>ICUR</b>	Inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności ( <i>Incremental cost-utility ratio</i> )
<b>KROK</b>	Krajowy Rejestr Operacji Kardiologicznych
<b>LY</b>	Lata życia ( <i>Life years</i> )
<b>m.c.</b>	Masa ciała
<b>m.ż.</b>	Miesiąc życia
<b>NFZ</b>	Narodowy Fundusz Zdrowia

<b>OAIT</b>	Oddział anestezjologii i intensywnej terapii
<b>OIOM</b>	Oddział intensywnej opieki medycznej
<b>OR</b>	Iloraz szans ( <i>Odds ratio</i> )
<b>PL</b>	Program lekowy
<b>PLC</b>	Placebo
<b>QALY</b>	Lata życia skorygowane jakością ( <i>Quality-adjusted life years</i> )
<b>RCT</b>	Randomizowane badanie kliniczne ( <i>Randomized controlled trial</i> )
<b>RR</b>	Ryzyko względne ( <i>Relative risk</i> )
<b>■</b>	■
<b>RSV</b>	Syncytialny wirus oddechowy ( <i>Respiratory syncytial virus</i> )
<b>VBA</b>	Język programowania ( <i>Visual Basic for Applications</i> )
<b>WHO</b>	Światowa Organizacja Zdrowia ( <i>World Health Organization</i> )

## STRESZCZENIE

### ■ Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności paliwizumabu (Synagis®) stosowanego w ramach programu lekowego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.

### ■ Metodyka

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. W tym celu opracowano model w postaci drzewa decyzyjnego, uwzględniający możliwość występowania ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji, związane ze wspomnianymi hospitalizacjami ryzyko zgonu oraz obniżenie jakości życia pacjentów.

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca:

- jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego,
- z umiarkowanym i ciężkim pierwotnym nadciśnieniem płucnym,
- z sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%.

Jest to populacja węższa niż populacja rejestracyjna paliwizumabu, która uwzględnia dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie CHD.

Ocenianą w analizie interwencją jest paliwizumab podawany raz w miesiącu w dawce 15 mg/kg m.c. w sezonie zakażeń RSV. Jako komparator, ze względu na brak innych dostępnych opcji terapeutycznych, przyjęto brak profilaktyki RSV.

Analizę przeprowadzono w dożywotnim horyzoncie czasowym, z perspektywy płatnika publicznego (NFZ), która ze względu na uwzględnione w analizie kategorie kosztowe jest tożsama z poszerzoną perspektywą płatnika (płatnik publiczny (NFZ) + pacjent). Uwzględniono koszty paliwizumabu i jego podania oraz hospitalizacji związanych z zakażeniami RSV. Dodatkowo w analizie wrażliwości uwzględniono koszty leczenia długoterminowych powikłań RSV (astma). [REDACTED]

[REDACTED] Efekty działania rozważanych opcji terapeutycznych wyznaczono w oparciu o wyniki analizy klinicznej. Roczne stopy dyskontowe ustalono na 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych. Wysokość progu opłacalności obowiązującą na dzień zakończenia analizy określono na kwotę 130 002 zł. Wartości użyteczności dla stanów uwzględnionych w modelu wyodrębniono na podstawie badania Greenough 2004 odnalezionego w ramach przeprowadzonego przeglądu systematycznego publikacji medycznych dotyczących analizowanego zagadnienia.

W ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.



## ■ Wyniki analizy

### Wyniki w zakresie efektów zdrowotnych

[Redacted text block]

### Podsumowanie oceny ekonomicznej

#### *Perspektywa płatnika publicznego*

[Redacted text block]

#### *Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta*

[Redacted text block]

## ■ Wnioski końcowe

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

# 1. WPROWADZENIE

## 1.1. Cel

Celem analizy ekonomicznej jest ocena opłacalności paliwizumabu (Synagis®) stosowanego w ramach programu lekowego (PL) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (*respiratory syncytial virus*, RSV) w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.

Analizę przeprowadzono zgodnie ze schematem PICO (populacja, interwencja, komparator, wyniki / punkty końcowe):

### Populacja

Populację docelową analizy stanowią dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca (*congenital heart disease*, CHD):

- jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego,
- z umiarkowanym i ciężkim pierwotnym nadciśnieniem płucnym,
- z sinicznymi wadami serca, z przezskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu lekowego przedstawiono w rozdziale 1.5.

Populacja docelowa jest węższa niż populacja rejestracyjna paliwizumabu, która uwzględnia dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie CHD [1]. Większość wytycznych praktyki klinicznej zaleca stosowanie profilaktyki paliwizumabem u dzieci z istotnymi hemodynamicznie CHD, w wieku poniżej 1. roku życia. Ponadto wytyczne podkreślają, że dzieci te stanowią populację, w której ryzyko wystąpienia poważnej infekcji spowodowanej RSV jest największe, a zatem jest to populacja w której korzyść zdrowotna z podania paliwizumabu będzie potencjalnie największa.

### Interwencja

Paliwizumab w dawce 15 mg/kg mc., podawany we wstrzyknięciu domięśniowym raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV, maksymalnie 5 dawek.

### Komparator

Brak profilaktyki RSV.

## Punkty końcowe

- koszty interwencji medycznych (zł),
- koszt leczenia powikłań wymagających hospitalizacji (zł),
- efekty zdrowotne mierzone za pomocą lat życia skorygowanych jakością (QALY),
- inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR),
- cena progowa wyrażona jako cena zbytu netto.

## 1.2. Problem zdrowotny

### Definicja

Szczegółowy opis problemu zdrowotnego został przedstawiony w analizie klinicznej [2]. Poniżej przedstawiono zagadnienia najistotniejsze z punktu widzenia założeń przeprowadzonej analizy ekonomicznej.

Syncytialny wirus oddechowy (RSV) należy do pneumowirusów z rodziny *paramyxoviridae* i jest jedną z najczęstszych przyczyn infekcji dolnych dróg oddechowych (zapalenia oskrzeli, oskrzelików i płuc) u niemowląt i małych dzieci na całym świecie [3, 4].

Wrodzone choroby serca (CHD) to nieprawidłowości w strukturze serca lub jego czynności występujące od chwili urodzenia [5]. W zależności od obecności lub braku przecieków prawo-lewych wyróżnia się siniczne i niesiniczne wady serca. Siniczne wady serca są przyczyną niedotlenienia organizmu [6].

O hemodynamicznie istotnej CHD mówi się gdy wada zmienia przepływ krwi lub istotnie wpływa na krążenie. Hemodynamicznie istotne CHD występują u niemowląt i dzieci z wadą serca nieoperowaną lub po częściowej korekcji, zarówno siniczną jak i niesiniczną w przypadku:

- nadciśnienia płucnego,
- zwiększonego przepływu płucnego,
- utrudnionego przepływu krwi w lewej części serca (np. koarktacja aorty),
- nieprawidłowego funkcjonowania komory (np. kardiomiopatia) [7].

### Grupy ryzyka

Na podstawie częstości występowania zakażeń RSV oraz przebiegu zakażenia wyodrębniono grupy pacjentów najbardziej narażone na negatywne skutki zakażenia. Wysokie ryzyko wystąpienia ciężkiej choroby dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV dotyczy dzieci:

- z wrodzonymi wadami serca,
- urodzonych przedwcześnie (<35 tyg. ciąży),
- z dysplazją oskrzelowo-płucną,

- z niedoborem odporności,
- z mukowiscydozą,
- z zespołem Downa,
- z zaburzeniami neurologicznymi,
- z ciężkimi chorobami nerwowo-mięśniowymi [8, 9].

Dzieci urodzone przedwcześnie, z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz niemowlęta z CHD są szczególnie narażone na zakażenia RSV. Dodatkowo, u dzieci tych przebieg choroby jest cięższy oraz wiąże się z koniecznością hospitalizacji jak również większym odsetkiem zgonów [9]. Częstość zgonów związanych z zakażeniem RSV w poszczególnych grupach ryzyka przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 1Tabela 3) [9].

**Tabela 1.**  
**Częstość zgonów w przebiegu zakażeń RSV w poszczególnych grupach ryzyka**

Grupa ryzyka	Częstość zgonów
Wrodzone wady serca	2–37%
Dysplazja oskrzelowo-płucna	3,5–23%
Wcześnieństwo (≤36 tydz. ciąży)	0–6,1%
Brak czynników ryzyka i chorób towarzyszących	<1%

Ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia RSV u dzieci z CHD jest wyższe w porównaniu z populacją bez CHD. Pobyt w szpitalu dzieci z CHD z zakażeniem RSV w porównaniu z dziećmi z grupy niskiego ryzyka jest wydłużony, większy odsetek pacjentów wymaga leczenia na oddziale intensywnej terapii, jak również stosowania mechanicznej wentylacji [10–14]. Najwyższe ryzyko ciężkiego przebiegu zakażenia RSV stwierdza się u niemowląt do 1. roku życia oraz u dzieci z hemodynamicznie istotną CHD [15].

Szacuje się, że ok. 35% dzieci z CHD wymaga interwencji chirurgicznej lub cewnikowania serca w pierwszym roku życia [6]. Zakażenie RSV może być przyczyną komplikacji pooperacyjnych lub odsuwania operacji w czasie [16]. Grupa ta jest również szczególnie podatna na zakażenia szpitalne, gdyż wiele dzieci wymaga długiej lub wielokrotnej hospitalizacji [10].

## Epidemiologia

Zakażenia pozaszpitalne RSV mają charakter sezonowy, w klimacie umiarkowanym pojawiają się głównie w okresie zimowo-wiosennym, choć okres zakażeń może rozciągać się nawet od października do kwietnia [3, 17].

Polskie dane dotyczące udziału zakażeń RSV w zakażeniach dróg oddechowych są niejednoznaczne. Według danych pochodzących z 6 ośrodków pediatrycznych, w sezonie 1999/2000 etiologię RSV potwierdzono u 21% niemowląt hospitalizowanych z powodu ostrych zakażeń dolnych dróg

oddechowych [18]. Badania prowadzone w jednym ośrodku w Warszawie w drugiej połowie lat 80. ubiegłego wieku pokazują, że odsetek zakażeń RSV wśród wszystkich zakażeń układu oddechowego wahał się między 35% a 52% [19]. Według nowszych badań prowadzonych w tym samym ośrodku, etiologię wirusową z dominacją RSV potwierdzono u 49,4% dzieci poniżej 2. roku życia hospitalizowanych w sezonie 1993/1994 [20].

Na podstawie danych NFZ raportowanych w formie statystyk jednorodnych grup pacjentów (JGP) w 2015 r. liczba hospitalizacji z powodu:

- zapalenia płuc wywołanego RSV (ICD-10: J12.1) wyniosła 2680,
- ostrego zapalenia oskrzelików u dzieci wywołanego wirusem RS (ICD-10: J21.0) wyniosła 1387 (Tabela 2).

**Tabela 2.**  
Hospitalizacje z powodu zakażeń RSV w roku 2015 wg statystyk JGP [21]

JGP	Liczba hospitalizacji	Hospitalizacje z powodu zakażenia RSV	
		Rozpoznanie ICD-10	Liczba hospitalizacji
<b>D18</b> (zapalenie płuc nietypowe wirusowe)	44 126	J12.1 (zapalenie płuc wywołane przez wirus RS)	2680
<b>P04</b> (choroby dolnych dróg oddechowych)	79 172	J21.0 (ostre zapalenie oskrzelików wywołane wirusem RS)	1387

Do jednej z grup najbardziej narażonych na negatywne skutki zakażenia RSV należą dzieci z CHD. W retrospektywnym badaniu przeprowadzonym w populacji amerykańskiej w latach 1989–1993, szacowana liczba hospitalizacji z powodu infekcji RSV w pierwszym roku życia, wynosiła 92/1000 dzieci z CHD i była trzykrotnie wyższa niż u dzieci z niskim ryzykiem wystąpienia ciężkiego przebiegu zakażenia wirusem (30/1000 dzieci). Dla dzieci w drugim roku życia częstość hospitalizacji była zdecydowanie niższa i wynosiła 18/1000 dzieci z CHD oraz 3,7/1000 dzieci z niskim ryzykiem [22].

Istotną cechą wpływającą na zwiększenie ryzyka ciężkiego przebiegu zakażenia RSV jest rodzaj CHD. W prospektywnym badaniu kohortowym Meberg 2006 [23], prowadzonym w latach 1987–2004 w Norwegii obserwowano, że ryzyko hospitalizacji było znacząco wyższe u dzieci z hemodynamicznie istotnymi CHD niż u dzieci z łagodniejszymi wadami (9,2% vs 3,3%;  $p = 0,01$ ).

### Obraz kliniczny

U dzieci zakażenie wirusem RS może przebiegać w postaci:

- lekkiego nieżytu górnego odcinka układu oddechowego lub
- ciężkiego schorzenia dolnych dróg oddechowych (zapalenie płuc, zapalenie oskrzelików) [3].

Zakażenia górnych dróg oddechowych najczęściej mają charakter od łagodnych do umiarkowanych przeziębień, których objawem są kaszel, nieżyt, umiarkowana gorączka, które zwykle ustępują po ok. 1–2 tyg. [24]. U niemowląt i małych dzieci istnieje ryzyko rozprzestrzenienia się zakażenia na dolne

drogi oddechowe, co jest związane głównie z niedojrzałością układu oddechowego i odpornościowego. U ok. 25–40% niemowląt i dzieci pierwotne zakażenie RSV prowadzi do zapalenia oskrzelików (*bronchiolitis*) oraz zapalenia płuc.

Do najczęściej obserwowanych objawów w przebiegu zakażeń dolnych dróg oddechowych należą: niepokój, pobudzenie, przyspieszony oddech, świszczący oddech, duszność, tachykardia, a nawet sinica [3, 4, 25]. U wcześniaków oraz niemowląt poniżej 3. miesiąca życia charakterystyczną manifestacją zakażenia są bezdechy [14, 25]. W grupach wysokiego ryzyka, w szczególności w przypadku wcześniactwa, niemowląt i dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną oraz z CHD przebieg zakażeń zwykle jest ciężki i wymaga hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV [9].

### Rozpoznanie

Na podstawie obrazu klinicznego, wieku pacjenta oraz okresu, w którym wystąpiła infekcja można postawić podejrzenie zakażenia RSV. Rozpoznanie można potwierdzić poprzez stwierdzenie obecności wirusa w materiale pobranym od chorego za pomocą:

- izolacji wirusa w hodowli komórkowej,
- technik immunofluorescencyjnych wykrywających antygeny wirusa,
- technik immunoenzymatycznych wykrywających antygeny wirusa,
- reakcji RT-PCR (*reverse transcription-polymerase chain reaction*) [3, 14, 26].

### Powikłania i rokowanie

W większości przypadków zakażeń RSV rokowania są dobre, aczkolwiek u części pacjentów może dojść do lekkiej obturacji płuc, która może utrzymywać się przez długi czas [17]. U dzieci, u których doszło do zapalenia oskrzelików może rozwinąć się nadreaktywność oskrzeli a nawet astma, aczkolwiek wyniki badań są dyskusyjne [17, 27].

W przypadku dzieci z CHD zakażenie RSV może prowadzić do ciężkich komplikacji sercowo-naczyniowych takich jak:

- blok zatokowo-przedsionkowy,
- tachyarytmia,
- blok przedsionkowo-komorowy,
- zapalenie osierdzia,
- zapalenie mięśnia sercowego,
- całkowity blok serca,
- niewydolność prawej komory serca [14].

Ze względu na fakt, iż przebycie zakażenia RSV nie prowadzi do wykształcenia długoterminowej odporności często obserwuje się ponowne infekcje tym wirusem, aczkolwiek zwykle ich przebieg jest łagodniejszy [15].

Ryzyko zgonu związane z zakażeniem RSV uzależnione jest od współwystępowania dodatkowych czynników ryzyka. Śmiertelność z powodu zakażeń RSV jest najwyższa u dzieci z CHD, gdzie wynosi od 2% do nawet 37% [9]. Częstość zgonów w poszczególnych grupach ryzyka przedstawiono poniżej (Tabela 3).

**Tabela 3.**  
Częstość zgonów w przebiegu zakażeń RSV w poszczególnych grupach ryzyka [9]

Grupa ryzyka	Częstość zgonów
Dysplazja oskrzelowo-płucna	3,5–23%
Wrodzone wady serca	2–37%
Wcześnieństwo (≤36 tydz. ciąży)	0–6,1%
Szpitalne infekcje RSV	0–12,2%
Konieczność pobytu na OIOM	1,1–33%
Brak czynników ryzyka i chorób towarzyszących	<1%
Różne czynniki ryzyka lub niezdefiniowane czynniki ryzyka	0–5,9%

## Leczenie

Leczenie zakażeń wywołanych przez wirus RS jest przede wszystkim leczeniem objawowym.

Postępowanie w przypadku zapalenia oskrzelików lub zapalenia płuc jest zróżnicowane i uzależnione od stanu klinicznego oraz obecności czynników ryzyka. Leczenie może być prowadzone ambulatoryjnie, a w przypadku ciężkich zakażeń w warunkach szpitalnych [18].

Leczenie obejmuje nawilżanie powietrza, podawanie tlenu w przypadku niedotlenienia (gdy saturacja zmniejsza się do 90–92%), inhalacje solą fizjologiczną, oklepywanie klatki piersiowej, a także ułożenie ciała w pozycji sprzyjającej drenażowi dróg oddechowych. Bardzo istotnym elementem postępowania leczniczego jest odpowiednia podaż płynów oraz stałe uważne monitorowanie parametrów życiowych dziecka [17, 18].

W leczeniu objawowym zastosowanie mają również:

- antybiotyki,
- leki przeciwzapalne (głównie kortykosteroidy systemowe lub wziewne) – brak dowodów potwierdzających ich skuteczność,
- leki rozszerzające oskrzela (np. albuterol) – w przypadku zapalenia oskrzelików przynoszą chwilową poprawę [17, 28].

Ze względu na fakt, iż zakażenia RSV bardzo rzadko ulegają nadkażeniu bakteryjnemu nie zaleca się rutynowego stosowania antybiotyków. Wykazano, iż w grupie dzieci leczonych w szpitalu zakażenie bakteryjne stwierdzono u ok. 2%, a najczęściej diagnozowanym zakażeniem bakteryjnym jest ostre zapalenie ucha środkowego [29].



## **Profilaktyka zakażeń RSV**

Ze względu na brak skutecznych metod leczenia zakażeń RSV jedynym sposobem zapobiegania ciężkim powikłaniom infekcji RSV jest profilaktyka.

Efektywną formą profilaktyki jest immunizacja bierna polegająca na dostarczeniu do organizmu przeciwciał skierowanych przeciw wirusowi RS. Podanie zwykłej poliklonalnej immunoglobuliny nie hamuje zakażenia, ponieważ poziom swoistych przeciwciał anti-RSV jest w niej zbyt niski [17].

Obecnie jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń RSV jest paliwizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne anti-RSV. Paliwizumab jest stosowany w celu zapobiegania infekcjom RSV w grupach wysokiego ryzyka. Pierwotnie był produkowany w formie liofilizowanej. Skuteczność tej formułacji jest powszechnie uznana, jednakże podanie preparatu wymaga wcześniejszego rozpuszczenia w sterylnej wodzie. W 2004 roku agencja FDA dopuściła do obrotu paliwizumab w formie płynnej, która jest gotowa do podania co ułatwia jego stosowanie i eliminuje ryzyko błędu podczas przygotowania roztworu [30]. W randomizowanym badaniu II fazy wykazano biorównoważność postaci liofilizowanej i płynnej paliwizumabu [31].

Wśród preparatów mających zastosowanie w biernej profilaktyce zakażeń RSV wymienia się również motawizumab, przy czym dotychczas nie został on dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej [32].

### **1.3. Interwencja oceniana**

Paliwizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1κ, skierowanym przeciw epitopowi w antygenowym miejscu A białka fuzyjnego RSV [1].

#### **Grupa farmakoterapeutyczna**

Specyficzne immunoglobuliny, kod ATC: J06BB16 [1].

#### **Mechanizm działania**

Paliwizumab wykazuje silne działanie neutralizujące wirus i hamujące fuzję, w przypadku obydwu podtypów RSV (A i B). Paliwizumab wiąże się z wysoce konserwatywnym regionem domeny pozakomórkowej dojrzałego białka F wirusa, zwanego miejscem antygenowym II lub miejscem antygenowym A [1].

## **Wskazania do stosowania**

Paliwizumab jest wskazany w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez 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 [1].

## **Przeciwwskazania**

Do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne [1].

## **Dawkowanie i droga podania**

Paliwizumab w dawce 15 mg/kg mc., podawany we wstrzyknięciu domięśniowym raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV, maksymalnie 5 dawek [1].

## **Działania niepożądane**

Do działań niepożądanych występujących bardzo często ( $\geq 1/10$ ) należą: wysypka i gorączka. Zdarzenia występujące często (od 1/100 do 1/10) to odczyn w miejscu podania i bezdech [1].

## ***Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności***

Tak jak w przypadku każdego wstrzyknięcia domięśniowego, należy zachować ostrożność, podając paliwizumab pacjentom z małopłytkowością lub innymi zaburzeniami krzepliwości krwi. Po podaniu paliwizumabu zgłaszano reakcje alergiczne, w tym bardzo rzadko przypadki anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego, w związku z tym produkty lecznicze stosowane w leczeniu ciężkich reakcji nadwrażliwości, w tym anafilaksji i wstrząsu anafilaktycznego, powinny być dostępne do natychmiastowego zastosowania po podaniu paliwizumabu. W przypadku umiarkowanego do ciężkiego ostrego zakażenia lub choroby przebiegającej z gorączką, może być konieczne odroczenie podania paliwizumabu, chyba że w opinii lekarza wstrzymanie podania produktu spowoduje większe zagrożenie [1].

### **Status rejestracyjny**

Produkt leczniczy Synagis® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie AbbVie Ltd 13 sierpnia 1999 r. Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 13 sierpnia 2009 r [1].

### **Status refundacyjny w Polsce**

Aktualnie produkt leczniczy Synagis® nie jest w Polsce finansowany ze środków publicznych w przedmiotowym wskazaniu [33].

### **Wytwórca i preparaty dostępne w Polsce**

Synagis® (AbbVie Ltd) [34]

## **1.4. Komparator**

Ze względu na brak dostępnych i skutecznych metod leczenia przyczynowego infekcji RSV jedyną opcją postępowania jest profilaktyka. Aktualnie, jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń RSV jest paliwizumab.

W związku z powyższym, komparatorem dla paliwizumabu w niniejszej analizie jest brak profilaktyki RSV.

## **1.5. Projekt programu lekowego**

### **Kryteria kwalifikacji**

Istotna hemodynamicznie wrodzona wada serca u dzieci poniżej 12 m.ż. z:

- jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego,
- z umiarkowanym lub ciężkim pierwotnym nadciśnieniem płucnym,
- z sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%.

Immunizację należy rozpocząć przed ukończeniem pierwszego roku życia. [35]

### **Określenie czasu leczenia w programie**

Lek podawany jest podczas sezonu zakażeń wirusem RS (od 1 października do 30 kwietnia) co miesiąc, maksymalnie 5 dawek. Świadczeniobiorca otrzymuje paliwizumab w trakcie pobytu na oddziale lub w ambulatorium. Po operacji serca z użyciem krążenia pozaustrojowego zaleca się podanie kolejnej dawki leku, jak najszybciej po ustabilizowaniu się stanu pacjenta [35].

### **Kryteria wyłączenia z programu:**

- objawy nadwrażliwości na paliwizumab lub jakiegokolwiek ze składników występujących w preparacie;
- objawy nadwrażliwości na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne;
- brak zgody pacjenta [35].

### **Schemat dawkowania leków w programie**

Lek podawany jest w dawce 15 mg/kg masy ciała, we wstrzyknięciu domięśniowym, raz w miesiącu [35].

## **1.6. Uzasadnienie metodyki analizy**

Analizę ekonomiczną przeprowadzono na podstawie wyników analizy efektywności klinicznej, w której dokonano systematycznego przeglądu randomizowanych badań klinicznych dotyczących skuteczności i bezpieczeństwa ocenianej interwencji [2].

W ramach przeglądu wykazano, że stosowanie comiesięcznej profilaktyki z wykorzystaniem paliwizumabu wiąże się z redukcją ryzyka ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji oraz ryzyka hospitalizacji bez względu na przyczynę. W grupie dzieci, u których stosowano profilaktykę paliwizumabem, ryzyko ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji oraz ryzyko hospitalizacji bez względu na przyczynę było istotnie statystycznie mniejsze w porównaniu do grupy kontrolnej otrzymującej placebo. Przewagę paliwizumabu nad placebo odnotowano również odnośnie do redukcji ryzyka przedłużonej hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV [2].

Wykazano również istotną statystycznie redukcję liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, oraz liczby dni hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV, podczas których wymagane było zwiększone podawanie tlenu, przypadającą na 100 dzieci w grupie stosującej paliwizumab w porównaniu z grupą placebo [2].

Ze względu na wykazane istotne statystycznie różnice w ważnych z punktu widzenia analizy ekonomicznej punktach końcowych, w celu zobrazowania wpływu tych różnic na wyniki końcowe, zdecydowano o wykonaniu analizy kosztów-użyteczności.

## 2. METODYKA

### 2.1. Technika analityczna

Analizę ekonomiczną przeprowadzono w formie analizy kosztów-użyteczności. Koszty oraz efekty zdrowotne dla porównywanych schematów zostały wyznaczone w oparciu o model zbudowany na potrzeby niniejszej analizy, który umożliwia przeprowadzenie symulacji działań profilaktycznych w zakresie przeciwdziałania zakażeniom RSV w grupie dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca w dożywotnym horyzoncie czasowym.

Zasadniczym elementem analizy kosztów-użyteczności jest uwzględnienie informacji o tym, jak przebieg choroby wpływa na jakość życia pacjentów. Im gorsza jest jakość życia pacjenta w określonym stanie zdrowia, tym niższą wagę (użyteczność) przypisuje się danemu stanowi. Użyteczność stanu zdrowia zawiera się najczęściej w przedziale [0,1], gdzie 1 oznacza użyteczność stanu pełnego zdrowia, natomiast 0 oznacza użyteczność przypisywaną zgonowi. Dopuszcza się także użyteczności ujemne, które opisują stany gorsze niż śmierć.

Znając ścieżkę życia pacjenta w modelu, możliwe jest wyznaczenie przeżycia skorygowanego o jakość (QALY). Zestawienie wyników kosztowych oraz QALY dla porównywanych interwencji pozwala wyznaczyć inkrementalny współczynnik kosztów-użyteczności (ICUR, *incremental cost-utility ratio*), będący podstawą do wnioskowania o opłacalności analizowanej interwencji.

$$ICUR_{L\ vs\ K} = \frac{koszt_L - koszt_K}{QALY_L - QALY_K}$$

Oceniany lek zostanie uznany za interwencję opłacalną w porównaniu z komparatorem, jeżeli ICUR przyjmie wartość niższą od progu opłacalności. Im niższa wartość ICUR, tym mniej będzie kosztować uzyskanie dodatkowej jednostki efektu zdrowotnego przy zastosowaniu ocenianego leku zamiast komparatora. Interwencja oceniana będzie dominować (będzie zdominowana) nad komparatorem, jeżeli jej stosowanie wiązać się będzie z niższymi (wyższymi) kosztami i większymi (mniejszymi) efektami zdrowotnymi – w takim przypadku nie wyznacza się ICUR.

### 2.2. Struktura modelu

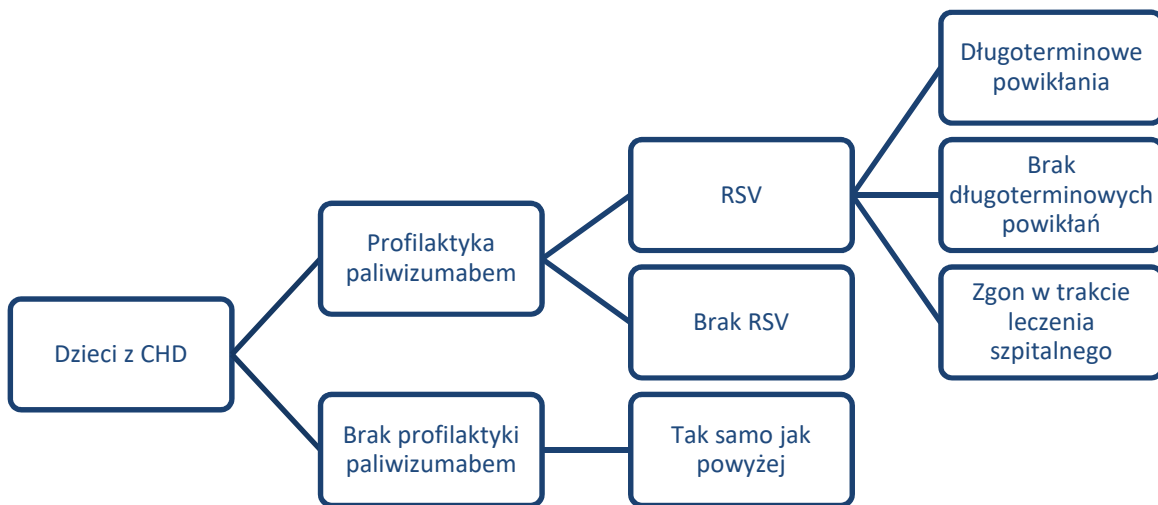
W celu oceny opłacalności stosowania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie CHD skonstruowano model w postaci drzewa decyzyjnego. W modelu porównano koszty i efekty zdrowotne uzyskiwane w przypadku zastosowania profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu oraz w przypadku braku profilaktyki RSV. Modelowanie obejmuje dożywotni horyzont czasowy, a długość cyklu w modelu wynosi 6 miesięcy.

Modelowanie rozpoczyna się w momencie rozpoczęcia sezonu RSV. W czasie trwania sezonu u pacjentów mogą wystąpić ciężkie powikłania RSV wymagające hospitalizacji. W przypadku wystąpienia wspomnianych powikłań pacjenci narażeni są na ryzyko zgonu w trakcie hospitalizacji, a u pacjentów, u których zgon nie wystąpi mogą pojawić się długoterminowe powikłania RSV (astma). Oprócz zgonu w związku z ciężkimi powikłaniami RSV w modelu uwzględniono śmiertelność związaną z CHD (dla pacjentów poniżej 16. r.ż.) oraz śmiertelność naturalną (dla pacjentów od 16. r.ż. wzwyż).

W modelu uwzględniono zróżnicowanie użyteczności warunkowane wystąpieniem ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji oraz koszty stosowania profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu, hospitalizacji związanych z występowaniem ciężkich powikłań RSV i leczenia długoterminowych powikłań RSV.

Strukturę modelu przedstawiono na poniższym schemacie (Rysunek 1) Szczegółowe informacje odnośnie założeń modelu oraz opis arkusza kalkulacyjnego i opcji modelu przedstawiono w rozdziale 4.

**Rysunek 1.**  
**Struktura modelu**



\* Istnieje możliwość przejścia z każdego stanu do stanu pochłaniającego jakim jest zgon

### 2.3. Populacja docelowa

Populację docelową stanowią dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca z:

- jawną niewydolnością serca, utrzymującą się pomimo leczenia farmakologicznego,
- z umiarkowanym i ciężkim pierwotnym nadciśnieniem płucnym,
- z siniczymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%.

Szczegółowe kryteria kwalifikacji do programu lekowego przedstawiono w rozdziale 1.5.

Populacja docelowa jest węższa niż populacja rejestracyjna paliwizumabu, która uwzględnia dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie CHD [1]. Większość wytycznych praktyki klinicznej zaleca stosowanie profilaktyki paliwizumabem u dzieci z istotnymi hemodynamicznie CHD, w wieku poniżej 1. roku życia. Ponadto wytyczne podkreślają, że dzieci te stanowią populację, w której ryzyko wystąpienia poważnej infekcji spowodowanej wirusem RS jest największe, a zatem jest to populacja w której korzyść zdrowotna z podania paliwizumabu będzie potencjalnie największa.

## **2.4. Porównywane interwencje**

W niniejszej analizie porównano paliwizumab w profilaktyce zakażeń RSV w grupie dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca z brakiem profilaktyki RSV.

## **2.5. Perspektywa analizy**

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (Narodowy Fundusz Zdrowia, NFZ) oraz ze wspólnej perspektywy płatnika publicznego i pacjenta.

Z uwagi na uwzględnione w analizie podstawowe dane kosztowe, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego i pacjenta. Rozbieżności pojawiają się jedynie w przypadku uwzględnionych w analizie wrażliwości długoterminowych powikłań RSV (astma). W tym przypadku przedstawiono oddzielnie wyniki z perspektywy NFZ oraz perspektywy NFZ i pacjenta.

## **2.6. Horyzont czasowy analizy**

Analizę przeprowadzono w 100-letnim horyzoncie czasowym, określonym jako horyzont dożywności.

Różnice w skuteczności stosowania paliwizumabu w porównaniu z brakiem profilaktyki RSV przekładają się na różnice w kosztach leczenia powikłań, a także w przeżywalności pacjentów oraz jakości ich życia.

## **2.7. Efekty zdrowotne**

W analizie ekonomicznej uwzględniono wpływ profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu na częstość występowania ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji. Uwzględniono ponadto śmiertelność związaną z hospitalizacją spowodowaną infekcją RSV.

Skuteczność porównywanych interwencji oszacowano w oparciu o wyniki badania Feltes 2003 [7].

Dane dotyczące użyteczności poszczególnych stanów zdrowia uwzględnionych w modelu oszacowano na podstawie przeprowadzonego systematycznego przeszukania baz informacji medycznych. Wartości użyteczności dla dzieci wymagających hospitalizacji z powodu ciężkich powikłań wynikłych z zakażenia wirusem RS oraz dla dzieci, u których nie było potrzeby hospitalizacji zaczerpnięto z badania Greenough 2004 [36]. Opis przeprowadzonego przeszukania przedstawiono w aneksie (rozdz.A.1.2), natomiast szczegółowy opis danych dotyczących użyteczności stanów zdrowia uwzględnionych w niniejszej analizie przedstawiono w rozdziale 3.4.

## 2.8. Koszty

Uwzględniono wyłącznie koszty bezpośrednie medyczne. Wyodrębniono następujące kategorie kosztowe:

- koszty paliwizumabu (rozdział 3.7.1),
- koszty podania produktu leczniczego (rozdział 3.7.2),
- koszty hospitalizacji pacjentów (rozdział 3.7.3),
- koszty długoterminowych powikłań RSV – wyłącznie w ramach analizy wrażliwości (rozdział 3.7.4).

Cenę jednostkową paliwizumabu uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Koszty podania produktu leczniczego, koszty hospitalizacji oraz koszty długoterminowych powikłań RSV oszacowano przy uwzględnieniu zasad finansowania świadczeń medycznych w ramach opieki zdrowotnej finansowanej ze środków publicznych.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]



## 2.10. Dyskontowanie

Horyzont czasowy analizy ekonomicznej przekracza 1 rok, w związku z czym uwzględniono dyskontowanie efektów zdrowotnych i kosztów.

W scenariuszu głównym analizy ekonomicznej przyjęto, że roczne stopy dyskontowe wynoszą 5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych, zgodnie z wytycznymi AOTM oraz rozporządzeniem Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku w sprawie minimalnych wymagań, jakie muszą spełniać analizy uwzględnione we wnioskach refundacyjnych [37].

W ramach jednokierunkowej analizy wrażliwości przetestowano następujące warianty dotyczące stóp dyskontowych:

- 5% dla kosztów i efektów zdrowotnych (Scenariusz 1a),
- 0% dla kosztów i efektów zdrowotnych (Scenariusz 1b),
- 5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych (Scenariusz 1c).

## 2.11. Próg opłacalności

Próg opłacalności to maksymalny akceptowany koszt uzyskania jednostki efektu zdrowotnego. Zależy od jednostki efektu zdrowotnego oraz skłonności płatnika do płacenia za dodatkowy efekt zdrowotny. Zgodnie art.12 pkt 13 oraz art. 119 ust. 2 pkt 7 ustawy z dnia 12 maja 2011 roku o refundacji leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych, wysokość progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość ustala się w wysokości trzykrotności Produktu Krajowego Brutto na jednego mieszkańca, o którym mowa w art. 6 ust. 1 ustawy z dnia 26 października 2000 r. o sposobie obliczania wartości rocznego produktu krajowego brutto (Dz. U. Nr 114, poz. 1188 oraz z 2009 r. Nr 98, poz. 817).

Wysokość progu opłacalności obowiązująca na dzień zakończenia analizy wynosi 130 002 zł (3 x 43 334 zł) [38, 39].

Dodatkowo przedstawiono zależność prawdopodobieństwa opłacalności ocenianej technologii od wysokości progu opłacalności, dla progów z zakresu od 0 zł do 500 000 zł.

## 2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w modelu mogą podlegać zmianom w zależności od różnych czynników i okoliczności, których nie sposób w obecnej chwili przewidzieć. W związku z tym w ramach analizy przeprowadzono probabilistyczną analizę wrażliwości oraz jednokierunkowe analizy wrażliwości dla parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością.

## Probabilistyczna analiza wrażliwości

Probabilistyczna analiza wrażliwości (PSA) polega na przypisaniu parametrom modelu odpowiednich rozkładów prawdopodobieństwa, a następnie na przeprowadzeniu wielokrotnych symulacji dla zestawów parametrów każdorazowo losowanych z zadanych rozkładów prawdopodobieństwa. Uzyskane wyniki pozwalają na wyznaczenie przedziałów ufności dla wyników klinicznych i ekonomicznych, a także na wyznaczenie krzywych akceptowalności (CEAC) w przypadku analiz kosztów-żyteczności lub kosztów-efektywności.

W probabilistycznej analizie wrażliwości wykonywano 1 000 symulacji. W ramach każdej symulacji obliczono koszty, QALY oraz inkrementalny współczynnik kosztów-żyteczności (ICUR). Wyniki przeprowadzonych symulacji (różnica w kosztach, różnica w QALY) umieszczono na płaszczyźnie opłacalności. Każdy punkt zaznaczony na wykresie odpowiada jednej symulacji. Na osi poziomej zaznaczono różnicę w uzyskanych efektach zdrowotnych (QALY), a na osi pionowej różnicę w kosztach pomiędzy porównywanymi terapiami. Dodatkowo, na wykresie zaznaczono wynik analizy deterministycznej (trójkąt) oraz prostą obrazującą próg opłacalności (130 002 zł za dodatkowy rok życia w pełnym zdrowiu).

Dla poszczególnych parametrów uwzględnionych w modelu przyjęto następujące rozkłady prawdopodobieństwa (wartość średnią w rozkładach przyjęto na poziomie wartości z analizy deterministycznej, wariancję wyznaczono na podstawie danych z odnalezionych badań):

- dla ilorazu szans wystąpienia ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji w przypadku zastosowania paliwizumabu względem braku profilaktyki oraz kosztów hospitalizacji przyjęto rozkład lognormalny;
- dla częstości występowania ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji w przypadku braku profilaktyki, odsetka hospitalizacji wymagających przyjęcia na oddział intensywnej terapii oraz prawdopodobieństwa zgonu podczas hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV przyjęto rozkład beta na odcinku [0;1];
- dla początkowej masy ciała pacjentów, miesięcznego przyrostu masy ciała oraz liczby podań paliwizumabu przyjęto rozkład normalny.

## Jednokierunkowa analiza wrażliwości

Niezależnie od probabilistycznej analizy wrażliwości przetestowano zmienność wyników modelu w zależności od zmiany wartości parametrów, których oszacowanie obarczone było największą niepewnością lub które nie zostały uwzględnione w probabilistycznej analizie wrażliwości.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości zbadano wpływ na wyniki założeń dotyczących:

- stóp dyskontowych,
- liczby dawek paliwizumabu,
- początkowej masy ciała pacjentów,
- długości hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej,

- częstości hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej wśród pacjentów hospitalizowanych,
- uwzględnienia długoterminowych powikłań zakażenia RSV,
- użyteczności stanów zdrowia,
- okresu przez jaki wystąpienie ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji wpływa na obniżenie użyteczności.

Opis scenariuszy rozważanych w jednokierunkowych analizach wrażliwości, zakres zmienności poszczególnych parametrów oraz uzyskane wyniki przedstawiono w rozdziale 6.

### 3. DANE ŹRÓDŁOWE

#### 3.1. Charakterystyka populacji

W niniejszym rozdziale przedstawiono przyjęte w analizie założenia odnośnie charakterystyki populacji docelowej, tj.:

- odsetka kobiet w populacji docelowej – parametr determinujący śmiertelność po osiągnięciu 16. roku życia;
- masy ciała pacjentów – parametr determinujące wielkość stosowanych dawek paliwizumabu.

Odsetek kobiet w populacji docelowej ustalono na podstawie wyników badania Feltes 2003 [7].

W badaniu Feltes 2003 [7] oceniano skuteczność paliwizumabu u pacjentów w wieku poniżej 2 lat, podczas gdy populacja docelowa niniejszej analizy obejmuje pacjentów w wieku poniżej 1 roku. Dane z rejestru KROK wskazują, że średni wiek i masa ciała pacjentów w chwili przeprowadzania operacji serca u pacjentów z CHD wynoszą odpowiednio 5 miesięcy i 6 dni oraz 5,054 kg. Zgodnie z charakterystyką produktu leczniczego Synagis bezpośrednio po przeprowadzeniu operacji zalecane jest podanie dawki paliwizumabu. Zakładając pomyślny przebieg operacji, podawanie kolejnych dawek nie jest wskazane, gdyż pacjent z wyeliminowaną wadą serca nie należy już do grupy wysokiego ryzyka. W związku z tym zasadnym jest przyjęcie założenia, że w praktyce klinicznej w Polsce ostatnia dawka paliwizumabu podawana będzie bezpośrednio po operacji. Biorąc pod uwagę powyższe spostrzeżenia oraz średnią liczbę dawek paliwizumabu uwzględnioną w analizie (4,92), założono, że pierwsza dawka leku podawana jest pacjentom w wieku 2 miesięcy.

W celu oszacowania masy ciała pacjentów w chwili rozpoczęcia profilaktyki RSV oraz miesięcznych przyrostów masy ciała wykorzystano dane z rejestru KROK (masa ciała 5,054 kg w wieku 5 miesięcy) oraz dane z badania Knirsch 2009 [40]. Prospektywne kohortowe badanie Knirsch 2009 przeprowadzono w latach 2004 - 2006 w Uniwersyteckim Szpitalu Dziecięcym w Zurichu. Włączonych zostało 107 dzieci poniżej 1. roku życia z CHD, skierowanych na operację kardiochirurgiczną. Celem badania było określenie przed oraz pooperacyjnego przyrostu masy ciała wśród pacjentów z CHD poddanych operacji w pierwszym roku życia, czynników wpływających na przyrost masy ciała oraz określenie zależności między przyrostem masy ciała a rozwojem neurologicznym dziecka w 1 roku życia. Średni wiek ciążowy pacjentów wynosił 38,5 tygodnia, zaś średnia urodzeniowa masa ciała pacjentów z CHD 2,985 kg. Na tej podstawie założono, że średnia masa ciała w momencie rozpoczęcia profilaktyki RSV wynosi 3,50 kg (w 2 miesiącu życia), natomiast średni miesięczny przyrost masy ciała w kolejnych miesiącach 0,4 kg. Masa

Uwzględniona masa ciała jest znacznie niższa niż w badaniu Feltes 2003 [7], jednak biorąc pod uwagę sposób ustalania wielkości dawek paliwizumabu – w oparciu o masę ciała pacjentów – różnice w wielkości stosowanych dawek leku u poszczególnych pacjentów wynikające z różnic w masie ciała nie powinny mieć wpływu na uzyskiwane efekty terapeutyczne. W związku z tym, w analizie w celu wierniejszego odwzorowania wielkości stosowanych dawek paliwizumabu uwzględniono masę ciała oszacowaną dla warunków polskich, jednocześnie uwzględniając skuteczność paliwizumabu raportowaną w badaniu Feltes 2003 [7].

Parametry dotyczące charakterystyki pacjentów przyjęte w analizie podstawowej przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 4).

**Tabela 4.**  
**Charakterystyka pacjentów**

Parametr	Wartość (SD)	Źródło
Odsetek kobiet	46,2%	Feltes 2003 [7]
Początkowa masa ciała	3,50 kg (0,1)	dane KROK [41], Knirsch 2009 [40]
Miesięczny przyrost masy ciała	0,4 kg (0,04)	

W analizie wrażliwości uwzględniono początkową masę ciała pacjentów z badania Feltes 2003 (6,05 kg) oraz dodatkowo rozważono masę ciała o 20% niższą oraz wyższą od wartości przyjętej w analizie podstawowej, odpowiednio 2,77 kg i 4,16 kg (Scenariusz 3a-3c).

### 3.2. Dawkowanie paliwizumabu

W niniejszej analizie przyjęto dawkowanie paliwizumabu zgodne z charakterystyką produktu leczniczego [1] oraz dawkowaniem leku w badaniu Feltes 2003 [7], tj. 15 mg / kg mc. we wystrzyknięciu domięśniowym jeden raz w miesiącu w sezonie spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV. Na podstawie badania Feltes 2003 przyjęto, że paliwizumab podawany jest przez 5 miesięcy, a średnia liczba podanych dawek leku wynosi 4,92 (w badaniu Feltes 2003 92% pacjentów otrzymało każdą z przewidzianych pięciu dawek paliwizumabu; w przypadku pozostałych pacjentów założono konserwatywnie, że otrzymują oni 4 dawki leku).

W praktyce klinicznej średnia ilość podawanych dawek paliwizumabu będzie z dużym prawdopodobieństwem niższa niż zakładana w niniejszej analizie (odpowiednie oszacowania przeprowadzone zostały w ramach analizy BIA [42]). Niemniej jednak w celu zachowania spójności pomiędzy uzyskiwanymi efektami terapeutycznymi a zużytymi w tym celu zasobami, liczba dawek paliwizumabu, podobnie jak skuteczność profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu, ustalona została w oparciu o wyniki badania Feltes 2003. Założenie to przyjęto konserwatywnie.

Należy zaznaczyć, iż paliwizumab w dawce 15 mg/kg mc., podawany jest we wstrzyknięciu domięśniowym raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV.

W ramach analizy wrażliwości uwzględniono szacowaną w ramach analizy BIA średnią liczbę podań paliwizumabu w praktyce klinicznej w Polsce, wynoszącą 3,67 (Scenariusz 2).

### 3.3. Efektywność interwencji

Dane na temat skuteczności profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu zostały zaczerpnięte z badania Feltes 2003 [7], tj. jedynego badania RCT uwzględnionego w przeprowadzonej analizie klinicznej. [2] W badaniu tym pierwszorzędowy punkt końcowy stanowiła częstość występowania ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji. Wyniki badania wskazują na istotną statystycznie redukcję częstości występowania ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji w przypadku zastosowania paliwizumabu względem placebo. Częstość hospitalizacji wśród pacjentów z CHD w zależności od stosowanej interwencji przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

**Tabela 5.**  
Częstość hospitalizacji

Parametr	Paliwizumab [n/N (%)]	Placebo [n/N (%)]	OR [95%CI]
Częstość ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji	34/639 (5,3)	63/648 (9,7)	<b>0,52 [0,34;0,80]</b>

W przypadku części pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkich powikłań zakażeń RSV konieczne jest przyjęcie na oddział intensywnej terapii. W celu wyznaczenia odsetka pacjentów wymagających tego typu hospitalizacji posłużono się danymi z badania Feltes 2003. Wyznaczono wartość średnią dla obu ramion badania Feltes 2003, tym samym zakładając, że częstość hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii nie jest bezpośrednio zależna od stosowania/braku stosowania profilaktyki RSV. Oszacowaną wartość przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 6).

**Tabela 6.**  
Odsetek hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wśród pacjentów hospitalizowanych

Parametr	Wartość
Odsetek hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wśród ogółu hospitalizacji	38,1%

Odnaleziono zostało również badanie Altman 2000 [10], które stanowiło źródło danych na temat odsetka hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wśród ogółu hospitalizacji. Ze względu na fakt, iż nie jest to badanie randomizowane, dane z badania zostały uwzględnione w analizie wrażliwości. Badanie epidemiologiczne Altman 2000 zostało przeprowadzone na pacjentach z wrodzoną wadą

serca, z infekcją wirusem RS w trakcie dwóch sezonów zakażeń RSV (lata 1994-1996). Wszyscy pacjenci przebywali w Dziecięcym Szpitalu w Teksasie. Spośród 1091 dzieci hospitalizowanych w związku z RSV, 63 miało CHD. Średni wiek pacjentów z CHD w chwili objęcia badaniem wynosił 16 miesięcy. Odsetek pacjentów z CHD wymagających intensywnej terapii wynosił 25%, zaś średni czas przebywania na oddziale 9,7 dnia. W związku z powyższym w analizie wrażliwości uwzględniono odsetek hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wśród ogółu hospitalizacji równy 25% (Scenariusz 5).

### 3.4. Użyteczności stanów zdrowia

W celu wyodrębnienia danych opisujących wartości użyteczności dla wszystkich stanów zdrowia uwzględnionych w modelu przeprowadzono przegląd systematyczny publikacji medycznych zamieszczonych w bazie Medline (przez PubMed [43]). Szczegółowy opis przeszukania jak również charakterystykę odrzuconych badań zamieszczono w aneksie do dokumentu (rozdział A.1.2).

Mediany wartości użyteczności dla poszczególnych stanów związanych z zakażeniem RSV zaczerpnięto z publikacji Greenough 2004 [36]. W publikacji opisane zostały wyniki ankiet wypełnianych przez rodziców 190 dzieci. Analiza obejmowała dzieci urodzone przed 32. tygodniem ciąży:

- hospitalizowane na oddziale intensywnej opieki medycznej w związku z RSV w ciągu tygodnia po urodzeniu,
- u których stwierdzono przewlekłą chorobę płuc,
- które w chwili przeprowadzania badania osiągnęły wiek 5 lat.

Pacjenci zostali podzieleni na dwie grupy w zależności od tego czy byli hospitalizowani z powodu RSV. Jakość życia została oszacowana za pomocą HUI 2 i HUI 3 (*Health Utilities Index*), wieloczynnikowych funkcji użyteczności umożliwiających pomiar stanu zdrowia w wielu wymiarach. Uzyskane w badaniu wartości użyteczności zamieszczono w poniższej tabeli (Tabela 7).

**Tabela 7.**  
Użyteczności stanów zdrowia – na podstawie Greenough 2004

Funkcja użyteczności	RSV [95%CI]	Brak RSV [95%CI]	p-value
HUI 2	0,88 [0,16;1,00]	0,95 [0,03;1,00]	0,0088
HUI 3	0,93 [-0,05;1,00]	0,97 [-0,32;1,00]	NS

NS – różnica nie istotna statystycznie

Kwestionariusze HUI są powszechnie używane jako narzędzie pomiaru stanów zdrowia. Na podstawie odpowiednio HUI 2 oraz HUI 3 można wyznaczyć 24 000 oraz 972 000 stanów zdrowia. Kwestionariusz HUI 2 został zaprojektowany tak, aby umożliwić stosowanie go wśród dzieci, zaś HUI 3 przeznaczono do oceny stanów zdrowia wśród pacjentów dorosłych. [36] W związku z tym, w analizie podstawowej uwzględniono wartości użyteczności uzyskane z zastosowaniem

kwestionariusza HUI 2. Ze względu na brak istotnych statystycznie różnic w użytecznościach w przypadku kwestionariusza HUI 3, w analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym wartość użyteczności jest taka sama bez względu na fakt wystąpienia infekcji RSV wymagającej hospitalizacji i wynosi 0,93 (Scenariusz 8).

Badanie Greenough 2004 [36] obejmowało dzieci w wieku 5 lat, niemniej jednak prawdopodobnym jest, że różnica w użytecznościach obserwowana u dzieci w wieku 5 lat utrzymuje się również w kolejnych latach życia. Takie założenie przyjmowane było w innych analizach ekonomicznych dotyczących rozważanej jednostki chorobowej, w których przyjęto, że wpływ hospitalizacji związanej z RSV na jakość życia pacjentów utrzymuje się przez 16 lat [44–47]. W związku z tym, w analizie podstawowej założono, że wpływ hospitalizacji związanej z zakażeniem wirusem RS na jakość życia pacjentów utrzymuje się do 16. roku życia. W analizie wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym wpływ hospitalizacji związanej z RSV na jakość życia pacjentów utrzymuje się do 5. roku życia (Scenariusz 7). Dodatkowo założono, że po upływie okresu obniżonej użyteczności pacjenci wracają do pełnego zdrowia, a użyteczność ich stanu zdrowia wynosi 1.

### 3.5. Długoterminowe powikłania RSV

Dane z badania Greenough 2001 [48] przeprowadzonego w Wielkiej Brytanii wskazują na zwiększone zużycie zasobów w okresie 2 lat po hospitalizacji związanej z RSV. W przeglądzie systematycznym Szabo 2013 [49] zestawiono wyniki badań raportujących częstość występowania długoterminowych powikłań RSV (astma), wskazujące na zwiększony odsetek pacjentów, u których występuje astma po hospitalizacji związanej z RSV. Z kolei autorzy przeglądu systematycznego Régnier 2013 [50] przeprowadzili metaanalizę badań, w ramach której wyznaczyli iloraz szans wystąpienia astmy u pacjentów po przebytej hospitalizacji z powodu RSV względem pacjentów bez przebytej hospitalizacji z powodu RSV. Wynikiem metaanalizy był iloraz szans równy 3,84 (95% CI: (3,23; 4,58)), wskazujący na większą częstość występowania astmy u pacjentów, u których we wczesnym okresie życia wystąpiło zakażenie RSV.

Dostępne dane nie pozwalają jednak na jednoznaczne wskazanie związku pomiędzy występowaniem długoterminowych powikłań a zakażeniem RSV, ze względu na niską jakość poszczególnych badań. W związku z tym w analizie podstawowej przyjęto założenie konserwatywne, polegające na nieuwzględnieniu występowania powikłań długoterminowych po infekcji RSV wymagającej hospitalizacji.

W analizie wrażliwości uwzględniono wariant, w którym zgodnie z wynikami badania Greenough 2001 [48], u wszystkich pacjentów poddawanych hospitalizacji związanej z RSV występuje zwiększone zużycie zasobów w okresie 2 lat po hospitalizacji (Scenariusz 6). Założono, że ponoszone w tym przypadku koszty, odpowiadają kosztom leczenia astmy (szczegóły w rozdziale 3.7.4).



### 3.6. Śmiertelność

W celu oszacowania parametrów związanych ze śmiertelnością w populacji docelowej wykorzystano dane z:

- badania Feltes 2003 [7] oceniającego skuteczność profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu względem placebo,
- badania Wren 2001 [51] oceniającego śmiertelność wśród dzieci z CHD w wieku poniżej 16 lat,
- publikacji Chu 2016 [52] oraz przeglądów systematycznych Welliver 2010 [53] i Szabo 2013 [54], w których analizie poddano częstość występowania zgonów związanych z hospitalizacją z powodu RSV,
- tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego z roku 2014 [55].

#### 3.6.1. Śmiertelność związana z ciężkimi powikłaniami RSV

W badaniu Feltes 2003 [7] nie wykazano istotnej statystycznie różnicy w częstości występowania zgonów pomiędzy ramionami paliwizumabu i placebo (3,3% vs 4,2%, p-value – 0,463). W związku z tym w analizie nie uwzględniono bezpośredniego związku częstości występowania zgonów z zastosowaniem rozpatrywanych interwencji. Uwzględniono natomiast ryzyko zgonu związane z występowaniem ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji.

W wyniku przeprowadzonego systematycznego przeglądu literatury (szczegóły dotyczące przeprowadzonego przeszukania znajdują się w aneksie – rozdział A.1.3) zidentyfikowano publikacje Chu 2016 [52] oraz dwa przeglądy systematyczne: Welliver 2010 [53] i Szabo 2013 [54].

W publikacji Chu 2016 [52] badaną populację stanowiły dzieci poniżej 2. roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, hospitalizowane z powodu zakażenia wirusem RS. Jednym z punktów końcowych badania była śmiertelność podczas hospitalizacji. W przeglądzie Welliver 2010 [53] analizowano śmiertelność wśród dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RS, w tym dzieci z CHD. Z kolei celem przeglądu Szabo 2012 była ocena śmiertelności wśród dzieci w wieku poniżej 2 lat hospitalizowanych z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV, a jedną z ocenianych grup pacjentów były dzieci z CHD. Łącznie zidentyfikowano 14 niepowtarzających się badań, w których raportowano dane o śmiertelności wśród dzieci z CHD. Wśród uwzględnionych badań znalazło się badanie Feltes 2003 [7].

Wyniki wybranych do analizy badań wskazują, że ryzyko zgonu związanego z hospitalizacją z powodu RSV wynosi od 0% do 37%. W analizie uwzględniono średnią śmiertelność z publikacji Chu 2016 oraz badań objętych przeglądami Welliver 2010 i Szabo 2013, ważoną wielkością próby w poszczególnych badaniach, wynoszącą 5,09%. Oszacowana wartość jest niższa niż wynik uzyskany w badaniu Feltes 2003 (5,9% dla ramienia paliwizumabu, 6,3% dla ramienia placebo). Biorąc pod uwagę przyjętą w analizie wyższą częstość hospitalizacji w przypadku braku stosowania profilaktyki RSV

(a w konsekwencji większą liczbę pacjentów narażonych na zgon związany z hospitalizacją), przyjęte założenie ma charakter konserwatywny.

Zestawienie wyników poszczególnych badań oraz uwzględnioną w analizie średnią śmiertelność przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 8).

**Tabela 8.**  
**Śmiertelność związana z ciężkimi powikłaniami RSV**

Publikacja	Liczebność populacji	Śmiertelność
Berger 2009 [56]	34	0,00%
Buckingham 2001 [57]	7	0,00%
Chu 2016 [52]	2518	4,88%
Feltes 2003 [7]	97	6,19%
Kanra 2005 [58]	19	0,00%
Kristensen 1998 [59]	7	0,00%
La Via 1993 [60]	14	21,43%
MacDonald [61]	27	37,04%
Meert 1989 [62]	13	7,69%
Moler 1992 [63]	79	2,53%
Navas 1992 [64]	260	3,46%
Tatochenko 2010 [65]	2	0,00%
Thorburn 2009 [66]	109	7,34%
Wang 1995 [67]	57	5,26%
<b>Średnia ważona</b>		<b>5,09%</b>

### 3.6.2. Śmiertelność związana z CHD

Dzieci z CHD narażone są na zwiększone ryzyko zgonu względem populacji ogólnej. Wyniki badania Wren 2001 [51] wskazują, że śmiertelność wśród osób z CHD wynosi 18,2% w pierwszym roku życia, a kolejne 3,8% pacjentów umiera przed osiągnięciem 16. roku życia, co przekłada się na roczne prawdopodobieństwa zgonu wynoszące 0,32% w tym okresie.

Średni wiek pacjentów w momencie rozpoczęcia profilaktyki RSV przyjęty w niniejszej analizie wynosi ok. 2 miesiące. Prawdopodobnym jest, że większość zgonów występujących w 1. roku życia ma miejsce w jego pierwszych kilku tygodniach, jednak dane z badania Wren 2001 [51] (ani żadne inne zidentyfikowane dane) nie pozwalają na wyznaczenie odpowiedniej proporcji. W związku z tym, w analizie wykorzystano dane z badania Feltes 2003 [7] dotyczące śmiertelności niezwiązanej z RSV (zgony związane z ciężkimi powikłaniami RSV zostały uwzględnione niezależnie, szczegóły powyżej). Dane te wskazują na śmiertelność w okresie prowadzenia profilaktyki (5 miesięcy) wynoszącą 3,3% (wartość średnia dla obu ramion badania Feltes 2003 [7]). Uwzględnienie śmiertelności niezwiązanej

z RSV w okresie prowadzenia profilaktyki RSV ma na celu bardziej realistyczne odzwierciedlenie przeżycia pacjentów z populacji docelowej, pozostaje jednak bez wpływu na inkrementalne wyniki analizy (śmiertelność naliczana jest w odniesieniu do wszystkich pacjentów w obu ramionach analizy, a koszty profilaktyki RSV czy też odsetek pacjentów hospitalizowanych z powodu RSV naliczane są niezależnie od niej).

W przypadku pacjentów od 1. do 16. roku życia założono, że śmiertelność roczna wynosi 0,32%, zgodnie z wynikami badania Wren 2001 [51]. Dla osób powyżej 16. roku życia przyjęto, że śmiertelność w populacji docelowej analizy nie różni się od śmiertelności populacji ogólnej Polski (szczegóły w rozdziale 3.6.3).

### 3.6.3. Śmiertelność naturalna

Ze względu na brak odnalezionych danych dotyczących śmiertelności w populacji pacjentów z CHD w wieku powyżej 16 lat, w celu określenia prawdopodobieństwa zgonu pacjentów od chwili osiągnięcia 16. roku życia w analizie wykorzystano dane na temat śmiertelności naturalnej populacji Polski, zaczerpnięte z tablic trwania życia Głównego Urzędu Statystycznego z roku 2014 [55]. Wykorzystane w analizie dane, tj. średnia śmiertelności dla osób w poszczególnym wieku (wyznaczona z uwzględnieniem rozkładu płci w populacji docelowej – dane zaczerpnięte z badania Feltes 2003 [7]) zestawione zostały w poniższej tabeli (Tabela 9).

**Tabela 9.**  
Śmiertelność naturalna (dot. pacjentów w wieku od 16 lat wzwyż)

Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu	Wiek	Prawd. zgonu
16	0,03%	33	0,09%	50	0,48%	67	1,96%	84	8,48%
17	0,04%	34	0,10%	51	0,53%	68	2,09%	85	9,32%
18	0,05%	35	0,11%	52	0,59%	69	2,23%	86	10,23%
19	0,06%	36	0,12%	53	0,65%	70	2,39%	87	11,21%
20	0,06%	37	0,13%	54	0,71%	71	2,56%	88	12,27%
21	0,06%	38	0,15%	55	0,78%	72	2,76%	89	13,40%
22	0,06%	39	0,16%	56	0,85%	73	2,98%	90	14,62%
23	0,06%	40	0,18%	57	0,93%	74	3,24%	91	15,93%
24	0,06%	41	0,20%	58	1,01%	75	3,54%	92	17,33%
25	0,06%	42	0,22%	59	1,10%	76	3,87%	93	18,81%
26	0,07%	43	0,24%	60	1,19%	77	4,26%	94	20,39%
27	0,07%	44	0,26%	61	1,28%	78	4,70%	95	22,06%
28	0,07%	45	0,29%	62	1,38%	79	5,18%	96	23,81%
29	0,07%	46	0,32%	63	1,49%	80	5,73%	97	25,65%
30	0,08%	47	0,36%	64	1,60%	81	6,33%	98	27,58%
31	0,08%	48	0,39%	65	1,71%	82	6,99%	99	29,58%



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

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

Szczegółowe informacje odnośnie dawkowania paliwizumabu oraz masy ciała pacjentów (determinującej wielkość stosowanych dawek leku) przedstawiono w rozdziałach odpowiednio 3.2 i 3.1.

### 3.7.2. Koszty podania

Paliwizumab podawany jest we wstrzyknięciu domięśniowym jeden raz w miesiącu w sezonie spodziewanego zagrożenia zakażeniem RSV.

Koszty związane z podaniem leku wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 27/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 kwietnia 2016 r. zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programu zdrowotne (lekowe) [68]. Uwzględniony w analizie koszt podania paliwizumabu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 13).

**Tabela 13.**  
Koszt podania paliwizumabu

Kod świadczenia	Nazwa świadczenia	Wartość punktowa	Wartość punktu	Wartość
5.08.07.0000004	przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu	2	52,00 zł	104,00 zł

### 3.7.3. Ciężkie powikłania RSV wymagające hospitalizacji

W przypadku części pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV konieczne jest przyjęcie na oddział intensywnej terapii (szczegóły w rozdziale 3.3), pozostali pacjenci hospitalizowani są na oddziale ogólnym.

Koszt hospitalizacji wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 110/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [69].

#### Pacjenci niewymagający pobytu na oddziale intensywnej terapii

Założono, że pacjenci niewymagający pobytu na oddziale intensywnej terapii będą hospitalizowani w ramach grupy JGP P04 – Choroby dolnych dróg oddechowych. Zgodnie z Zarządzeniem Nr 110/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [69], liczba dni finansowana wspomnianą grupą wynosi 17. Wyniki badania Feltes 2003 [7] wskazują, że średnia długość hospitalizacji na oddziale ogólnym wynosi 12,4 dni. W związku z tym w analizie założono, że w przypadku hospitalizacji na oddziale ogólnym płatnik publiczny nie będzie dopłacał ponad ryczałt finansowany uwzględnioną grupą JGP (Tabela 14).

**Tabela 14.**  
Koszt hospitalizacji pacjentów niewymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii

Kod grupy	Kod produktu	Nazwa grupy	Liczba dni pobytu finansowana grupą	Wartość punktowa	Wartość punktu	Wartość
P04	5.51.01.0014004	Choroby dolnych dróg oddechowych	17	60	52,00 zł	3120,00 zł

#### Pacjenci wymagający hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii

W analizie przyjęto, że pacjenci wymagający pobytu na oddziale intensywnej terapii będą hospitalizowani na oddziale anestezjologii i intensywnej terapii (OAIIT), a następnie na oddziale ogólnym w ramach grupy JGP P04 – Choroby dolnych dróg oddechowych. Wycena pobytu na oddziale OAIIT zależna jest od osiąganego przez pacjentów wyniku w skali TISS-28 (*Therapeutic Intervention Scoring System*). Na potrzeby analizy założono konserwatywnie, że pacjenci z infekcją RSV wraz ze współwystępowaniem wrodzonej wady serca osiągają 16 punktów w skali TISS-28, tj. wartość, dla której wycena jednego dnia pobytu na oddziale OAIIT jest najniższa. Na podstawie liczby pacjentów przebywających na OIOM (37 osób) oraz liczby dni pobytu na OIOM (562 dni) dla ramion paliwizumabu oraz placebo z badania Feltes 2003 [7] założono, że średnia długość pobytu na oddziale intensywnej terapii wynosi 15,2 dni.

Całkowity koszt hospitalizacji pacjenta wymagającego pobytu na oddziale intensywnej terapii przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 15).

**Tabela 15.**  
**Koszt hospitalizacji pacjentów wymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii**

Kod produktu	Nazwa grupy / świadczenia	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wartość punktu	Wartość	Liczba dni	Wartość hospitalizacji
5.51.01.0014004	P04 Choroby dolnych dróg oddechowych	60	52 zł	3 120,00 zł	-	3 120,00 zł
5.53.01.0004016	Leczenie w OAiIT dla dzieci - ocena wg skali TISS-28 dla dzieci - 16 pkt	13,85	52 zł	720,20 zł	15,2	10 939,25 zł
<b>Łączny koszt</b>						<b>14 059,25 zł</b>

W analizie wrażliwości uwzględniono krótszy czas pobytu pacjentów na oddziale OAiIT – 9,7 dnia – ustalony na podstawie wyników badania Altman 2000 [10] (Scenariusz 4).

### 3.7.4. Koszty długoterminowych powikłań RSV – astma oskrzelowa

W celu wyznaczenia kosztów leczenia astmy oskrzelowej po zakażeniu wirusem RS w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, dokonano wyszukiwania w bazach informacji medycznej. Przeszukiwanie ograniczono do danych zebranych w populacji polskiej. Odnaleziono 1 publikację spełniającą wskazane kryteria - Nowak 2008 [70], na podstawie której dokonano dalszej analizy.

W publikacji Nowak 2008 [70] wyznaczono średnie koszty bezpośrednie związane z leczeniem zaostrzeń astmy oskrzelowej u dzieci w Polsce. Retrospektywnej analizy kosztów bezpośrednich dokonano na podstawie dokumentacji medycznej pacjentów hospitalizowanych na Oddziale Alergologii Dziecięcej Akademickiego Szpitala Klinicznego we Wrocławiu w 2004 r. Definicje zaostrzenia oparto na wytycznych GINA 2002. W badaniu przeanalizowano dokumentację medyczną 40 pacjentów (w tym 26 chłopców) hospitalizowanych w 2004 roku, których średni wiek wynosił 10 lat. Koszty bezpośrednie zawarte w publikacji Nowak 2008 zawiera poniższa tabela (Tabela 16).

**Tabela 16.**  
**Koszty leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej w Polsce – Nowak 2008 [70]**

Kategoria kosztowa	Szpital		
	Średni koszt	CI-	CI+
Koszty farmakoterapii	144,71 zł	103,72 zł	185,69 zł
Koszty sprzętu medycznego	34,41 zł	30,57 zł	38,24 zł
Koszty badań laboratoryjnych w ASK	259,64 zł	232,94 zł	286,34 zł
Koszty badań diagnostycznych w ASK	82,88 zł	68,63 zł	97,14 zł

Kategoria kosztowa	Szpital		
	Średni koszt	CI-	CI+
Koszty badań diagnostycznych poza ASK	127,48 zł	90,20 zł	164,77 zł
Koszty pozostałe	1 889,25 zł	1 677,02 zł	2 101,48 zł
<b>Łączne koszty bezpośrednie</b>	<b>2 540,40 zł</b>	<b>2 273,52 zł</b>	<b>2 807,28 zł</b>

Koszty bezpośrednie leczenia zaostrzeń astmy zaktualizowano do cen z 2015 roku przy pomocy wskaźnika wzrostu cen towarów i usług konsumpcyjnych (CPI) za lata 2005-2015 [71]. Wykorzystane do dalszych analiz koszty bezpośrednie związane z leczeniem zaostrzeń astmy u dzieci przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 17).

**Tabela 17.**  
Koszty leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej zaktualizowane do cen z 2015 roku – Nowak 2008 [70]

Kategoria kosztowa	Szpital		
	Średni koszt	CI-	CI+
Całkowite koszty bezpośrednie	3 213,34 zł	2 875,76 zł	3 550,91 zł

Wyznaczone w publikacji Nowak 2008 koszty bezpośrednie, to koszty przypadające na jedno zaostrzenie astmy. Na potrzeby niniejszej analizy poszukiwano zatem badań obserwacyjnych zawierających średnią roczną liczbę zaostrzeń astmy. W wyniku niesystematycznego przeszukania odnalezione zostało retrospektywne obserwacyjne badanie Price 2012 przeprowadzone w Wielkiej Brytanii [72]. Do badania włączono pacjentów w wieku 4-80 lat, którzy jako pierwszy lek z grupy leków kontrolujących otrzymali beklometazon, a ich pierwszy lek ratunkowy stanowił salbutamol. Celem badania było porównanie efektywności stosowania tego samego typu inhalatorów ze stosowaniem inhalatorów różnego rodzaju podczas leczenia astmy lekami kontrolującymi i ratunkowymi. Badaniem objęto 8880 pacjentów, z których 3428 używało tego samego rodzaju inhalatora do aplikacji obydwu leków oraz 5452 dokonywało inhalacji dwoma różnymi urządzeniami. Wyniki zebrano przed przepisaniem oraz rok po przepisaniu pierwszego kortykosteroidu wziewnego (*Inhaled corticosteroids*, ICS). W publikacji Price 2012 [72] uzyskano następujące dane o liczbie pacjentów w zależności od liczby zaostrzeń astmy (Tabela 18):

**Tabela 18.**  
Liczba osób w zależności od liczby zaostrzeń astmy – Price 2012 [72]

Liczba zaostrzeń	1 rok po przepisaniu pierwszego ICS		
	1 inhalator	2 inhalatory	Łącznie
0	2855	4534	7389
1	461	712	1173
2	83	160	243
powyżej 3	29	46	75



ICS – kortykosteroidy wziewne

Na podstawie publikacji Price 2012 [72] wyznaczono średnią roczną liczbę zaostrzeń astmy. Na potrzeby dalszych obliczeń przyjęto średnią roczną liczbę zaostrzeń astmy na poziomie średniej dla pacjentów będących rok po przepisaniu pierwszego kortykosteroidu wziewnego. Koszty leczenia przypadające na 1 zaostrzenie przyjęto na podstawie publikacji Nowak 2008 [70]. W publikacji Nowak 2008 uwzględniono jedynie koszty leków stosowanych podczas leczenia zaostrzenia astmy. W związku z tym, koniecznym było uwzględnienie dodatkowo kosztów leków stosowanych w leczeniu przewlekłym astmy. Przyjęto, że w leczeniu astmy stosowane będą leki kontrolujące, nie uwzględniono leków stosowanych doraźnie. Ze względu na populację docelową niniejszej analizy, którą stanowią dzieci poniżej 1. roku życia, do analizy wybrano te leki refundowane, które zgodnie ze wskazaniami refundacyjnymi mogą być stosowane u dzieci poniżej 16. roku życia. Wybrane preparaty zawierają dwie substancje czynne: budesonid lub flutykazon.

Ceny detaliczne i koszty odpowiednich leków wyznaczono w oparciu o Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016 r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016 r. [73]. Szczegółowe informacje zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 19).

**Tabela 19.**  
**Leki stosowane w leczeniu astmy uwzględnione w analizie**

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
<b>Budesonid</b>						
Pulmicort	0,125 mg / ml	20 poj. a 2 ml	5909990445615	77,40 zł	62,43 zł	14,97 zł
Pulmicort	0,25 mg / ml	20 poj. a 2 ml	5909990445714	69,53 zł	54,32 zł	15,21 zł
Pulmicort	0,5 mg / ml	20 poj. a 2 ml	5909990445813	96,96 zł	77,96 zł	19,00 zł
Nebbud	0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909990826773	57,75 zł	54,32 zł	3,43 zł
Nebbud	0,5 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005733	81,16 zł	77,96 zł	3,20 zł
Nebbud	0,25 mg/2 ml	20 amp.a 2 ml	5909991107925	65,63 zł	62,43 zł	3,20 zł
Nebbud	0,25 mg/ml	20 amp. po 2 ml	5909991005696	57,52 zł	54,32 zł	3,20 zł
Pulmicort	0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909991269784	80,53 zł	56,37 zł	24,16 zł
Pulmicort	0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909991269784	80,53 zł	56,37 zł	24,16 zł
Pulmicort	0,5 mg/ml	20 poj.po 2 ml	5909991233099	81,21 zł	77,96 zł	3,25 zł
<b>Flutykazon</b>						
Flixotide	0,5 mg/2 ml	10 poj. a 2 ml	5909990956517	37,55 zł	25,56 zł	11,99 zł
Flixotide	2 mg/2 ml	10 poj. a 2 ml	5909990956616	87,82 zł	77,96 zł	9,86 zł
Flixotide	50 mcg	120 daw. (1 poj.)	5909990851317	32,04 zł	9,02 zł	23,02 zł
Flixotide	125 mcg	60 daw. (1 poj.)	5909990851416	34,86 zł	12,07 zł	22,79 zł
Flixotide	125 mcg	120 daw. (1 poj.)	5909990851423	67,85 zł	27,35 zł	40,50 zł

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Opakowanie	Kod EAN	Cena detaliczna	Koszt NFZ	Koszt pacjenta
Flixotide	250 mcg	60 daw. (1 poj.)	5909990851515	66,07 zł	27,35 zł	38,72 zł
Flixotide	250 mcg	120 daw. (1 poj.)	5909990851522	128,40 zł	55,76 zł	72,64 zł

Wyznaczony został średni roczny koszt stosowania refundowanych preparatów, ważony liczbą stosowanych dawek dobowych zrefundowanych w okresie od kwietnia 2015 r. do marca 2016 r [74, 75]. Wyniki oszacowań zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 20).

**Tabela 20.**  
Średnia cena za liczbę dawek substancji w opakowaniu ważona liczbą dawek w opakowaniu

Nazwa leku	Jednostkowa dawka w opakowaniu	Kod EAN	Liczba dawek w opakowaniu	Sprzedaż opakowań w okresie 03.2015-02.2016	Średni roczny koszt NFZ*	Średni roczny koszt pacjenta*
Pulmicort	0,125 mg / ml	20	5909990445615	116922,9		
Pulmicort	0,25 mg / ml	20	5909990445714	327484,8		
Pulmicort	0,5 mg / ml	20	5909990445813	76631,3		
Nebbud	0,25 mg/ml	20	5909990826773	227614,17		
Nebbud	0,5 mg/ml	20	5909991005733	229161,58		
Nebbud	0,25 mg/2 ml	20	5909991107925	130259,2		
Nebbud	0,25 mg/ml	20	5909991005696	464740,5		
Pulmicort	0,5 mg/ml	20	5909991269784	0	718,39 zł	125,58 zł
Pulmicort	0,5 mg/ml	20	5909991269784	0		
Pulmicort	0,5 mg/ml	20	5909991233099	266,5		
Flixotide	0,5 mg / 2 ml	10	5909990956517	12576		
Flixotide	2 mg / 2 ml	10	5909990956616	17876,5		
Flixotide	50 mcg	120	5909990851317	86858		
Flixotide	125 mcg	60	5909990851416	35097		
Flixotide	125 mcg	120	5909990851423	36592,5		

\*przyjęto, iż 1 rok=365,25 dni

W niniejszej analizie przyjęto, iż koszt leczenia astmy stanowi koszt leczenia szpitalnego (leczenie zaostrzeń astmy) oraz koszt leków stosowanych w leczeniu astmy przewlekłej. Całkowite roczne koszty leczenia astmy uwzględniające średnią roczną liczbę zaostrzeń zarówno z perspektywy płatnika publicznego, jak i z poszerzonej perspektywy (NFZ + pacjent) przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 21).

**Tabela 21.**  
**Roczne koszty leczenia astmy jako powikłania po zakażeniu wirusem RS**

<b>Kategoria kosztowa</b>	<b>Koszty NFZ</b>	<b>Koszty NFZ + pacjent</b>
Roczny koszt leczenia zaostrzeń	681,75 zł	681,75 zł
Przewlekłe leczenie astmy - koszty leków	718,39 zł	843,96 zł
<b>Koszty całkowite</b>	<b>1 400,13 zł</b>	<b>1 525,71 zł</b>

## 4. CHARAKTERYSTYKA MODELU

### 4.1. Założenia

- W celu oceny opłacalności stosowania paliwizumabu w profilaktyce zakażeń RSV u dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca skonstruowano model w postaci drzewa decyzyjnego.
- 100-letni horyzont czasowy określono jako horyzont dożywności, długość cyklu w modelu ustalono na 6 miesięcy.
- Założono, że pacjenci poddawani są profilaktyce RSV w jednym sezonie zakażeń RSV (odpowiada to definicji populacji docelowej, określonej jako pacjenci poniżej 1. roku życia).
- Nie uwzględniono możliwości zakażenia RSV w kolejnych sezonach zakażeń.
- Uwzględniono występowanie ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji, przy czym założono, że występują one maksymalnie jednorazowo w czasie trwania sezonu RSV.
- Częstość występowania powikłań RSV wymagających hospitalizacji w przypadku braku stosowania profilaktyki oraz iloraz szans dla częstości występowania powikłań RSV wymagających hospitalizacji dla paliwizumabu względem braku profilaktyki – odpowiednio 9,7% i 0,52 – wyznaczono na podstawie wyników badania Feltes 2003. [7]
- Założono, że w przypadku części powikłań RSV wymagających hospitalizacji – 38% – konieczne jest przyjęcie pacjenta na oddział intensywnej terapii. Przyjęto, że długość pobytu na oddziale intensywnej terapii wynosi 15 dni (dane ustalone na podstawie wyników badania Feltes 2003 [7]).
- Nie uwzględniono występowania długoterminowych powikłań RSV (astma) u pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkich powikłań RSV (dotyczy analizy podstawowej).
- Uwzględniono użyteczność stanu zdrowia pacjentów zróżnicowaną w zależności od wystąpienia/niewystąpienia ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji (odpowiednio 0,88 i 0,95) w okresie 16 lat od chwili wystąpienia ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji. Założono, że użyteczność stanu zdrowia pacjentów po upływie 16 lat od rozpoczęcia symulacji wynosi 1 bez względu na wcześniejsze wystąpienie/niewystąpienie hospitalizacji związanej z zakażeniem RSV.
- Uwzględniono śmiertelność:
  - niezwiązaną z zakażeniem RSV w czasie trwania sezonu zakażeń RSV, podczas którego stosowana jest profilaktyka RSV (1 cykl w modelu) – dane ustalone na podstawie wyników badania Feltes 2003 [7],
  - w trakcie hospitalizacji związanej z występowaniem zakażenia RSV – na podstawie publikacji Chu 2016 [52] oraz przeglądów Welliver 2010 [53] i Szabo 2013 [54],

- dla pacjentów w wieku 1-16 lat, wyznaczoną na podstawie danych dla populacji osób z CHD (dane z badania Wren 2001),
- odpowiadającą śmiertelności w populacji ogólnej Polski dla pacjentów w wieku 16 lat i powyżej (dane GUS).
- Założono, że w przypadku wystąpienia zgonu podczas hospitalizacji następuje on podczas pobytu na oddziale intensywnej terapii, a czas pobytu pacjenta na oddziale intensywnej terapii ulega w takim przypadku skróceniu o połowę.
- Uwzględniono koszty:
  - stosowania profilaktyki RSV – koszty paliwizumabu i podania leku,
  - hospitalizacji związanych z występowaniem ciężkich powikłań RSV,
  - długoterminowych powikłań RSV (astma) – wyłącznie w ramach analizy wrażliwości.
- Koszt paliwizumabu wyznaczono z uwzględnieniem:
  - ceny leku [REDACTED],
  - dawkowania leku – 15 mg. kg m.c. – zgodnie z zaleceniami rejestracyjnymi oraz dawkowaniem w badaniu Feltes 2003,
  - masy ciała pacjentów w chwili rozpoczęcia profilaktyki RSV i przyrostów masy ciała w kolejnych miesiącach – odpowiednio 3,50 kg i 0,4 kg na podstawie danych KROK i Knirsch 2009,
  - średniej liczby podań paliwizumabu w trakcie sezonu zakażeń RSV – 4,92 podania na podstawie wyników badania Feltes 2003.
- Koszt hospitalizacji na oddziale ogólnym i na oddziale intensywnej terapii (za osobodzień) ustalono zgodnie z aktualnie obowiązującą wyceną NFZ dla odpowiednich świadczeń.
- Uwzględniono dyskontowanie kosztów i efektów zdrowotnych (odpowiednio 5% i 3,5% w skali roku).
- Przyjęto, zgodnie z zapisami ustawy refundacyjnej [38], że próg opłacalności wynosi 130 002 zł.

## 4.2. Opcje modelu

Model zaimplementowany z wykorzystaniem języka programowania VBA w obrębie aplikacji Microsoft Excel® pozwala na przeprowadzanie symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych dla porównywanych interwencji. W scenariuszu podstawowym niniejszej analizy wykorzystywane są domyślne wartości oraz zakresy zmienności uwzględnionych parametrów. Wyodrębniono ponadto szereg opcji, za pomocą których użytkownik otrzymuje możliwość przeprowadzenia symulacji efektów klinicznych i ekonomicznych przy różnych założeniach. Dostępne opcje opisano w dalszej części rozdziału. W poniższej tabeli przedstawiono zawartość arkusza kalkulacyjnego (Tabela 22).

**Tabela 22.**  
Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy

Arkusz	Charakterystyka
<b>Description</b>	Strona tytułowa zawierająca informacje na temat celu analizy, perspektywy, horyzontu czasowego, uwzględnionych efektów zdrowotnych oraz kosztów.
<b>Settings</b>	Arkusz umożliwiający użytkownikowi zmianę domyślnych wartości parametrów modelu, ich przywrócenie (przycisk <i>Default</i> ) oraz przeprowadzenie wyłącznie analizy deterministycznej (przycisk <i>Run Deterministic</i> ), bądź też analizy deterministycznej i probabilistycznej (przycisk <i>Run All</i> ).
<b>Parameters</b>	Arkusz wyświetlający bieżące wartości parametrów, ustalone w oparciu o wybrane ustawienia w zakładce „ <i>Settings</i> ”.
<b>Deterministic results</b>	Zestawienie wyników ków analizy deterministycznej oraz przedziałów ufności uzyskanych w ramach analizy probabilistycznej dla poszczególnych kategorii wyników (o ile przeprowadzona została analiza probabilistyczna).
<b>PSA results</b>	Zestawienie wyników ków analizy probabilistycznej w formie graficznej.

Arkusz *Settings*, umożliwiający wprowadzenie zmian w domyślnych wartościach parametrów analizy, został podzielony na 4 sekcje, odpowiadających kategoriom danych uwzględnionych w modelu:

- *RSV Prophylaxis With Palivizumab* – umożliwia określenie wartości następujących parametrów związanych z kosztami stosowania paliwizumabu:



- *Average number of doses* – średnia liczba dawek paliwizumabu podawana pacjentom w trakcie sezonu infekcji RSV,
- *Initial weight* oraz *Weight increase* – średnia masa ciała pacjentów w momencie rozpoczęcia profilaktyki RSV oraz średni miesięczny przyrost masy ciała (parametry determinujące wielkość stosowanych dawek paliwizumabu),
- *RSV Infection Related Complications* – umożliwia określenie wartości następujących parametrów związanych z występowaniem i kosztami powikłań RSV:
  - *hospitalizacje związane z ciężkimi powikłaniami RSV*:
    - *RSV hospitalization rate* – częstość występowania ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji w przypadku braku stosowania profilaktyki,
    - *RSV hospitalization rate - palivizumab OR* – współczynnik OR dla częstości występowania ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji w przypadku zastosowania paliwizumabu względem braku profilaktyki,
    - *ICU admission frequency* – odsetek hospitalizacji związanych z RSV obejmujących pobyt na oddziale intensywnej terapii,
    - *Duration on ICU hospitalization* – średnia liczba dni hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii,
  - długoterminowe powikłania RSV (w przypadku wyboru opcji *Included* dla parametru *Long-term RSV related complications*):

- *Long-term RSV complications frequency* – częstość występowania długoterminowych powikłań RSV (wśród pacjentów hospitalizowanych z powodu RSV),
  - *Duration of complications influence on costs* – okres (w latach), w którym naliczane są koszty leczenia długoterminowych powikłań RSV,
  - *Costs of long-term RSV complications* – roczny koszt leczenia długoterminowych powikłań RSV,
- *Mortality and Utilities* – umożliwia określenie wartości parametrów dotyczących śmiertelności i użyteczności:
    - *Mortality - no RSV hospitalization* – śmiertelność w trakcie trwania sezonu RSV niezwiązana z występowaniem RSV,
    - *Mortality during RSV hospitalization* – śmiertelność w trakcie hospitalizacji związanej z RSV,
    - *Annual mortality for CHD children aged 1-16* – roczna śmiertelność po zakończeniu sezonu RSV dla pacjentów w wieku poniżej 16 lat,
    - *Utility - no RSV history* – użyteczność dla pacjentów niehospitalizowanych z powodu RSV,
    - *Utility - RSV history* – użyteczność dla pacjentów hospitalizowanych z powodu RSV,
    - *Duration of RSV history influence on QoL* – okres (w latach), w którym wystąpienie/brak wystąpienia hospitalizacji z powodu RSV wpływa na zróżnicowanie użyteczności,
  - *Other Parameters* – pozostałe ogólne parametry analizy:
    - *Time horizon* – horyzont czasowy,
    - *Discount Rate – Costs i Discount Rate – Outcomes* – stopy dyskontowe dla kosztów i efektów zdrowotnych,
    - *Incremental cost per QALY threshold* – próg opłacalności dla QALY,
    - *Number of simulations in PSA* – liczba iteracji w PSA.

## 5. WYNIKI

### 5.1. Wyniki kliniczne

Oszacowana w modelu średnia długość życia skorygowana o jakość wyniosła [redacted]. W dożywotnim horyzoncie czasowym różnica pomiędzy paliwizumabem a brakiem profilaktyki wynosi [redacted]. Oczekiwana średnia wartość LY dla pacjentów, u których zastosowano paliwizumab wynosi [redacted] lat, a w przypadku braku profilaktyki RSV – [redacted]. Różnica wynosi [redacted] roku na korzyść paliwizumabu (Tabela 23).

Tabela 23.  
Wyniki kliniczne

Efekt	Paliwizumab [CI95%]	Brak profilaktyki RSV [CI95%]	Paliwizumab vs. brak profilaktyki RSV [CI95%]
QALY	[redacted]	[redacted]	[redacted]
LY	[redacted]	[redacted]	[redacted]

### 5.2. Wyniki ekonomiczne

W kolejnych podrozdziałach przedstawiono wyniki z perspektywy płatnika publicznego.

Z uwagi na uwzględnione w analizie podstawowej dane kosztowe, perspektywa płatnika publicznego jest tożsama z perspektywą płatnika publicznego i pacjenta.

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]

[redacted]	[redacted]	[redacted]	[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]
[redacted]	[redacted]		[redacted]



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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

### 5.3. Probabilistyczna analiza wrażliwości

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[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 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]

## 6. ANALIZA WRAŻLIWOŚCI

### 6.1. Scenariusze analizy wrażliwości

Parametry uwzględnione w jednokierunkowej analizie wrażliwości zostały zaprezentowane w tabeli poniżej (Tabela 30).

**Tabela 30.**  
Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości

Scenariusz	Zmieniany parametr (domyślna wartość)	Wartość w analizie wrażliwości	Uzasadnienie zakresu zmienności / założeń	Ustawienia w arkuszu kalkulacyjnym
1a		5% dla kosztów i 5% dla efektów zdrowotnych		<i>Discount Rate – Costs – 5%</i> <i>Discount Rate – Outcomes – 5%</i>
1b	Dyskontowanie (5% dla kosztów i 3,5% dla efektów zdrowotnych)	0% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych	Zgodnie z wytycznymi AOTM i minimalnymi wymaganiami	<i>Discount Rate – Costs – 0%</i> <i>Discount Rate – Outcomes – 0%</i>
1c		5% dla kosztów i 0% dla efektów zdrowotnych		<i>Discount Rate – Costs – 5%</i> <i>Discount Rate – Outcomes – 0%</i>
2	Liczba dawek paliwizumabu (4,92)	3,67	Prognozowana w ramach analizy BIA średnia liczba podań paliwizumabu	<i>Average number of doses – SA data</i>
3a		6,05 kg	Dane z badania Feltes 2003	<i>Initial weight – SA data 1</i>
3b	Waga początkowa pacjentów (3,50 kg)	Wartość domyślna - 20%	Alternatywne dane dotyczące wagi początkowej pacjentów	<i>Initial weight – SA data 2</i>
3c		Wartość domyślna + 20%		<i>Initial weight – SA data 3</i>
4	Długość hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej (15,19 dni)	9,70 dni	Odnaleziono alternatywne dane dotyczące długości hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii (Altman 2000)	<i>Duration of ICU hospitalization – SA data</i>
5	Odsetek hospitalizacji na oddziale intensywnej opieki medycznej wśród pacjentów hospitalizowanych (38,1%)	25,0%	Odnaleziono alternatywne dane dotyczące częstości hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii (Altman 2000)	<i>ICU admission frequency – SA data</i>
6	Długotrwałe powikłania RSV nieuwzględnione w analizie	Długotrwałe powikłania RSV uwzględnione w analizie	Uwzględnienie potencjalnego wpływu na wyniki kosztów długoterminowych powikłań RSV	<i>Long-term RSV related complications – Included</i>
7	Okres wpływu infekcji RSV na użyteczności (16 lat)	5 lat	Alternatywne dane dot. okresu wpływu infekcji RSV na użyteczności (Greenough 2004)	<i>Duration of RSV history influence on QoL – SA data</i>
8	Użyteczności stanów zdrowia (brak RSV – 0,95, RSV – 0,88)	brak RSV – 0,93, RSV – 0,93	Jakość życia w publikacji Greenough 2004 została oszacowana za pomocą HUI2 i HUI3, w analizie podstawowej przyjęto użyteczności HUI2, w analizie wrażliwości – HUI3	<i>Utility - no RSV history - SA data</i> <i>Utility - RSV history – SA data</i>

## 6.2. Wyniki

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

													T



[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

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

[Redacted]

## 7. WALIDACJA

### 7.1. Walidacja wewnętrzna

W celu ujawnienia błędów związanych z wprowadzaniem danych oraz strukturą obliczeń przeprowadzono systematyczne testowanie modelu. Przeanalizowano wyniki symulacji przy założeniu skrajnych wartości parametrów. Sprawdzono kod źródłowy pod kątem błędów syntaktycznych oraz przetestowano powtarzalność wyników przy użyciu równoważnych wartości parametrów wejściowych. Wszystkie błędy wykryte podczas walidacji wewnętrznej zostały poprawione.

Oczekiwane i uzyskiwane zmiany wyników analizy po wprowadzeniu zmian poszczególnych parametrów znajdują się w rozdziale A.4 (Aneks). Zaprezentowane wyniki uzyskano po wprowadzeniu wszystkich poprawek wykrytych w procesie walidacji wewnętrznej.

### 7.2. Walidacja konwergencji

W celu porównania wyników modelu skonstruowanego na potrzeby niniejszej analizy z wynikami innych modeli ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu zdrowotnego, przeprowadzono przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (opisany szczegółowo w aneksie – rozdz.A.1.1).

W niniejszym rozdziale opisano odnalezione analizy ekonomiczne (zestawione w formie tabelarycznej w aneksie – rozdz. A.2) z wyszczególnieniem tych publikacji, które obejmowały interwencje pokrywające się ze schematami uwzględnionymi w niniejszej analizie, co umożliwiło walidację wyników modelu.

Do przeprowadzenia walidacji konwergencji wybrano modele charakteryzujące się zgodnością populacji (dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca zakażone wirusem RS), w których jednym z raportowanych punktów końcowych były QALY.

Zidentyfikowano 7 publikacji prezentujących modele spełniające powyższe kryteria: Bentley 2013 [76], Nuijten 2007 [46], Nuijten 2009 [45], Nuijten 2009 [44], Resch 2008 [47] oraz Resch 2012 [77] oraz Wang 2008 [78].

Populacje docelowe w wybranych do walidacji konwergencji publikacjach stanowiły przedwcześnie urodzone dzieci zakażone wirusem RS z wrodzoną hemodynamicznie istotną wadą serca. We wszystkich publikacjach poza Nuijten 2009 [45] analizę przeprowadzono także na pacjentach z innymi czynnikami ryzyka, jak dysplazja oskrzelowo-płucna czy przewlekła choroba płuc. Wszystkie analizy zostały przeprowadzone w oparciu o drzewo decyzyjne. [REDACTED]

[REDACTED]

W publikacji Bentley 2013 [76] populację docelową analizy stanowiły dzieci z grupy wysokiego ryzyka związanego z hospitalizacją z powodu RSV: dzieci urodzone poniżej 35. tygodnia wieku ciążowego i jednocześnie mające co najwyżej 6 miesięcy w momencie rozpoczęcia sezonu RSV, dzieci z poniżej 2. roku życia z CHD oraz dzieci poniżej 2. roku życia z przewlekłą chorobą płuc (*chronic lung disease*, CLD). [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

W publikacji Nuijten 2007 [46] populację docelową analizy stanowiły trzy grupy pacjentów, zakażonych wirusem RS: dzieci z CHD, dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną (*Bronchopulmonary dysplasia*, BPD) oraz urodzone poniżej 35. tygodnia ciąży [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

W analizie Nuijten 2009 [45] populację docelową stanowiły dzieci z wrodzoną wadą serca, zakażone wirusem RS. [REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

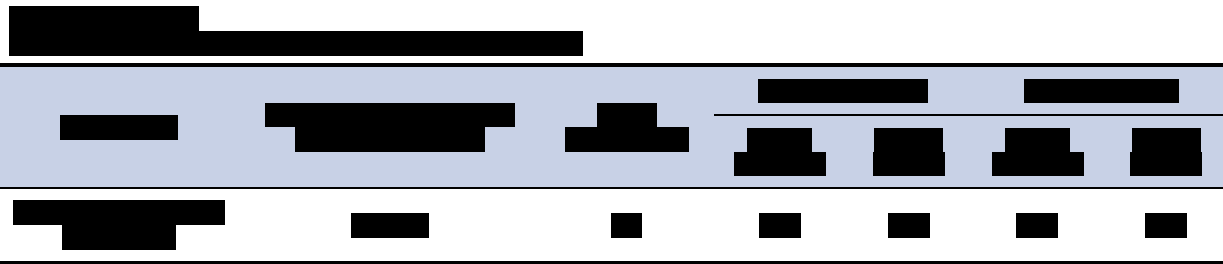
W publikacji Nuijten 2009 [44] populację docelową analizy stanowiły dzieci z grupy wysokiego ryzyka, zakażone wirusem RS: dzieci urodzone przedwcześnie (<35wGA), dzieci z CHD oraz BPD. [REDACTED]

[REDACTED]

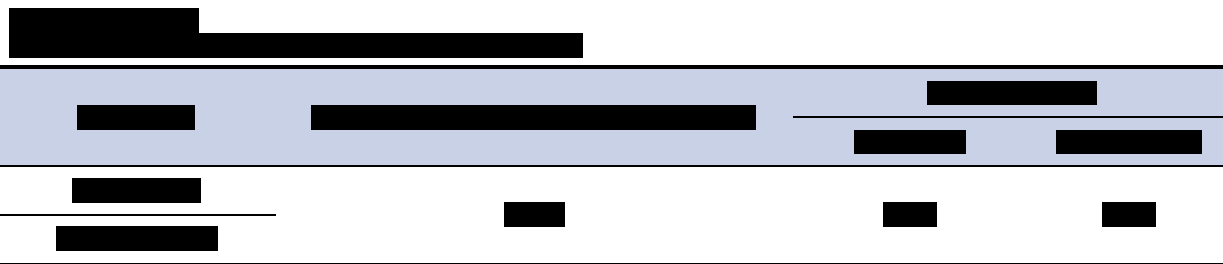
[REDACTED]

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

W publikacji Resch 2008 [47] oraz Resch 2012 [77] populację docelową analizy stanowiły dzieci urodzone poniżej 35. tygodnia wieku ciążowego, dzieci z BPD oraz z CHD. Model w postaci drzewa decyzyjnego zaczerpnięto z publikacji Nuijten 2007 [46].



W publikacji Wang 2008 [78] populację docelową stanowili pacjenci z grupy wysokiego ryzyka, zakażeni wirusem RS: dzieci z CHD oraz dzieci z lub bez CLD.



### **7.3. Walidacja zewnętrzna**

Nie zidentyfikowano badań obserwacyjnych umożliwiających przeprowadzenie walidacji zewnętrznej wykorzystanego w niniejszej analizie modelu.

## 8. PODSUMOWANIE I WNIOSKI

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

### *Perspektywa płatnika publicznego*

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]

[Redacted text]



**Perspektywa wspólna płatnika publicznego i pacjenta**

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

[Redacted text block]

## 9. OGRANICZENIA

- Analizę przeprowadzono w oparciu o wyniki jednego badania RCT porównującego skuteczność i bezpieczeństwo stosowania profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu względem placebo.
- Założono, że skuteczność paliwizumabu w populacji pacjentów w wieku poniżej 1 roku jest taka sama jak w populacji pacjentów w wieku poniżej 2 lat.
- W celu zachowania spójności osiągniętych efektów terapeutycznych i zużytych w tym celu zasobów, dane odnośnie średniej liczby dawek paliwizumabu zaczerpnięto z badania Feltes 2003 [7]. W praktyce klinicznej średnia liczba stosowanych dawek paliwizumabu będzie prawdopodobnie niższa, co pociąga za sobą, że założenia dotyczące dawkowania paliwizumabu są konserwatywne.
- Założono stały miesięczny przyrost masy ciała pomiędzy poszczególnymi podaniami paliwizumabu, oszacowany na podstawie danych rejestru KROK i publikacji Knirsch 2009. Biorąc pod uwagę brak dostępnych tablic centylowych dla analizowanej populacji, przyjęte wartości oparto na najlepszych dostępnych danych, jako najbardziej wiarygodnych dla populacji polskiej.
- Użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów po przebytej hospitalizacji z powodu zakażenia RSV i bez infekcji RSV wymagającej hospitalizacji ustalono na podstawie danych dla populacji dzieci urodzonych przed 32. tygodniem ciąży (hospitalizowanych/niehospitalizowanych w związku z RSV). Ze względu na brak danych dotyczących dzieci z CHD przyjęto, że dostępne dane odzwierciedlają wartości użyteczności dla dzieci analizowanych w niniejszej analizie.
- Uwzględniono wpływ ciężkich powikłań RSV na spadek użyteczności przez okres 16 lat po hospitalizacji. W badaniu Greenough 2004 [36] oceniano użyteczność u dzieci w wieku 5 lat. Prawdopodobnym jest, że spadek użyteczności utrzymuje się również w kolejnych latach życia pacjentów i jest związany z wpływem infekcji wymagającej hospitalizacji u dzieci z grup ryzyka jakimi są wady serca. Stąd przyjęte w analizie założenie o wpływie ciężkich powikłań RSV na spadek użyteczności utrzymujący się przez 16 lat.
- W analizie podstawowej założono brak występowania w kolejnych latach długoterminowych powikłań RSV u pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkich powikłań RSV, co jest założeniem konserwatywnym. W przypadku dzieci z CHD, które przebyły zakażenie wirusem RS, w praktyce klinicznej nie można wykluczyć późnych, długotrwałych efektów w postaci pojawienia się chorób współistniejących. Całkowite koszty wynikłe z zakażenia wirusem RS będą prawdopodobnie większe niż w oszacowanej analizie, co przede wszystkim bardziej obciąża populację pacjentów, u których nie stosowano profilaktyki RS. W analizie wrażliwości uwzględniono roczne koszty długotrwałych powikłań RSV tj. astmy przewlekłej.
- Na koszty leczenia długoterminowych powikłań RSV składają się koszt leczenia szpitalnego (leczenie zaostrzeń astmy) oraz koszt leków stosowanych w leczeniu astmy przewlekłej. Koszty

leczenia szpitalnego zaczerpnięto z publikacji Nowak 2008 [70], w której zostały oszacowane na podstawie dokumentacji medycznej dzieci, średnio w wieku 10 lat, a zatem starszych niż populacja docelowa niniejszej analizy. Ponadto wyznaczone w publikacji Nowak 2008 koszty bezpośrednie, to koszty przypadające na jedno zaostrzenie astmy. Średnią liczbę zaostrzeń oszacowano na podstawie obserwacyjnego badania Price 2012 [72], w którym z kolei badaną populację stanowili pacjenci w wieku 4-80 lat. Analizowani pacjenci przyjmowali leki kontrolujące lub ratunkowe, będące lekami do stosowania doraźnego, podczas gdy w analizie założono, iż astma ma charakter przewlekły. Uwzględnienie długoterminowych powikłań RSV nieznacznie wpływa na wyniki inkrementalne analizy - różnica w kosztach inkrementalnych wynosi około 100 zł.

## 10. DYSKUSJA

Celem analizy ekonomicznej była ocena opłacalności paliwizumabu (Synagis®) stosowanego w ramach programu lekowego (PL) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez syncytialny wirus oddechowy (RSV) w populacji dzieci poniżej 1. roku życia z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca.

Analiza poprzedzona została analizą kliniczną, w ramach której przeprowadzono przegląd systematyczny dotyczący skuteczności i bezpieczeństwa paliwizumabu. Ze względu na brak alternatywnych opcji terapeutycznych dla paliwizumabu w rozważanym wskazaniu, jako komparator uwzględniony został brak profilaktyki RSV. Ponieważ wyniki wspomnianej analizy klinicznej wskazują na istotną statystycznie redukcję częstości występowania ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji w przypadku zastosowania paliwizumabu względem placebo, a występowania ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji wpływa na obniżenie jakości życia pacjentów, analiza przeprowadzona została w formie analizy kosztów-użyteczności.

Przeprowadzone na potrzeby analizy BIA oszacowania wskazują, że średnia liczba dawek paliwizumabu podawana pacjentom w warunkach polskich wynosić będzie 3,64 w pierwszym roku funkcjonowania programu lekowego i 3,67 w kolejnych latach. Niemniej jednak skuteczność profilaktyki z wykorzystaniem paliwizumabu określona została na potrzeby niniejszej analizy na podstawie wyników badania Feltes 2003, w którym 92% pacjentów otrzymało 5 dawek leku. W związku z tym w celu zachowania spójności pomiędzy uwzględnionymi w analizie efektami terapeutycznymi a zużytymi w tym celu zasobami uwzględniono ilość dawek raportowaną w badaniu Feltes 2003 (średnio 4,92 dawki przy konserwatywnym założeniu, że 8% pacjentów otrzymuje 4 dawki paliwizumabu).

W badaniu Feltes 2003 oceniano skuteczność paliwizumabu u pacjentów w wieku poniżej 2 lat, podczas gdy populacja docelowa niniejszej analizy, zgodnie z zapisami proponowanego programu lekowego, obejmuje pacjentów w wieku poniżej 1 roku życia. Dodatkowo, do badania Feltes 2003 włączano dzieci z istotną hemodynamicznie wadą serca (w ocenie badacza) nieoperowaną lub po częściowej korekcji. W kryteriach włączenia do programu lekowego wyróżniono następujące subpopulacje dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca:

- jawna niewydolność serca, utrzymująca się pomimo leczenia farmakologicznego,
- z umiarkowanym i ciężkim pierwotnym nadciśnieniem płucnym,
- z sinicznymi wadami serca, z przeskórnym utlenowaniem krwi tętniczej <80%.

Charakterystyka pacjentów z populacji docelowej określona została na podstawie polskiego rejestru KROK dotyczącego dzieci z wrodzonymi CHD poddawanych zabiegom operacyjnym. Ponieważ jest mało prawdopodobne, by dziecko z istotnie hemodynamiczną wadą serca nie miało przeprowadzonej

operacji w pierwszym roku życia, charakterystyka początkowa populacji dzieci, u których przeprowadzono operację wady serca stanowią dobre przybliżenie danych dotyczących populacji docelowej.

Dane z rejestru KROK wskazują, że średni wiek i masa ciała pacjentów w chwili przeprowadzania operacji serca u pacjentów z CHD wynoszą odpowiednio 5,2 miesiąca i 5,05 kg, a zgodnie z ChPL bezpośrednio po przeprowadzeniu operacji zalecane jest podanie dawki paliwizumabu. Zakładając pomyślny przebieg operacji, podawanie kolejnych dawek nie jest wskazane, gdyż pacjent z wyeliminowaną wadą serca nie należy już do grupy wysokiego ryzyka. W związku z tym zasadnym jest przyjęcie założenia, że w praktyce klinicznej w Polsce ostatnia dawka paliwizumabu podawana będzie bezpośrednio po operacji. Biorąc pod uwagę powyższe spostrzeżenia oraz średnią liczbę dawek paliwizumabu uwzględnioną w analizie (4,92 na podstawie danych z badania Feltes 2003) założono, że pierwsza dawka leku podawana jest pacjentom w wieku 2 miesięcy. W celu oszacowania masy ciała pacjentów w chwili rozpoczęcia profilaktyki RSV oraz miesięcznych przyrostów masy ciała wykorzystano dane z rejestru KROK (masa ciała 5,05 kg w wieku 5,2 miesiąca) oraz dane z badania Knirsch 2009 [40], wskazujące, że średnia urodzeniowa masa ciała pacjentów z CHD wynosi ok. 3 kg. Na tej podstawie założono, że średnia masa ciała w momencie rozpoczęcia profilaktyki RSV wynosi 3,5 kg, natomiast średni miesięczny przyrost masy ciała w kolejnych miesiącach 0,4 kg. Jest to masa ciała znacznie niższa niż w badaniu Feltes 2003, jednak biorąc pod uwagę sposób ustalania wielkości dawek paliwizumabu – w oparciu o masę ciała pacjentów – różnice w wielkości stosowanych dawek leku u poszczególnych pacjentów, wynikające z różnic w masie ciała, nie powinny mieć wpływu na uzyskiwane efekty terapeutyczne. W związku z tym w analizie w celu wierniejszego odwzorowania wielkości stosowanych dawek paliwizumabu uwzględniono masę ciała oszacowaną dla warunków polskich, jednocześnie uwzględniając skuteczność paliwizumabu raportowaną w badaniu Feltes 2003.

W analizie uwzględniono śmiertelność podczas hospitalizacji związaną z zakażeniem RSV oraz śmiertelność w okresie prowadzenia profilaktyki RSV niezwiązaną z występowaniem zakażeń RSV. Uwzględnienie podwyższonej śmiertelności u dzieci hospitalizowanych z powodu RSV jest uzasadnione wynikami odnalezionych badań klinicznych dotyczących tego aspektu – w odnalezionych badaniach śmiertelność u dzieci z populacji docelowej hospitalizowanych z powodu RSV wynosiła do 32% (w największym z odnalezionych badań, obejmujących ponad 2500 dzieci, śmiertelność wynosiła 4,88%). Jedynie w 5 niewielkich badaniach obejmujących w sumie 69 dzieci nie zanotowano zgonów. We wszystkich odnalezionych analizach ekonomicznych uwzględniono podwyższoną śmiertelność u dzieci hospitalizowanych z powodu RSV, co dodatkowo potwierdza zasadność przyjętych założeń.

W przypadku obu parametrów związanych ze śmiertelnością (śmiertelność u dzieci hospitalizowanych z powodu RSV oraz śmiertelność w okresie prowadzenia profilaktyki RSV niezwiązana z występowaniem zakażeń RSV) założono, że ich wartość jest taka sama bez względu na stosowaną opcję terapeutyczną. Kumulacja obu parametrów wskazuje, że uwzględniona w analizie łączna śmiertelność dla grup pacjentów stosujących paliwizumab i pacjentów nie poddawanych profilaktyce RSV wynosi odpowiednio 3,5% i 3,8% w okresie sezonu zakażeń RSV, podczas gdy śmiertelność

w badaniu Feltes 2003 wyniosła odpowiednio 3,3% i 4,2%. Założenia dotyczące śmiertelności związanej z hospitalizacją RSV są konserwatywne, bowiem w ich wyniku w analizie przyjmowana jest mniejsza różnica w śmiertelności pacjentów stosujących i niestosujących profilaktykę RSV. W przypadku większości zidentyfikowanych analiz ekonomicznych dotyczących rozważanego problemu decyzyjnego przyjmowane założenia w większym stopniu faworyzują paliwizumab (zwiększając różnicę w śmiertelności u pacjentów stosujących i niestosujących profilaktykę RSV) – śmiertelność odpowiednio 2,3% i 4,0%. Tym samym uwzględnione w analizie korzyści w zakresie zmniejszenia śmiertelności w związku z zastosowaniem profilaktyki RSV z wykorzystaniem paliwizumabu mogą być niedoszacowane. Przyjęte w tym zakresie założenia mają charakter konserwatywny, i są wynikiem faktu, że badanie Feltes 2003 nie zostało zaprojektowane pod kątem wykazania różnicy w śmiertelności pomiędzy grupami pacjentów stosujących profilaktykę RSV i placebo, a istotna statystycznie różnica w tym zakresie nie została we wspomnianym badaniu wykazana, także z powodu względnie krótkiego okresu obserwacji.

Wykorzystane w analizie dane dotyczące użyteczności stanów zdrowia zaczerpnięte zostały z badania Greenough 2004. Populacja uwzględniona w badaniu obejmowała dzieci urodzone przed 32. tygodniem ciąży, które były hospitalizowane w związku z RSV w pierwszych 2 latach życia. Jest to zatem populacja inna niż uwzględniona w niniejszej analizie, niemniej jednak wspomniane badanie stanowi jedyne zidentyfikowane źródło danych o użytecznościach dla rozróżnionych w analizie stanów zdrowia. W chwili przeprowadzania badania wiek dzieci, u których oceniano użyteczność wynosił 5 lat, niemniej jednak prawdopodobnym jest, że różnica w użytecznościach obserwowana u dzieci w wieku 5 lat utrzymuje się również w kolejnych latach życia, co zostało uwzględnione w innych modelach ekonomicznych dotyczących rozważanej jednostki chorobowej – zakładany wpływ hospitalizacji związanej z RSV na jakość życia pacjentów utrzymujący się przez 16 lat. [9, 44–47]. W związku z tym w analizie przyjęto, że okres wpływu ciężkich powikłań RSV wymagających hospitalizacji na jakość życia pacjentów wynosi 16 lat.

Dostępne dane dotyczące występowania długoterminowych powikłań RSV wskazują na większe prawdopodobieństwo wystąpienia astmy u pacjentów hospitalizowanych z powodu RSV, jak również zwiększone zużycie zasobów po zakażeniu RSV względem pacjentów, którzy nie przebyli zakażenia. Ze względu na niską jakość poszczególnych badań nie jest jednak możliwe jednoznaczne wskazanie związku pomiędzy występowaniem długoterminowych powikłań a zakażeniem RSV. W związku z tym długoterminowe powikłania RSV nie zostały uwzględnione w analizie.

[REDACTED]

[Redacted content]

## 11. BIBLIOGRAFIA

1. Charakterystyka produktu leczniczego - Paliwizumab. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/docs/pl\\_PL/document\\_library/EPAR\\_-\\_Product\\_Information/human/000257/WC500056908.pdf](http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000257/WC500056908.pdf).
2. [REDACTED]. Analiza kliniczna. Paliwizumab (Synagis) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca. HTA Consulting 2016.
3. Belino-Studzińska P, Pancer K. (2008) Wirus RS jako czynnik etiologiczny w schorzeniach układu oddechowego u dzieci i dorosłych. *Przegląd Epidemiologiczny* 62:767–775.
4. Swapnil Subhash Bawage PMT. (2013) Recent Advances in Diagnosis, Prevention, and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus. *Advances in virology* 2013:595768.
5. Malec E. *Dziecko z wadą serca poradnik dla rodziców*. Warszawa 2007.
6. Feltes TF, Sondheimer HM. (2007) Palivizumab and the prevention of respiratory syncytial virus illness in pediatric patients with congenital heart disease. *Expert Opin Biol Ther* 7(9):1471–1480.
7. Feltes TF, Cabalka AK, Meissner HC, Piazza FM, Carlin DA, Top FH, Connor EM, Sondheimer HM, Cardiac Synagis Study Group. (2003) Palivizumab prophylaxis reduces hospitalization due to respiratory syncytial virus in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *J. Pediatr.* 143(4):532–540.
8. Sommer C, Resch B, Simões EAF. (2011) Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *Open Microbiol J* 5:144–154.
9. Resch B. (2012) Burden of respiratory syncytial virus infection in young children. *World J Clin Pediatr* 1(3):8–12.
10. Altman CA, Englund JA, Demmler G, Drescher KL, Alexander MA, Watrin C, Feltes TF. (2000) Respiratory syncytial virus in patients with congenital heart disease: a contemporary look at epidemiology and success of preoperative screening. *Pediatr Cardiol* 21(5):433–438.
11. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. (1992) Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *J. Pediatr.* 121(3):348–354.
12. Moler FW, Khan AS, Meliones JN, Custer JR, Palmisano J, Shope TC. (1992) Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Crit. Care Med.* 20(10):1406–1413.
13. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. (1982) Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N. Engl. J. Med.* 307(7):397–400.
14. Geskey JM, Cyran SE. (2012) Managing the morbidity associated with respiratory viral infections in children with congenital heart disease. *Int J Pediatr* 2012:646780.
15. Bonnet D, Schmaltz AA, Feltes TF. (2005) Infection by the respiratory syncytial virus in infants and young children at high risk. *Cardiol Young* 15(3):256–265.
16. Khongphatthanayothin A, Wong PC, Samara Y, Newth CJ, Wells WJ, Starnes VA, Chang AC. (1999) Impact of respiratory syncytial virus infection on surgery for congenital heart disease: postoperative course and outcome. *Crit. Care Med.* 27(9):1974–1981.
17. Rudkowski Z. Zakażenie RSV (respiratory syncytial virus) u małych dzieci nadal bardzo częste i niebezpieczne. Dostęp: [http://www.imed.pl/index.php?PAGE=telegram&TEL\\_CUR\\_ID=139&return=archives](http://www.imed.pl/index.php?PAGE=telegram&TEL_CUR_ID=139&return=archives) (8.10.2014).
18. Świątły E. (2001) Ostre zapalenie oskrzelików. *Przewodnik Lekarza* 4(6):89–91.
19. Torbicka E, Wilczyński J. (1992) Diagnostyka i epidemiologia zakażeń wirusem RS u małych dzieci. *Pediatr. Pol* (67):235–242.
20. Wilczyński J, Łukasik E, Torbicka E, Brzozowska-Binda A, Uzarowicz A. (1995) Występowanie wirusowych zakażeń dróg oddechowych u małych dzieci w sezonie 1993-1994 (z uwzględnieniem wpływu karmienia naturalnego). *Przegląd Epidemiologiczny* 49(3):295–300.
21. Narodowy Fundusz Zdrowia, Statystyka JGP - Katalog grup. Dostęp: <https://prog.nfz.gov.pl/APP-JGP/KatalogJGP.aspx>.
22. Boyce TG, Mellen BG, Mitchel EF, Wright PF, Griffin MR. (2000) Rates of hospitalization for respiratory syncytial virus infection among children in medicaid. *J. Pediatr.* 137(6):865–870.



23. Meberg A, Bruu A-L. (2006) Respiratory syncytial virus infections in congenital heart defects--hospitalizations and costs. *Acta Paediatr.* 95(4):404–406.
24. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory Syncytial Virus (RSV). Dostęp: <http://www.cdc.gov/rsv/index.html>.
25. Szczawińska-Popłonyk A. (2005) Immunopatologia zakażenia wirusem RS. *Borgis - Nowa Pediatria* (1):6–11.
26. Popow-Kraupp T, Aberle JH. (2011) Diagnosis of respiratory syncytial virus infection. *Open Microbiol J* 5:128–134.
27. Chrobak E, Machura E, Wrzask M, Krakowczyk H, Mielczarek M. (2011) Przebieg zakażeń RSV u hospitalizowanych niemowląt i małych dzieci. *Przegląd Lekarski* 68(1):63–67.
28. Michael E. Speer ABG. (2009) The Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children: Focus on Palivizumab. *Clinical Medicine : Therapeutics*.
29. Hryniewicz W. Rekomendacje postępowania w pozaszpitalnych zakażeniach układu oddechowego. Narodowy Program ochrony Antybiotyków. Dostęp: <http://www.antybiotyki.edu.pl/pdf/RekomendacjeA42009.pdf> (14.10.2014).
30. Mejias A, Ramilo O. (2008) Review of palivizumab in the prophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) in high-risk infants. *Biologics* 2(3):433–439.
31. Robbie GJ, Makari D, Harris B, Losonsky GA, Jafri HS. (2014) Randomized, Double-Blind Study of the Pharmacokinetics and Safety of Palivizumab Liquid Formulation Compared with Lyophilized Formulation. *Infect Dis Ther* 3(2):203–214.
32. European Medicines Agency - Human medicines - Motavizumab. Dostęp: [http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-000352-PIP01-08-M01/pip\\_000071.jsp&mid=WC0b01ac058001d129](http://www.ema.europa.eu/ema/index.jsp?curl=pages/medicines/pips/EMEA-000352-PIP01-08-M01/pip_000071.jsp&mid=WC0b01ac058001d129) (2.6.2016).
33. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 25 kwietnia 2016r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych. Dostęp: <http://dziennikmz.mz.gov.pl/actdetails.html?year=2016&act=48> (9.5.2016).
34. Obwieszczenie Prezesa Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych z dnia 18 Marca 2014 r. W Sprawie Ogłoszenia Urzędowego Wykazu Produktów Leczniczych Dopuszczonych do Obrotu na Terytorium Rzeczypospolitej Polskiej. Dostęp: <http://nia.org.pl/news/2665/1/obwieszczenie-prezesa-urzedu-rejestracji-produktow.html> (14.10.2014).
35. Projekt programu lekowego „Zapobieganie ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca (ICD-10 Q20 - Q24)”.  
36. Greenough A, Alexander J, Burgess S, Bytham J, Chetcuti P, Hagan J, Lenney W, Melville S, Shaw N, Boorman J, Coles S, Turner J, Pang F. (2004) Health care utilisation of prematurely born, preschool children related to hospitalisation for RSV infection. *Arch Dis Child* 89(7):673–678.
37. Wytyczne oceny technologii medycznych. Agencja Oceny Technologii Medycznych. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=765> (19.9.2014).
38. AOTM. Komunikat Prezesa Agencji Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji w sprawie obowiązującej od dnia 4 listopada 2015 r. wysokości progu kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość. Dostęp: <http://www.aotm.gov.pl/www/index.php?id=1064> (1.4.2016).
39. Główny Urząd Statystyczny. Obwieszczenie Prezesa Głównego Urzędu Statystycznego z dnia 31 października 2016 r. w sprawie szacunków wartości produktu krajowego brutto na jednego mieszkańca w latach 2012-2014. Dostęp: <http://stat.gov.pl/sygnalne/komunikaty-i-obwieszczenia/lista-komunikatow-i-obwieszczen/obwieszczenie-w-sprawie-szacunkow-wartosci-produktu-krajowego-brutto-na-jednego-mieszkanca-w-latach-2012-2014-na-pozomie-wojewodztw-nts2-i-podregionow-nts3,281,3.html> (5.12.2016).
40. Knirsch W, Zingg W, Bernet V, Balmer C, Dimitropoulos A, Prêtre R, Bauersfeld U, Latal B. (2010) Determinants of body weight gain and association with neurodevelopmental outcome in infants operated for congenital heart disease. *Interact Cardiovasc Thorac Surg* 10(3):377–382.
41. Maruszewski B. (2012) Krajowy Rejestr Operacji Kardiochirurgicznych (KROK) potrzebny leczonym z chorobami serca, leczącym i organizującym leczenie w Polsce. *Kardiochirurgia i Torakochirurgia Polska* 9(2):283.
42. ██████████ Analiza wpływu na budżet. Paliwizumab (Synagis®) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci z istotną hemodynamicznie wrodzoną wadą serca. HTA Consulting 2016.
43. PubMed - NCBI. Dostęp: <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed> (4.9.2014).
44. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. (2009) Cost effectiveness of palivizumab for RSV prevention in high-risk children in the Netherlands. *J Med Econ* 12(4):291–300.
45. Nuijten M, Lebmeier M, Wittenberg W. (2009) Cost effectiveness of palivizumab in children with congenital heart disease in Germany. *J Med Econ* 12(4):301–308.

46. Nuijten MJC, Wittenberg W, Lebmeier M. (2007) Cost effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus prophylaxis in high-risk children: a UK analysis. *Pharmacoeconomics* 25(1):55–71.
47. Resch B, Gusenleitner W, Nuijten MJC, Lebmeier M, Wittenberg W. (2008) Cost-effectiveness of palivizumab against respiratory syncytial viral infection in high-risk children in Austria. *Clin Ther* 30(4):749–760.
48. Greenough A, Cox S, Alexander J, Lenney W, Turnbull F, Burgess S, Chetcuti PA, Shaw NJ, Woods A, Boorman J, Coles S, Turner J. (2001) Health care utilisation of infants with chronic lung disease, related to hospitalisation for RSV infection. *Arch. Dis. Child.* 85(6):463–468.
49. Szabo SM, Levy AR, Gooch KL, Bradt P, Wijaya H, Mitchell I. (2013) Elevated risk of asthma after hospitalization for respiratory syncytial virus infection in infancy. *Paediatr Respir Rev* 13 Suppl 2:S9–15.
50. Régnier SA, Huels J. (2013) Association between respiratory syncytial virus hospitalizations in infants and respiratory sequelae: systematic review and meta-analysis. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 32(8):820–826.
51. Wren C, O’Sullivan J. (2001) Survival with congenital heart disease and need for follow up in adult life. *Heart* 85(4):438–443.
52. Chu PY, Hornik CP, Li JS, Campbell MJ, Hill KD. (2016) Respiratory syncytial virus hospitalisation trends in children with haemodynamically significant heart disease, 1997-2012. *Cardiol Young* 1–10.
53. Welliver RC, Checchia PA, Bauman JH, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Hall CB. (2010) Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Curr Med Res Opin* 26(9):2175–2181.
54. Szabo SM, Gooch KL, Bibby MM, Vo PG, Mitchell I, Bradt P, Levy AR. (2013) The risk of mortality among young children hospitalized for severe respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Respir Rev* 13 Suppl 2:S1–8.
55. GUS. (2015) Trwanie życia w 2014 r. Zakład Wydawnictw Statystycznych Dostęp: [http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/2/9/1/trwanie\\_zycia\\_w\\_2014r.pdf](http://stat.gov.pl/download/gfx/portalinformacyjny/pl/defaultaktualnosci/5470/2/9/1/trwanie_zycia_w_2014r.pdf).
56. Berger TM, Aebi C, Duppenenthaler A, Stocker M, Swiss Pediatric Surveillance Unit. (2009) Prospective population-based study of RSV-related intermediate care and intensive care unit admissions in Switzerland over a 4-year period (2001-2005). *Infection* 37(2):109–116.
57. Buckingham SC, Quasney MW, Bush AJ, DeVincenzo JP. (2001) Respiratory syncytial virus infections in the pediatric intensive care unit: clinical characteristics and risk factors for adverse outcomes. *Pediatr Crit Care Med* 2(4):318–323.
58. Kanra G, Tezcan S, Yilmaz G, Turkish National Respiratory Syncytial Virus (RSV) Team. (2005) Respiratory syncytial virus epidemiology in Turkey. *Turk. J. Pediatr.* 47(4):303–308.
59. Kristensen K, Dahm T, Frederiksen PS, Ibsen J, Iyore E, Jensen AM, Kjaer BB, Olofsson K, Pedersen P, Poulsen S. (1998) Epidemiology of respiratory syncytial virus infection requiring hospitalization in East Denmark. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 17(11):996–1000.
60. La Via WV, Grant SW, Stutman HR, Marks MI. (1993) Clinical profile of pediatric patients hospitalized with respiratory syncytial virus infection. *Clin Pediatr (Phila)* 32(8):450–454.
61. MacDonald NE, Hall CB, Suffin SC, Alexson C, Harris PJ, Manning JA. (1982) Respiratory syncytial viral infection in infants with congenital heart disease. *N. Engl. J. Med.* 307(7):397–400.
62. Meert K, Heidemann S, Lieh-Lai M, Sarnaik AP. (1989) Clinical characteristics of respiratory syncytial virus infections in healthy versus previously compromised host. *Pediatr. Pulmonol.* 7(3):167–170.
63. Moler FW, Khan AS, Meliones JN, Custer JR, Palmisano J, Shope TC. (1992) Respiratory syncytial virus morbidity and mortality estimates in congenital heart disease patients: a recent experience. *Crit. Care Med.* 20(10):1406–1413.
64. Navas L, Wang E, de Carvalho V, Robinson J. (1992) Improved outcome of respiratory syncytial virus infection in a high-risk hospitalized population of Canadian children. Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada. *J. Pediatr.* 121(3):348–354.
65. Tatochenko V, Uchaikin V, Gorelov A, Gudkov K, Campbell A, Schulz G, Prah R, Notario G. (2010) Epidemiology of respiratory syncytial virus in children  $\leq 2$  years of age hospitalized with lower respiratory tract infections in the Russian Federation: a prospective, multicenter study. *Clin Epidemiol* 2:221–227.
66. Thorburn K. (2009) Pre-existing disease is associated with a significantly higher risk of death in severe respiratory syncytial virus infection. *Arch. Dis. Child.* 94(2):99–103.
67. Wang EE, Law BJ, Stephens D. (1995) Pediatric Investigators Collaborative Network on Infections in Canada (PICNIC) prospective study of risk factors and outcomes in patients hospitalized with respiratory syncytial viral lower respiratory tract infection. *J. Pediatr.* 126(2):212–219.
68. Zarządzenie Nr 27/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 19 kwietnia 2016 r. zmieniające zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenia szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe). Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-272016dgl,6474.html> (9.5.2016).

69. Zarządzenie Nr 110/2015/BP Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 31 grudnia 2015 r. w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne. Dostęp: <http://nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-1102015bp,6461.html> (5.4.2016).
70. Nowak A, Kosmęda A, Boznański A. (2008) Koszty leczenia szpitalnego zaostrzeń astmy oskrzelowej u dzieci. *Pediatrics Polska* 83(1):39–44.
71. Główny Urząd Statystyczny / Wskaźniki makroekonomiczne. Dostęp: <http://stat.gov.pl/wskazniki-makroekonomiczne/> (5.4.2016).
72. Price D, Chrystyn H, Kaplan A, Haughney J, Román-Rodríguez M, Burden A, Chisholm A, Hillyer EV, von Ziegenweidt J, Ali M, van der Molen T. (2012) Effectiveness of same versus mixed asthma inhaler devices: a retrospective observational study in primary care. *Allergy Asthma Immunol Res* 4(4):184–191.
73. Obwieszczenie Ministra Zdrowia z dnia 29 czerwca 2016r. w sprawie wykazu refundowanych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz wyrobów medycznych na dzień 1 lipca 2016r. Dostęp: <http://www.mz.gov.pl/leki/refundacja/lista-lekow-refundowanych-obwieszczenia-ministra-zdrowia/> (30.6.2016).
74. Wielkość kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych od stycznia do grudnia 2015 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6839.html> (9.5.2016).
75. Wielkość kwoty refundacji i ilości zrefundowanych opakowań jednostkowych leków, środków spożywczych specjalnego przeznaczenia żywieniowego oraz jednostkowych wyrobów medycznych wraz z podaniem kodu identyfikacyjnego EAN lub innego kodu odpowiadającego kodowi EAN, za styczeń - luty 2016 r. Dostęp: <http://www.nfz.gov.pl/aktualnosci/aktualnosci-centrali/komunikat-dgl,6864.html> (3.6.2016).
76. Bentley A, Filipovic I, Gooch K, Büsch K. (2013) A cost-effectiveness analysis of respiratory syncytial virus (RSV) prophylaxis in infants in the United Kingdom. *Health Econ Rev* 3(1):18.
77. Resch B, Sommer C, Nuijten MJC, Seidinger S, Walter E, Schoellbauer V, Mueller WD. (2012) Cost-effectiveness of palivizumab for respiratory syncytial virus infection in high-risk children, based on long-term epidemiologic data from Austria. *Pediatr. Infect. Dis. J.* 31(1):e1–8.
78. Wang D, Cummins C, Bayliss S, Sandercock J, Burls A. (2008) Immunoprophylaxis against respiratory syncytial virus (RSV) with palivizumab in children: a systematic review and economic evaluation. *Health Technol Assess* 12(36):iii, ix–x, 1–86.
79. Cost-Effectiveness Analysis Registry. Dostęp: <https://research.tufts-nemc.org/cear4/> (23.5.2016).
80. Andabaka T, Nickerson JW, Rojas-Reyes MX, Rueda JD, Bacic Vrca V, Barsic B. (2013) Monoclonal antibody for reducing the risk of respiratory syncytial virus infection in children. *Cochrane Database Syst Rev* (4):CD006602.
81. Chirolu S, Macagno F, Lucioni C. (2005) Cost-efficacy analysis of palivizumab in the prevention of Respiratory Syncytial Virus infections in young children with hemodynamically significant congenital heart disease. *ResearchGate* 31(3):188–194.
82. Hampf C, Kauf TL, Saidi AS, Winterstein AG. (2011) Cost-effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis in various indications. *Arch Pediatr Adolesc Med* 165(6):498–505.
83. Hussman JM, Lanctôt KL, Paes B. (2013) The cost effectiveness of palivizumab in congenital heart disease: a review of the current evidence. *J Med Econ* 16(1):115–124.
84. Prescott WA, Doloresco F, Brown J, Paladino JA. (2010) Cost effectiveness of respiratory syncytial virus prophylaxis: a critical and systematic review. *Pharmacoeconomics* 28(4):279–293.
85. Díez-Domingo J, Pérez-Yarza EG, Melero JA, Sánchez-Luna M, Aguilar MD, Blasco AJ, Alfaro N, Lázaro P. (2014) Social, economic, and health impact of the respiratory syncytial virus: a systematic search. *BMC Infect Dis* 14:
86. Mahadevia PJ, Masaquel AS, Polak MJ, Weiner LB. (2012) Cost utility of palivizumab prophylaxis among pre-term infants in the United States: a national policy perspective. *J Med Econ* 15(5):987–996.
87. Wang D, Bayliss S, Meads C. (2011) Palivizumab for immunoprophylaxis of respiratory syncytial virus (RSV) bronchiolitis in high-risk infants and young children: a systematic review and additional economic modelling of subgroup analyses. *Health Technol Assess* 15(5):iii–iv, 1–124.
88. Yount LE, Mahle WT. (2004) Economic analysis of palivizumab in infants with congenital heart disease. *Pediatrics* 114(6):1606–1611.
89. Welliver RC, Checchia PA, Bauman JH, Fernandes AW, Mahadevia PJ, Hall CB. (2010) Fatality rates in published reports of RSV hospitalizations among high-risk and otherwise healthy children. *Curr Med Res Opin* 26(9):2175–2181.
90. Szabo SM, Gooch KL, Bibby MM, Vo PG, Mitchell I, Bradt P, Levy AR. (2013) The risk of mortality among young children hospitalized for severe respiratory syncytial virus infection. *Paediatr Respir Rev* 13 Suppl 2:S1–8.

## 12. SPIS TABEL, WYKRESÓW I RYSUNKÓW

### Spis tabel






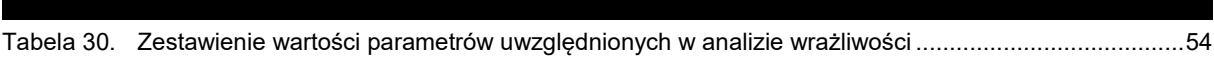

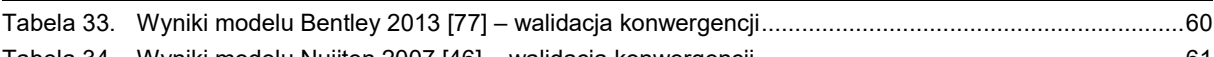
Tabela 1.	Częstość zgonów w przebiegu zakażeń RSV w poszczególnych grupach ryzyka .....	13
Tabela 2.	Hospitalizacje z powodu zakażeń RSV w roku 2015 wg statystyk JGP [21].....	14
Tabela 3.	Częstość zgonów w przebiegu zakażeń RSV w poszczególnych grupach ryzyka [9] .....	16
Tabela 4.	Charakterystyka pacjentów .....	29
Tabela 5.	Częstość hospitalizacji .....	30
Tabela 6.	Odsetek hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wśród pacjentów hospitalizowanych.....	30
Tabela 7.	Użyteczności stanów zdrowia – na podstawie Greenough 2004 .....	31
Tabela 8.	Śmiertelność związana z ciężkimi powikłaniami RSV .....	34
Tabela 9.	Śmiertelność naturalna (dot. pacjentów w wieku od 16 lat wzwyż) .....	35
Tabela 10.	Parametry cenowe preparatu Synagis®.....	36
		
		
Tabela 13.	Koszt podania paliwizumabu .....	37
Tabela 14.	Koszt hospitalizacji pacjentów niewymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii .....	38
Tabela 15.	Koszt hospitalizacji pacjentów wymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii .....	39
Tabela 16.	Koszty leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej w Polsce – Nowak 2008 [70].....	39
Tabela 17.	Koszty leczenia zaostrzeń astmy oskrzelowej zaktualizowane do cen z 2015 roku – Nowak 2008 [70] .....	40
Tabela 18.	Liczba osób w zależności od liczby zaostrzeń astmy – Price 2012 [72] .....	40
Tabela 19.	Leki stosowane w leczeniu astmy uwzględnione w analizie .....	41
Tabela 20.	Średnia cena za liczbę dawek substancji w opakowaniu ważona liczbą dawek w opakowaniu .....	42
Tabela 21.	Roczne koszty leczenia astmy jako powikłania po zakażeniu wirusem RS .....	43
Tabela 22.	Opis arkusza pliku obliczeniowego analizy .....	46
Tabela 23.	Wyniki kliniczne .....	48
		
		
		
		
Tabela 30.	Zestawienie wartości parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości .....	54
		
		
Tabela 33.	Wyniki modelu Bentley 2013 [77] – walidacja konwergencji.....	60
Tabela 34.	Wyniki modelu Nuijten 2007 [46] – walidacja konwergencji.....	61
Tabela 35.	Wyniki modelu Nuijten 2009 [45] – walidacja konwergencji.....	61
Tabela 36.	Wyniki modelu Nuijten 2009 [44]– walidacja konwergencji.....	61
Tabela 37.	Wyniki modelu Resch 2008 [47]– walidacja konwergencji.....	62
Tabela 38.	Wyniki modelu Resch 2012 [77] – walidacja konwergencji.....	62
Tabela 39.	Wyniki modelu Wang 2008 [78] – walidacja konwergencji .....	62
Tabela 40.	Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku .....	78
Tabela 41.	Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji .....	81

Tabela 42. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących modeli ekonomicznych w bazie Medline (PubMed) [43] .....	81
Tabela 43. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących modeli ekonomicznych w bazie CEA Registry [79].....	82
Tabela 44. Publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – modele ekonomiczne .....	83
Tabela 45. Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia .....	83
Tabela 46. Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline (PubMed) [43].....	84
Tabela 47. Publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia .....	85
Tabela 48. Strategia wyszukiwania danych dotyczących śmiertelności związanej z infekcją RSV w bazie Medline (PubMed) .....	85
Tabela 49. Podstawowe informacje dotyczące odnalezionych analiz ekonomicznych.....	87
Tabela 50. Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym .....	90
Tabela 51. Walidacja wewnętrzna modelu Palivizumab vs No RSV prophylaxis .....	92

## Spis wykresów

Wykres 1. Wykres rozrzutu dla porównania paliwizumab vs. brak profilaktyki RSV w zakresie zyskanych QALY .....	51
Wykres 2. Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania paliwizumab vs. brak profilaktyki RSV .....	52
Wykres 3. Wykres rozrzutu dla porównania paliwizumab vs. brak profilaktyki RSV w zakresie zyskanych QALY .....	52
Wykres 4. Krzywe opłacalności (QALY) dla porównania paliwizumab vs. brak profilaktyki RSV .....	53

## Spis rysunków

Rysunek 1. Struktura modelu .....	22
Rysunek 2. Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne.....	82
Rysunek 3. Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – użyteczności stanów zdrowia.....	84

## 13. ZGODNOŚĆ Z MINIMALNYMI WYMAGANIAMI

Tabela 40.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań dla analizy ekonomicznej określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela
<b>§ 2.</b>	
Informacje zawarte w analizach muszą być aktualne na dzień złożenia wniosku, co najmniej w zakresie skuteczności, bezpieczeństwa, cen oraz poziomu i sposobu finansowania technologii wnioskowanej i technologii opcjonalnych.	Rozdz. 3 (str. 28)
<b>§ 5.1 Analiza ekonomiczna zawiera:</b>	
1. analizę podstawową	Rozdz. 5.2 (str.48)
2. analizę wrażliwości	Rozdz. 6 (str. 54) Rozdz. 5.3 (str. 50)
3. przegląd systematyczny opublikowanych analiz ekonomicznych (...)	Rozdz. A.1.1 (str. 81)
<b>§ 5.2 Analiza podstawowa zawiera:</b>	
1. zestawienie oszacowań kosztów i wyników zdrowotnych wynikających z zastosowania wnioskowanej technologii oraz porównywanych technologii opcjonalnych (...)	Rozdz. 5.2.1 (str. 48), Rozdz. 5.2.2 (str.49)
2. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia skorygowanego o jakość, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią	Rozdz. 5.2.1 (str. 48), Rozdz. 5.2.2 (str.49)
3. oszacowanie kosztu uzyskania dodatkowego roku życia, wynikającego z zastąpienia technologii opcjonalnych, w tym refundowanych technologii opcjonalnych, wnioskowaną technologią – w przypadku braku możliwości wyznaczenia kosztu, o którym mowa w pkt 2;	-
4. oszacowanie ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której koszt, o którym mowa w pkt 2, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tego kosztu – koszt, o którym mowa w pkt 3, jest równy wysokości progu, o którym mowa w art. 12 pkt 13 ustawy;	Rozdz. 5.2.1 (str. 48), Rozdz. 5.2.2 (str.49)
5. zestawienia tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Tabela 4 - Tabela 21
6. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...)	Rozdz. 4.1 (str. 44)
7. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji i oszacowań (...)	TAK
<b>§ 5.3</b>	
W przypadku braku różnic w wynikach zdrowotnych pomiędzy technologią wnioskowaną a technologią opcjonalną, dopuszcza się przedstawienie oszacowania różnicy pomiędzy kosztem stosowania technologii wnioskowanej a kosztem stosowania technologii opcjonalnej (...)	-
<b>§ 5.4</b>	
Dopuszcza się przedstawienie oszacowania ceny zbytu netto technologii wnioskowanej, przy którym różnica, o której mowa w ust. 3, jest równa zero, zamiast przedstawienia oszacowania, o którym mowa w ust. 2 pkt 4.	-

Wymaganie	Rozdział / Strona / Tabela	
<b>§ 5.5</b>		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...) oszacowania i kalkulacje (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:	1. z uwzględnieniem proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	■
	2. bez uwzględnienia proponowanego instrumentu dzielenia ryzyka	■
<b>§ 5.6</b>		
Jeżeli zachodzą okoliczności, o których mowa w art. 13 ust. 3 ustawy, analiza ekonomiczna zawiera:	1. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania wnioskowanej technologii i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących wnioskowaną technologię, wyrażonych jako liczba lat życia skorygowanych o jakość, a w przypadku braku możliwości wyznaczenia tej liczby – jako liczba lat życia	-
	2. oszacowanie ilorazu kosztu stosowania technologii opcjonalnej i wyników zdrowotnych uzyskanych u pacjentów stosujących technologię opcjonalną (...)	-
	3. kalkulację ceny zbytu netto wnioskowanej technologii, przy której współczynnik, o którym mowa w pkt 1, nie jest wyższy od żadnego ze współczynników, o których mowa w pkt 2.	-
<b>§ 5.7</b>		
Jeżeli horyzont właściwy dla analizy ekonomicznej w przypadku technologii wnioskowanej przekracza rok, oszacowania (...) powinny zostać przeprowadzone z uwzględnieniem rocznej stopy dyskontowej w wysokości 5% dla kosztów i 3,5% dla wyników zdrowotnych.	Rozdz. 2.10 (str.25)	
<b>§ 5.8</b>		
Jeżeli wartości (...) obejmują oszacowania użyteczności stanów zdrowia, analiza ekonomiczna musi zawierać przegląd systematyczny badań pierwotnych i wtórnych użyteczności stanów zdrowia (...).	Rozdz. A.1.2 (str. 83)	
<b>§ 5.9 Analiza wrażliwości zawiera:</b>		
1. określenie zakresów zmienności wartości wykorzystanych do uzyskania oszacowań	Tabela 30	
2. uzasadnienie zakresów zmienności	Tabela 30	
3. oszacowania (...) uzyskane przy założeniu wartości stanowiących granice zakresów zmienności (...) zamiast wartości użytych w analizie podstawowej	Rozdz. 6.2 (str. 55)	
<b>§ 5.10 Analiza ekonomiczna jest przeprowadzana w dwóch wariantach:</b>		
1. z perspektywy podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych	Rozdz. 5 (str. 48)	
2. z perspektywy wspólnej podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń ze środków publicznych i świadczeniobiorcy	Rozdz. 5 (str. 48)	
<b>§ 5.11</b>		
Oszacowania, o których mowa w ust. 2 pkt 1–4, dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy ekonomicznej.	Rozdz. 2.6 (str. 23)	

<b>Wymaganie</b>	<b>Rozdział / Strona / Tabela</b>
<b>§ 5.12</b>	
Do przeglądów, o których mowa w ust. 1 pkt 3 i ust. 8, stosuje się przepisy § 4 ust. 3 pkt 3 i 4.	Rozdz. A.1.1 (str. 81) Rozdz. A.2 (str. 87)
<b>§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:</b>	
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczegółowości umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz. 11 (str. 72)
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Rozdz. 11 (str. 72)



## ANEKS A.

### A.1. Wyszukiwania

#### A.1.1. Analizy ekonomiczne

W celu zidentyfikowania publikacji dotyczących analiz ekonomicznych odpowiadających rozpatrywanemu problemowi zdrowotnemu w populacji docelowej analizy dokonano przeszukania systematycznego w bazie Medline (przez PubMed [43]) oraz CEA Registry [79]. Wyszukiwano publikacje, w których badaną populację stanowiły dzieci poniżej 1. roku życia, zakażone wirusem RS, w szczególności z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca (CHD), zaś ocenianą interwencję stanowiła profilaktyka paliwizumabem. Kryteria włączenia zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 41).

**Tabela 41.**  
Kryteria włączenia i wykluczenia – analizy ekonomiczne dotyczące badanej interwencji

Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Analizy ekonomiczne</li> <li>• Interwencja - paliwizumab</li> <li>• Populacja dzieci z CHD poniżej 1. roku życia zakażonych wirusem RS</li> <li>• Populacja rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię.</li> <li>• Raportowane wielkości efektów zdrowotnych</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak danych dotyczących efektów zdrowotnych</li> <li>• Interwencja inna niż paliwizumab</li> <li>• Populacja rasy innej niż kaukaska</li> <li>• Jedynie dane dotyczące kosztów</li> </ul>

Strategia przeszukania opracowań dotyczących analizowanego problemu zamieszczono w tabelach poniżej (Tabela 42, Tabela 43).

**Tabela 42.**  
Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących modeli ekonomicznych w bazie Medline (PubMed) [43]

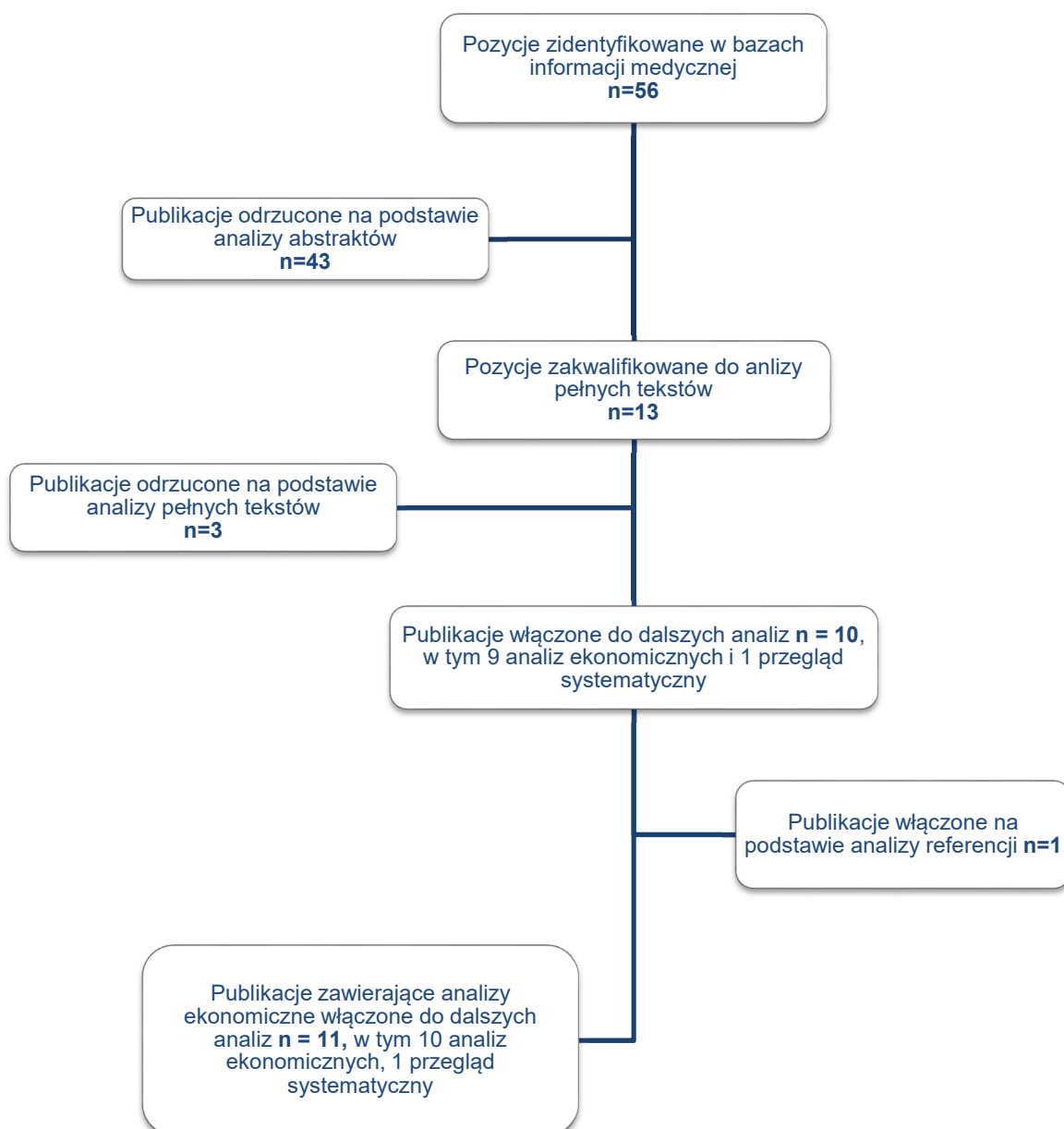
Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#1	cost OR costs OR cost effectiveness OR cost utility OR cost minimization OR cost minimization OR cost consequence OR cost benefit OR economical OR model	2 235 728
#2	respiratory syncytial OR RSV OR respiratory syncytial virus	15 445
#3	Congenital Heart Disease OR CHD OR heart disease* OR cardiac disease*	1 111 520
#4	#1 AND #2 AND #3	87
#5	palivizumab	807
#6	#4 and #5	56
<b>Data przeszukania: 3 czerwca 2016</b>		

**Tabela 43.**  
**Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących modeli ekonomicznych w bazie CEA Registry [79]**

Lp.	Zapytanie / słowo klucz	Wynik
1	respiratory syncytial virus	19
2	palivizumab	17
	Łącznie niepowtarzających się pozycji	20
<b>Data przeszukania: 3 czerwca 2016</b>		

Informacje na temat liczby odnalezionych artykułów w wyniku przeszukiwania baz informacji medycznej zamieszczono na poniższym schemacie (Rysunek 2).

**Rysunek 2.**  
**Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – analizy ekonomiczne**



W wyniku przeszukania baz informacji medycznej odnaleziono 56 artykułów spełniających kryteria wymienione powyżej. Na podstawie analizy abstraktów odrzucone zostały 43 publikacje. Z 13 przeczytanych pełnych tekstów do dalszej analizy zakwalifikowano 10 pozycji, z czego 1 zawierała przegląd literatury dotyczący modeli ekonomicznych [80], zaś 9 stanowiło analizy ekonomiczne. Z odnalezionego przeglądu Andabaka 2013 [80] na potrzeby niniejszej analizy wyodrębniono te publikacje, które nie zostały wcześniej odnalezione w ramach wykonanego przez nas wyszukiwania systematycznego. Dodatkowo do dalszej analizy włączono 1 publikację: Chirolu 2005 [81].

Łącznie 3 publikacje zostały odrzucone po przeczytaniu pełnych tekstów. W tabeli poniżej (Tabela 44) przedstawiono odrzucone pozycje wraz z powodem ich odrzucenia.

**Tabela 44.**  
**Publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – modele ekonomiczne**

Lp.	Publikacja	Powód odrzucenia
1	Hampp 2011 [82]	Brak danych o efektach zdrowotnych
2	Hussman 2013 [83]	Przegląd systematyczny, nie włączono dodatkowych publikacji
3	Prescott 2010 [84]	Przegląd systematyczny, nie włączono dodatkowych publikacji

Ostatecznie w analizie uwzględniono 11 artykułów, z czego 10 stanowiło analizy ekonomiczne. Spis włączonych analiz ekonomicznych wraz z ich opisem zamieszczono w rozdziale A.2 (Tabela 49).

### A.1.2. Użyteczności

W celu zidentyfikowania wartości użyteczności stanów zdrowia wśród pacjentów zakażonych wirusem RS w zależności od ich stanu klinicznego, w sposób systematyczny również przeszukano bazę Medline (przez PubMed [43]). W szczególności celem przeszukiwania bazy PubMed było odnalezienie publikacji, w których badaną populację stanowiły dzieci zakażone wirusem RS, w szczególności z wrodzoną wadą serca (CHD) oraz gdzie oszacowano użyteczności poszczególnych stanów zdrowia dla interwencji i komparatora. Szczegółowe kryteria włączenia i wykluczenia publikacji przedstawiono w tabelach poniżej (Tabela 45).

**Tabela 45.**  
**Kryteria włączenia/wykluczenia publikacji raportujących użyteczności stanów zdrowia**

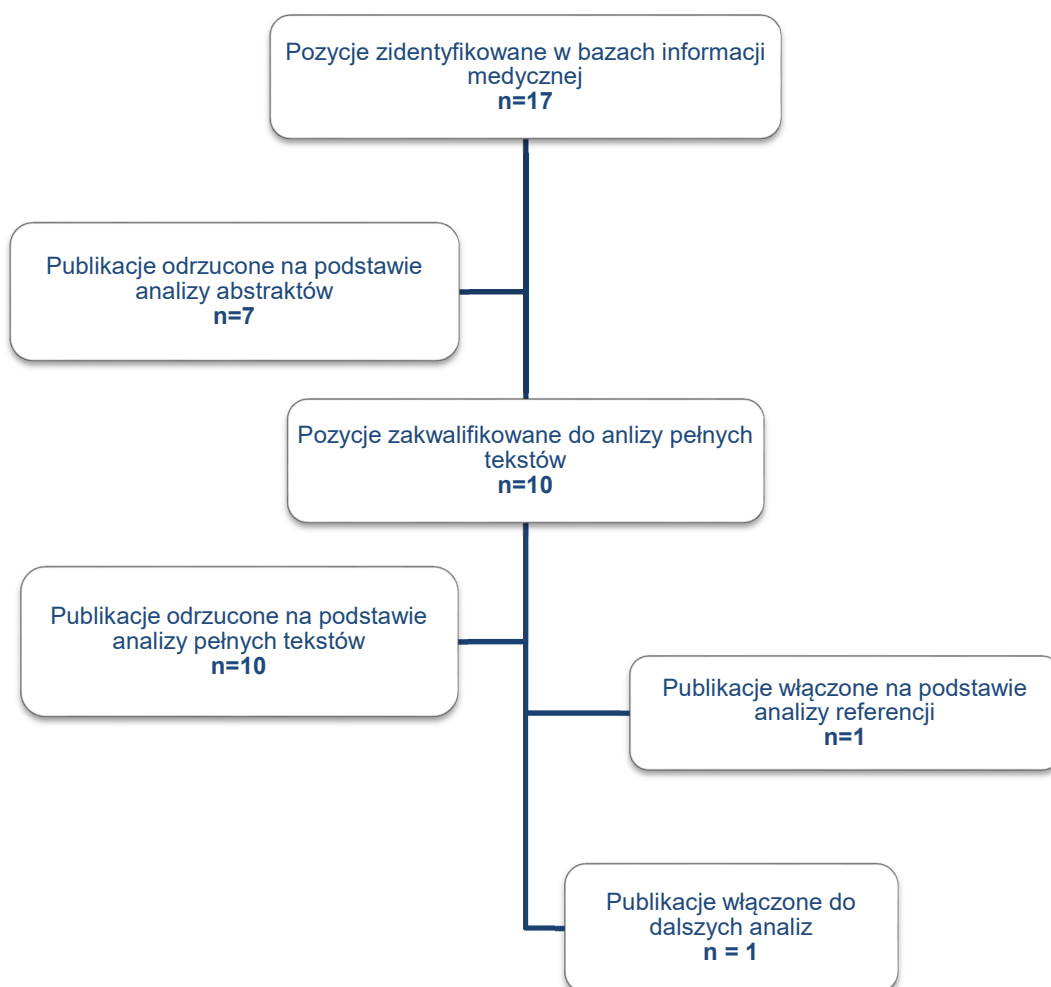
Kryteria włączenia	Kryteria wykluczenia
<ul style="list-style-type: none"> <li>• Populacja dzieci z CHD zakażonych wirusem RS</li> <li>• Ocena jakości życia dla stanów uwzględnionych w modelu;</li> <li>• Badanie przeprowadzone w populacji rasy kaukaskiej zamieszkującej Europę, Amerykę Północną lub Australię.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Brak danych dotyczących jakości życia pacjentów.</li> <li>• Populacja rasy innej niż kaukaska</li> <li>• Brak wystarczających informacji koniecznych do implementacji danych w modelu.</li> </ul>

Strategia wyszukiwania wtórnych opracowań dotyczących użyteczności stanów zdrowia dla pacjentów z wirusem RS oraz informacje na temat liczby odnalezionych artykułów zamieszczono poniżej (Tabela 46, Rysunek 3).

**Tabela 46.**  
**Strategia wyszukiwania publikacji dotyczących użyteczności stanów zdrowia w bazie Medline (PubMed) [43]**

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
#1	respiratory syncytial virus OR RSV OR respiratory syncytial	2 235 728
#2	utility OR utilities	145 828
#3	quality of life OR QoL OR HRQOL OR Euroqol OR EQ-5D OR EQ5D OR SF-36 OR SF-6D OR tto OR time trade off OR standard gamble	281 616
#4	Congenital Heart Disease OR CHD OR heart disease* OR cardiac disease*	1 111 520
#5	#2 OR #3	418 568
#6	#1 AND #4 AND #5	17
<b>Data przeszukania: 3 czerwca 2016</b>		

**Rysunek 3.**  
**Wyniki przeszukania baz informacji medycznych – użyteczności stanów zdrowia**



W wyniku przeszukiwania bazy medycznej Medline w kierunku odnalezienia wtórnych opracowań dotyczących użyteczności stanów zdrowia badanej populacji zidentyfikowano 17 publikacji. Na podstawie tytułów oraz abstraktów przeprowadzono wstępną selekcję odnalezionych dowodów naukowych. Po przeanalizowaniu abstraktów odrzucono 7 publikacji. Do analizy pełnych tekstów zostało wybranych 10 artykułów. Ostatecznie w wyniku analizy wszystkie artykuły zostały odrzucone. Na podstawie analizy referencji włączona została 1 publikacja: Greenough 2004 [36]. Zestawienie odrzuconych publikacji wraz z przyczyną zamieszczono w tabeli poniżej (Tabela 47).

**Tabela 47.**  
**Publikacje wraz z powodem ich odrzucenia – użyteczności stanów zdrowia**

Publikacja	Powód odrzucenia
Bentley 2013 [76]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Greenough 2004
Díez-Domingo 2014 [85]	Przegląd systematyczny, tylko publikacja oceniająca jakość życia pacjentów ze świszczącym oddechem RSV po zakażeniu wirusem RS
Mahadevia 2012 [86]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Wiener 2012 dla pacjentów z astmą
Nuijten 2009 [45]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Greenough 2004
Nuijten 2009 [44]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Greenough 2004
Resch 2008 [47]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Greenough 2004
Resch 2012 [77]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Greenough 2004
Wang 2008 [78]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Greenough 2004
Wang 2011 [87]	Analiza ekonomiczna, użyteczności na podstawie Greenough 2004
Yount 2004 [88]	Analiza ekonomiczna, użyteczności dla dorosłej populacji z zastoinową niewydolnością serca (CHF)

### A.1.3. Śmiertelność związana z hospitalizacją z powodu RSV

W celu odnalezienia danych dotyczących śmiertelności związanej z hospitalizacją pacjentów z infekcją RSV oraz wrodzonymi wadami serca, dokonano przeszukania bazy Medline (przez Pubmed [43]). Zastosowana strategia wyszukiwania przedstawiona została w tabeli poniżej (Tabela 48).

**Tabela 48.**  
**Strategia wyszukiwania danych dotyczących śmiertelności związanej z infekcją RSV w bazie Medline (PubMed)**

Lp.	Zapytanie/słowo klucz	Wynik
1	mortality OR "death rate" OR fatality OR SMR OR "standardized mortality ratio" OR HR OR "hazard ratio" OR "survival rate" OR "risk of death"	1 201 291
2	RSV OR "respiratory syncytial virus" OR RS virus OR "respiratory syncytial pneumovirus" OR "severe respiratory tract infection" OR "acute lower respiratory infection" OR ALRI OR "lower respiratory tract illness" OR LRTI	226 824
3	Congenital heart disease OR CHD OR heart disease* OR cardiac disease*	1 111 520
4	#1 AND #2 AND #3	108
<b>Data wyszukiwania: 3 czerwca 2016</b>		

W ramach wyszukiwania odnaleziono publikację Chu 2016 [52] oraz dwa przeglądy systematyczne: Welliver 2010 [89] i Szabo 2012 [90]. W publikacji Chu 2016 [52] badaną populację stanowiły dzieci poniżej 2. roku życia z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca, hospitalizowane z powodu zakażenia wirusem RS. Jednym z punktów końcowych badania była śmiertelność podczas hospitalizacji. W przeglądzie Welliver 2010 [89] analizowano śmiertelność wśród dzieci hospitalizowanych z powodu zakażenia wirusem RS, w tym dzieci z CHD. W ramach przeglądu zidentyfikowano 12 publikacji raportujących śmiertelność dzieci z CHD. Z kolei celem przeglądu Szabo 2012 [90] była ocena śmiertelności wśród dzieci w wieku poniżej 2 lat hospitalizowanych z powodu infekcji dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV, a jedną z ocenianych grup pacjentów również były dzieci z CHD. W przeglądzie Szabo 2012 [90] wyodrębniono 16 badań. Do niniejszej analizy włączono 14 artykułów, w których badana populacja obejmowała dzieci rasy kaukaskiej z wrodzoną wadą serca hospitalizowane w związku z zakażeniem wirusem RS.

## A.2. Odnalezione analizy ekonomiczne

Tabela 49.  
Podstawowe informacje dotyczące odnalezionych analiz ekonomicznych

Publikacja	Populacja	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wyniki*
<b>Bentley 2013 [76]</b>	Dzieci urodzone < 35wGA; dzieci < 2. roku życia z CLD lub CHD	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego	dożywotni	koszty 3,5%; efekty 3,5%	<b>Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki paliwizumabem:</b> (1) Dzieci z CHD: koszty 636108£ vs 449120£, QALY=25,97 vs 25,91, ICER=33 216£/QALY; (2) dzieci z CLD: koszty 569491£ vs 440816£, QALY=26,13 vs 26,06, ICER=19 168£/QALY; (3) dzieci <29 wGA: koszty 367776£ vs 354226£, QALY=26,23 vs 26,19, ICER=3 845£/QALY; (4) dzieci 29-32 wGA: koszty 353668£ vs 2620,43£, QALY=26,23 vs 26,20, ICER=30 205£/QALY; (5) dzieci 33-35 wGA: koszty 318079£ vs 73621£, QALY=26,23 vs 26,20, ICER=99 056£/QALY.
<b>Chiroti 2005 [81]</b>	Dzieci z hemodynamicznie istotną CHD	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego	dożywotni	koszty 0%; efekty 0%	<b>Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki paliwizumabem:</b> LYG=51,3 vs LYG=50,8; ICER/LYG=7 186€
<b>Nuijten 2007 [46]</b>	dzieci urodzone <35wGA z BPD lub CHD	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego, społeczeństwa	dożywotni	koszty 3,5%; efekty 3,5%	<b>Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki</b> (1) Dzieci z BPD: QALY=26,71, LYS=0,11, ICER/LY=22 826£, ICER/QALY=16 720£; (2) Dzieci z CHD: QALY=25,29, LYS=0,58, ICER/LY=7 002£, ICER/QALY=6 664£.
<b>Nuijten 2009 [45]</b>	dzieci z wrodzoną wadą serca	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego, społeczeństwa	dożywotni	koszty 5%; efekty 5%	<b>Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki</b> <u>Perspektywa płatn ka publicznego</u> • wliczając koszty astmy: ICER=17700 €/LY, ICER=16673 €/QALY; • bez kosztów astmy: ICER=19391 €/LY, ICER=18266 €/QALY. <u>Perspektywa społeczeństwa:</u> ICER=10116 €/LY, ICER=9529 €/QALY.

Publikacja	Populacja	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wyniki*
<b>Nuijten 2009 [44]</b>	dzieci z grupy wysokiego ryzyka (wcześniaki, z dysplazją oskrzelowo-płucną, z wrodzoną wadą serca)	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego, społeczeństwa	dożywotni	koszty 4%; efekty 1,5%	<b>Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki</b> <u>Perspektyw płatnika publicznego:</u> (1) Wcześnieiki z BPD: ICER=20236€/QALY; (2) wcześniaki z CHD: ICER=7067€/QALY <u>Perspektywa społeczeństwa:</u> (1) wcześniaki z BPD: ICER=11336€/QALY, (2) wcześniaki z CHD: strategia dominująca.
<b>Resch 2008 [47]</b>	dzieci urodzone przed 35. tygodniem ciąży z przewlekłą chorobą płuc lub wrodzoną wadą serca	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego, społeczeństwa	dożywotni	koszty 5%; efekty 5%	<b>Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki</b> <u>Perspektywa płatn ka publicznego</u> • bez kosztów powikłań: (1) dzieci <35wGA ICER=29558€/LY, ICER=20704€/QALY; (2) dzieci BPD: ICER=45369€/LY, ICER=31867€/QALY; (3) dzieci z CHD: ICER=12091€/LY, ICER=11390€/QALY. • z kosztami powikłań: (1) dzieci <35wGA: ICER=20615€/LY, ICER=14439€/QALY; (2) dzieci BPD: ICER=30853€/LY, ICER=21672€/QALY; (3) dzieci z CHD: ICER=10355€/LY, ICER=9754€/QALY. <u>Perspektywa społeczeństwa:</u> (1) dzieci <35wGA ICER=6600€/LY, ICER=4623€/QALY; (2) dzieci BPD: ICER=22410€/LY, ICER=15741€/QALY; (3) dzieci z CHD: ICER=974€/LY, ICER=917€/QALY.
<b>Resch 2012 [77]</b>	Dzieci urodzone <33wGA; dzieci urodzone 33-35wGA; wcześniaki z dysplazją oskrzelowo-płucną; wcześniaki z wrodzoną wadą serca	drzewo decyzyjne (Nuijten 2007)	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego, społeczeństwa	dożywotni	koszty 5%; efekty 5%	<b>Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki:</b> <u>Perspektywa płatnika publicznego:</u> • z kosztami powikłań (astma) (1) Dzieci <=36wGA: ICER=34956€/LY, ICER=26 212€/QALY; (2) dzieci <33 wGA ICER=35056€/LY, ICER=26 392€/QALY; (3) dzieci 33-35wGA: ICER=35233€/LY, ICER=24 392€/QALY; (4) dzieci z BPD: ICER=35611€/LY,



Publikacja	Populacja	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wyniki*
							<p>ICER=24 654€/QALY;                      (5) dzieci z CHD: ICER=8956€/LY,                      ICER=8484€/QALY.</p> <p>• bez kosztów powikłań:                      (1) dzieci &lt;36wGA: ICER=31300€/LY;                      ICER=21669€/QALY;                      (2) dzieci &lt;33wGA ICER=31778€/LY,                      23833€/QALY;                      (3) dzieci 33-35 wGA: ICER=31578€/LY,                      21862€/QALY;                      (4) dzieci BPD: ICER=32522€/LY,                      22515€/QALY;                      (5) dzieci z CHD: ICER=8253€/LY,                      ICER=7818€/QALY.</p>
Yount 2004 [88]	hipotetyczna kohorta wcześniaków z wrodzoną wadą serca	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego, społeczeństwa	dożywotni	koszty 3%; efekty 3%	<p><b>Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki:</b>                      Całkowite koszty stosowania paliwizumabu dla 1 pacjenta 6160\$, koszty hospitalizacji: 4 591 643\$ vs 16 990 890\$, LY=203,33, ICER=100 338\$/LY, ICER=114 337\$/QALY.</p>
Wang 2008	Dzieci z grupy wysokiego ryzyka ( wcześniaki bez CLD, z CLD, z CHD)	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego, społeczeństwa	dożywotni	koszty 3,5%; efekty 3,5%	<p><b>Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki:</b>                      Dzieci z CHD:  <u>Perspektywa płatn ka publicznego</u>                      Koszty: £4 155 vs £ 697                      QALY: 26,4156 vs 26,3722                      ICER:79,800£/QALY  <u>Perspektywa społeczeństwa:</u>                      Koszty: £4 442 vs £ 838                      QALY: 26,4156 vs 26,3722                      ICER:83,200£/QALY</p>
Wang 2011	4 kategorie dzieci: (1) bez CLD\CHD (2) z CLD (3) z siniczą CHD (4) z niesiniczą CHD	drzewo decyzyjne	paliwizumab (profilaktyka) vs brak profilaktyki paliwizumabem	Płatn ka publicznego	dożywotni	koszty 3,5%; efekty 3,5%	<p><b>Profilaktyka paliwizumabem vs brak profilaktyki:</b>                      Dzieci z niesiniczą CHD:  <u>Perspektywa płatn ka publicznego</u>                      Koszty: £4 132 vs £847                      Inkrementalne koszty: 3 285                      QALY: 26,4187 vs 26,3518                      Inkrementalne QALY: 0,067  <u>Dzieci z siniczą CHD:</u>                      Koszty: £4 176 vs £567</p>

Publikacja	Populacja	Model	Interwencja vs komparator	Perspektywa	Horyzont czasowy	Dyskontowanie	Wyniki*
							Inkrementalne koszty: 3 609 QALY: 26,4128 vs 26,3902 Inkrementalne QALY: 0,0226

Oznaczenia: BPD – dysplazja oskrzelowo-płucna; CHD – wrodzona wada serca; CLD – przewlekła choroba płuc; RF- czynnik zyska; wGA – tydzień wieku ciążowego

\* Przedstawiono tylko wyniki zdyskontowane

### A.3. Parametry modelu

Tabela 50.  
Wartości parametrów przyjęte w modelu ekonomicznym

Parametr	Średnia	SD	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
Threshold	130 002	–	–	–	–	Próg opłacalności w warunkach polskich
DiscountRate_Costs	5,0%	–	–	–	5% i 5%, 0% i 0%, 5% i 0%	Roczna stopa dyskontowa dla kosztów
DiscountRate_Outcomes	3,5%	–	–	–		Roczna stopa dyskontowa dla efektów zdrowotnych
<b>Charakterystyka populacji</b>						
Weight_initial	3,50	0,04	normalny	–	6,05 kg, 2,80 kg, 4,20 kg	Początkowa masa ciała
Weight_increase	0,40	0,04	normalny	–	–	Miesięczny przyrost masy ciała
<b>Efektywność profilaktyki i przebieg infekcji RSV</b>						
RSV_Hosp_Rate	9,72%	0,01	beta	–	–	Częstość hospitalizacji w przypadku braku profilaktyki RSV
RSV_HospRate_OR	0,52	0,12	lognormalny	–	–	Częstość hospitalizacji w przypadku profilaktyki w stosunku do braku profilaktyki – Iloraz szans
ICU_Admission_Frequency	38,1%	0,05	beta	–	25%	Odsetek hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii wśród pacjentów hospitalizowanych

Parametr	Średnia	SD	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
Hosp_ICU_Length	15,19	–	–	–	9,7	Długość hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii
Sequelae_Frequency	0%	–	–	–	100%	Częstość występowania długotrwałych powikłań RSV
Sequelae_Duration_Costs	0	–	–	–	2	Okres, w którym naliczane są koszty długotrwałych powikłań RSV
UtilityDecreased_Duration	16	–	–	–	5	Okres, w którym uwzględniony jest spadek użyteczności
Mortality_NoHosp	0,033	–	–	–	–	Śmiertelność w przypadku braku hospitalizacji
Mortality_Hosp	0,0509	0,0028	beta	–	–	Śmiertelność związana z hospitalizacją
Mortality_1_16	0,003	–	–	–	–	Śmiertelność od 1. do 16. roku życia
<b>Zużycie zasobów, koszty i użyteczności</b>						
Palivizumab_Dose	15	–	–	–	–	Wieć ilość dawki paliwizumabu
Palivizumab_NumberOfDoses	4,92	0,01	normalny	–	3,67	Liczba dawek paliwizumabu
Qualification_Cost	0	–	–	–	–	Koszt kwalifikacji do programu
██████████	████	█	█	█	█	████████████████████
████████████████████	████	█	█	█	█	████████████████████
████████████████████	████	█	█	█	█	████████████████████
Administration_Cost	104	–	–	–	–	Koszt podania leku
Hospitalization_Cost	3 120	468	lognormalny	–	–	Koszt hospitalizacji
Hospitalization_ICU_Cost	720	108	lognormalny	–	–	Koszt hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii
Sequelae_Cost_perYear	0	–	–	–	1 400 zł/1 526 zł <sup>a</sup>	Roczny koszt długotrwałych powikłań RSV
Utility_NoHosp	0,95	–	–	–	0,93	Użyteczność stanu zdrowia w przypadku braku hospitalizacji

Parametr	Średnia	SD	Rozkład	Zakres zmienności	Analiza wrażliwości	Opis
Utility_Hosp	0,88				0,93	Użyteczność stanu zdrowia w przypadku hospitalizacji

a) perspektywa NFZ / perspektywa NFZ + pacjent

#### A.4. Walidacja wewnętrzna

Tabela 51.  
Walidacja wewnętrzna modelu Palivizumab vs No RSV prophylaxis

Użyteczność stanu zdrowia w przypadku hospitalizacji		Użyteczność stanu zdrowia w przypadku hospitalizacji		Użyteczność stanu zdrowia w przypadku hospitalizacji	
Użyteczność stanu zdrowia w przypadku hospitalizacji	Użyteczność stanu zdrowia w przypadku hospitalizacji	Użyteczność stanu zdrowia w przypadku hospitalizacji	Użyteczność stanu zdrowia w przypadku hospitalizacji	Użyteczność stanu zdrowia w przypadku hospitalizacji	Użyteczność stanu zdrowia w przypadku hospitalizacji

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

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

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

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



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