

ANALIZA WPŁYWU NA BUDŻET

**PALIWIZUMAB (SYNAGIS®) W ZAPOBIEGANIU CIĘŻKIEJ
CHOROBY DOLNYCH DRÓG ODDECHOWYCH WYWOŁANEJ
WIRUSEM RS U DZIECI URODZONYCH ≤32. TYGODNIEM
CIĄŻY LUB U DZIECI Z DYSPLAZJĄ OSKRZELOWO-PŁUCNĄ**

Wersja 1.0



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

Projekt zakończono: 6.10.2016

Analizę aktualizowano w celu dostosowania do wymagań określonych w rozporządzeniu Ministra Zdrowia z dnia 2 kwietnia 2012 roku, w odpowiedzi na pismo AOTMiT nr OT4351.3.2017.MZ.4. Aktualizacja nie obejmowała innych obszarów analizy.

Aktualizację zakończono 16.05.2017

Kierownik projektu: [REDACTED]

Autorzy:

[REDACTED] metodyka, analiza danych, opracowanie arkusza kalkulacyjnego, opracowanie tekstu analizy

[REDACTED] metodyka, analiza danych, obliczenia, opracowanie tekstu analizy

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

Kontrola obliczeń: [REDACTED]

Korekta językowa: [REDACTED]

Kontrola merytoryczna: [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
Warszawa 02-676

Zamawiającego reprezentował:

[REDACTED]

SPIS TREŚCI

STRESZCZENIE	6
1. WPROWADZENIE DO ANALIZY	10
1.1. Cel analizy.....	10
1.2. Problem zdrowotny	10
1.3. Stan istniejący	12
1.4. Interwencja oceniana	14
1.5. Założenia analizy	15
2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE	17
2.1. Sposób przeprowadzenia analizy	17
2.2. Forma analizy.....	18
2.3. Perspektywa analizy	18
2.4. Horyzont czasowy analizy.....	18
2.5. Populacja, w której preparat Synagis® jest obecnie stosowany	19
2.6. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana.....	20
2.7. Populacja docelowa	20
2.8. Rozpowszechnienie Synagis® w populacji docelowej	27
2.9. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia z proponowanego programu lekowego.....	29
2.10. Zużycie zasobów.....	30
2.11. Koszty.....	32
2.12. Analiza wrażliwości	36
■ [REDAKCYJNY]	37
■ [REDAKCYJNY]	37
■ [REDAKCYJNY]	37
■ [REDAKCYJNY]	39
■ [REDAKCYJNY]	40
■ [REDAKCYJNY]	41
4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA.....	43
4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych.....	43
4.2. Aspekty etyczne i społeczne	43
5. PODSUMOWANIE	45

6. WNIOSKI	47
7. OGRANICZENIA.....	48
8. DYSKUSJA	49
9. BIBLIOGRAFIA	52
10. SPIS ELEMENTÓW	54
10.1. Spis tabel	54
10.2. Spis wykresów	55
11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA.....	56
12. ANEKS	58
12.1. Analiza wrażliwości	58
12.2. Populacja ogólna.....	62
12.3. Dane źródłowe	68

INDEKS SKRÓTÓW

AOTMiT	Agencja Oceny Technologii Medycznych i Taryfikacji
BPD	Dysplazja oskrzelowo-płucna (<i>Bronchopulmonary Dysplasia</i>)
BIA	Analiza wpływu na budżet (<i>Budget Impact Analysis</i>)
CHD	Wrodzona choroba serca (<i>Congenital Heart Disease</i>)
ChPL	Charakterystyka Produktu Leczniczego
CLD	Przewlekła choroba płuc (<i>Chronic Lung Disease</i>)
DNA	Kwas deoksyrybonukleinowy (<i>Deoxyribonucleic Acid</i>)
GUS	Główny Urząd Statystyczny
JGP	System Jednorodnych Grup Pacjentów
NFZ	Narodowy Fundusz Zdrowia
OAIiT	Oddział Anestezjologii i Intensywnej Terapii
PL	Program Lekowy
[REDACTED]	[REDACTED]
RSV	Syncytialny wirus oddechowy (<i>Respiratory Syncytial Virus</i>)
wGA	Wiek ciążowy (<i>Week Gestational Age</i>)
WHO	Światowa Organizacja Zdrowia (<i>World Health Organization</i>)

STRESZCZENIE

■ Cel

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) i pacjentów w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych paliwizumabu (Synagis®) w postaci płynnej stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej syncytialnym wirusem oddechowym (RSV, ang. *respiratory syncytial virus*) w populacji dzieci:

- poniżej 1. roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji i spełniających następujące kryteria:
 - wiek ciążowy ≤ 28 tygodni lub
 - dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD, ang. *bronchopulmonary dysplasia*);
- poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS i spełniających następujące kryteria:
 - wiek ciążowy 29–32 tygodni.

W ramach aktualnego PL B.40., czyli w populacji dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji urodzonych poniżej 28 tyg. 0 dni lub z dysplazją oskrzelowo-płucną, refundacją objęty jest preparat Synagis® w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

■ Metodyka

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego. Ze względu na zakładany sposób finansowania preparatu Synagis® oraz sposób finansowania leczenia RSV (rozszerzenie obecnego programu lekowego, PL) i brak współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne nie przeprowadzono analizy z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Uwzględniono 3-letni horyzont czasowy począwszy od 1 października 2017 roku (sezon zakażeń RSV obejmuje okres od 1 października do 30 kwietnia). W analizie założono, że Synagis® będzie finansowany w ramach PL B.40. *Profilaktyka zakażeń wirusem RS*. Obecnie preparat w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań refundowany jest w ramach wspomnianego PL u dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji urodzonych przedwcześnie (wiek ciążowy 28 tygodni 0 dni lub wcześniej) lub z dysplazją oskrzelowo-płucną. Decyzja refundacyjna obowiązuje do 30 czerwca 2017.

Populację docelową analizy stanowią dzieci:

- poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji i spełniające następujące kryteria:
 - wiek ciążowy ≤ 28 tygodni lub
 - dysplazja oskrzelowo-płucna;
- poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS i spełniające następujące kryteria:
 - wiek ciążowy 29–32 tygodni.

Liczebność populacji docelowej wyznaczono kompilując dane GUS [1] oraz dane z polskiego badania PREMATURITAS [2].

W scenariuszu istniejącym założono, że preparat Synagis® refundowany jest w populacji objętej aktualnie PL. W scenariuszu nowym założono, że preparat Synagis® będzie finansowany ze środków publicznych dodatkowo

w populacji dzieci bez BPD poniżej 1. roku życia urodzonych między 28 tyg. 1 dzień a 28 tyg. 6 dni oraz dzieci bez BPD poniżej 6. miesiąca życia urodzonych między 29 a 32 tyg. ciąży (nazywana dalej **populacją dodatkową**) w ramach istniejącej grupy limitowej 1073.0 *Paliwizumab*, począwszy od 1 października 2017 roku.

W analizie uwzględniono następujące kategorie kosztowe:

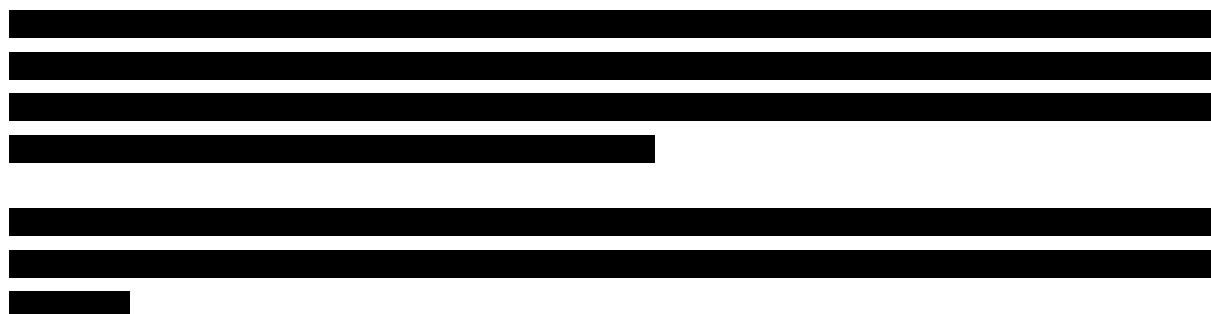
- leki,
- podanie leku,
- hospitalizacja na oddziale ogólnym,
- hospitalizacja na oddziale intensywnej terapii.

Wyniki dla obu scenariuszy przedstawiono w postaci wydatków całkowitych oraz z podziałem na poszczególne kategorie kosztowe. Dodatkowo przedstawiono wydatki inkrementalne, tj. różnice między wydatkami w scenariuszu nowym i istniejącym.



■ Wyniki

Populacja



[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

Wnioski końcowe

Ze względu na brak skutecznych metod leczenia zakażeń RSV, jedynym sposobem zapobiegania ciężkim zakażeniom RSV (i zapobiegania powikłaniom) jest profilaktyka, której najskuteczniejszą formą jest immunizacja bierna polegająca na dostarczeniu do organizmu przeciwciał skierowanych przeciw wirusowi RS. Obecnie w Polsce w profilaktyce RSV stosowany jest Synagis®.

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania paliwizumabu ze środków publicznych spowoduje [REDACTED] płatnika publicznego na leczenie w populacji docelowej. Pozytywna decyzja dotycząca refundacji

preparatu będzie wiązać się ze zredukowaniem liczby zakażeń RSV przekładającej się na obniżenie liczby przyjęć na oddziały intensywnej opieki medycznej i brakiem długoterminowych powikłań zakażeń wywołanych tym wirusem. Profilaktyka zakażeń RSV u populacji docelowej stanowi ważny element w wyrównywaniu szans rozwojowych noworodków urodzonych przedwcześnie. Zmniejszenie ryzyka zakażeń dolnych dróg oddechowych, daje perspektywę prawidłowego rozwoju osłabionego wcześniactwem układu oddechowego. Skutkiem społecznym podjętej pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie redukcja stresu i traumatycznych przeżyć opiekunów związanych z ciężką zagrażającą życiu chorobą dziecka. Profilaktyka RSV przekłada się także na zmniejszenie skutków ekonomicznych dla pracodawcy z tytułu absencji chorobowej (konieczności współfinansowania zasiłku chorobowego, obniżenie wydajności pracy, konieczności znalezienia zastępstwa) — opiekunowie w związku z redukcją czasu pobytu dzieci w szpitalu odnotują mniej dni nieobecności w pracy.

1. WPROWADZENIE DO ANALIZY

1.1. Cel analizy

Celem analizy wpływu na budżet jest określenie przewidywanych wydatków płatnika publicznego (NFZ, Narodowy Fundusz Zdrowia) w przypadku podjęcia pozytywnej decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych części B (leki dostępne w ramach programu lekowego) preparatu Synagis® (paliwizumab) w postaci płynnej, stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej syncytialnym wirusem oddechowym (RSV, ang. *respiratory syncytial virus*) w populacji dzieci:

- poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji i spełniających następujące kryteria:
 - wiek ciążowy ≤ 28 tygodni lub
 - dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD, ang. *bronchopulmonary dysplasia*);
- poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu zakażeń wirusem RS i spełniających następujące kryteria:
 - wiek ciążowy 29–32 tygodni.

W ramach aktualnego PL B.40., czyli w populacji dzieci poniżej 1. roku życia w momencie immunizacji, urodzonych poniżej 28 tyg. 0 dni lub z dysplazją oskrzelowo-płucną, refundacją objęty jest preparat Synagis® w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań.

1.2. Problem zdrowotny

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

Wirus rozprzestrzenia się przede wszystkim drogą kropelkową, jak również przez kontakt bezpośredni (np. całowanie dziecka) lub pośredni (dotykanie powierzchni skażonych wydzieliną osoby chorej) z osobami zakażonymi. Źródłem zakażenia dla niemowląt i małych dzieci najczęściej są członkowie rodziny. [4, 5]

Charakterystyczną cechą dla zakażeń wirusem RS jest sezonowość. W krajach o klimacie umiarkowanym najczęściej zachorowań występuje w okresie zimowym i wczesną wiosną. W Polsce sezon zakażeń RSV trwa od października do kwietnia. [6–8]

Do czynników społecznych i środowiskowych zwiększających ryzyko ciężkiego zakażenia RSV należą:

- niska masa urodzeniowa (<2500 g),
- narodziny w okresie <6 mies. przed rozpoczęciem sezonu zakażeń RSV,
- niski status społeczno-ekonomiczny,

- znaczne zagęszczenie mieszkańców (dzielenie pokoju z rodzeństwem),
- uczęszczanie do żłobka,
- posiadanie rodzeństwa w wieku przedszkolnym/szkolnym,
- narażenie na bierne palenie oraz palenie przez matkę w okresie ciąży,
- astma lub atopia w rodzinie,
- brak karmienia piersią w okresie niemowlęctwa,
- płeć męska. [9–11]

Zgodnie z definicją WHO mianem wcześniaków określa się dzieci urodzone przedwcześnie, tj. między 22. a 37. tygodniem ciąży (wGA, ang. *week gestational age*). Pod względem problemów medycznych, pielęgnacyjnych i rokowania jest to bardzo zróżnicowana grupa dzieci, która obejmuje zarówno noworodki skrajnie niedojrzałe i trudne do utrzymania przy życiu, jak i te, które urodziły się blisko terminu. W zależności od wieku płodowego noworodka rozróżnia się wcześniactwo umiarkowane lub późne (wGA 32 do <37 tyg.), znaczne (wGA 28 do <32 tyg.) oraz skrajne (wGA <28 tyg.). [12–14]

Wśród czynników wpływających na częstsze występowanie przedwczesnych porodów wymienia się: wiek matki, krótki odstęp od ostatniej ciąży, ciążę mnogą, infekcje matki i płodu, przewlekłe choroby matki (np. cukrzyca, nadciśnienie, astma, choroby tarczycy), niedożywienie, jak również niewłaściwy styl życia (palenie tytoniu, nadużywanie alkoholu lub narkotyków) oraz nadmierny stres oddziałujący na matkę. [12–14]

Dzieci urodzone przedwcześnie są bardziej narażone na wystąpienie powikłań ciężkich zakażeń, niż dzieci urodzone w terminie. Jest to związane z brakiem odporności własnej noworodka, jak również z koniecznością wykonywania u niego dodatkowych procedur i zabiegów, koniecznych dla ratowania życia, ale wiążących się z naruszeniem naturalnych barier ochronnych dziecka. Dzieci urodzone przedwcześnie nie posiadają także w pełni rozwiniętych i dojrzałych dolnych dróg oddechowych, wyższe jest również u nich ryzyko dysplazji oskrzelowo-płucnej. Kolejną przyczyną zwiększonego ryzyka zakażeń RSV, związaną z przedwczesnym porodem, jest niepełny transfer matczynych immunoglobulin G przez łożysko. Rozpoczyna się on w drugiej połowie ciąży i jest ograniczony przez przedwczesny poród, co z kolei prowadzi do zmniejszenia odporności na zakażenia wirusowe u dzieci przedwcześnie urodzonych. Obniżona odporność jest również związana z cięższym przebiegiem zakażenia wirusem RS, który u niezarażonych wcześniej dzieci z obniżoną odpornością (np. wcześniaków) częściej lokuje się w dolnych drogach oddechowych, prowadząc do zapalenia oskrzeli. Schorzenia dróg oddechowych są najczęstszą przyczyną ponownych hospitalizacji wśród dzieci urodzonych przedwcześnie, zarówno tych urodzonych przed 28 tyg. ciąży, jak i urodzonych w 29–36 tyg. Hospitalizacja jest również częstsza u wcześniaków, u których występowała dysplazja oskrzelowo-płucna. Dzieci urodzone przedwcześnie mają, ze względu na obniżoną odporność, 10-krotnie podwyższone ryzyko zakażenia RSV i stanowią 25–30% dzieci hospitalizowanych każdego roku z powodu RSV. W Polsce wirus RS atakuje każdego roku około 70% rodzących się wcześniaków. [15–17]

Dysplazja oskrzelowo płucna (BPD, ang. *bronchopulmonary dysplasia*), znana również jako przewlekła choroba płuc (CLD, ang. *chronic lung disease*) charakteryzuje się występowaniem stanu zapalnego płuc, nieprawidłowego ich wzrastania oraz zaburzeniem prawidłowego rozwoju pęcherzyków i naczyń płucnych u noworodków urodzonych przedwcześnie. Zmiany w postępowaniu okołoporodowym w przypadkach porodów przedwczesnych, najnowsze zdobycze nauki i techniki medycznej sprawiły, że przeżywają znacznie bardziej niedojrzałe noworodki niż kilkadziesiąt lat temu, a definicja BPD i kryteria rozpoznania uległy zmianom. Zgodnie z najnowszą definicją opracowaną przez konsensus NICHD 2000, kliniczne BPD diagnozuje się w 36 tygodniu wieku płodowego lub w dniu wypisu ze szpitala do domu (w zależności, co wystąpi pierwsze) u dzieci urodzonych <32 tyg. ciąży i wymagających terapii tlenem o stężeniu >21% przez co najmniej 28 dni.

1.3. Stan istniejący

1.3.1. Postępowanie farmakologiczne

Ze względu na brak skutecznych metod leczenia zakażeń RS jedynym sposobem uzyskania kontroli nad zakażeniem RSV (w tym zapobieganie powikłaniom) jest profilaktyka. Profilaktykę stanowi immunizacja bierna polegająca na dostarczeniu do organizmu przeciwciał skierowanych przeciw wirusowi RSV.

Obecnie jedynym dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń RSV jest paliwizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-RSV. Paliwizumab jest stosowany w celu zapobiegania infekcjom RSV i ich powikłaniom w grupach wysokiego ryzyka.

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. [20]

1.3.2. Status refundacyjny

Paliwizumab jest obecnie finansowany ze środków publicznych w ramach programu lekowego (PL) B.40. *Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P27.1)* u dzieci urodzonych poniżej 28 tyg. (28 tyg., 0 dni) lub z dysplazją oskrzelowo-płucną. [21]

W ramach PL podawanych jest maksymalnie 5 dawek paliwizumabu (dawka jednorazowa 15 mg/kg m.c.), w odstępach miesięcznych, w sezonie zakażeń RSV trwającym od 1 października do 30 kwietnia. Zgodnie z zapisami PL immunizację paliwizumabem przeprowadza się jednorazowo i należy ją rozpocząć przed ukończeniem pierwszego roku życia. Kwalifikację do udziału w PL zatwierdza konsultant wojewódzki w dziedzinie neonatologii w porozumieniu z konsultantem krajowym na podstawie dokumentacji z ośrodka.

Kryteria kwalifikacji do PL:

1. Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy, którzy w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli 1. roku życia i spełniają kryteria:
 - a. wiek ciążowy ≤ 28 tyg., 0 dni (ICD-10: P07.2) lub
 - b. dysplazja oskrzelowo-płucna (ICD-10: P27.1).
2. Jeżeli świadczeniobiorca, który spełnia opisane powyżej kryteria kwalifikacji do programu, zostanie wypisany ze szpitala w trakcie trwania sezonu zakażeń RSV, wówczas otrzymuje od 3 do 5 dawek paliwizumabu, jednak nie mniej niż 3 dawki. Liczba podanych dawek jest uzależniona od okresu pozostałego od dnia wypisu ze szpitala do zakończenia sezonu zakażeń.

Kryteria wyłączenia z programu obejmują:

1. objawy nadwrażliwości na paliwizumab lub jakiegokolwiek ze składników występujących w preparacie,
2. objawy nadwrażliwości na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne,
3. brak zgody pacjenta.

Aktualnie w Polsce paliwizumab nie jest finansowany ze środków publicznych w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS w populacji dodatkowej niniejszej analizy.

1.3.3. Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego

Aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie populacji docelowej zostały wyznaczone dla liczebności tej populacji w sezonie 2016/2017. Pozostałe dane populacyjne i kosztowe uwzględnione w obliczeniach oraz metodyka przeprowadzonych oszacowań jest analogiczna, jak w przypadku szacowania wydatków w scenariuszu istniejącym analizy BIA.

Oszacowane aktualne wydatki płatnika publicznego ponoszone na leczenie RSV populacji docelowej analizy wynoszą około 23,35 mln zł rocznie.

Tabela 1.
Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego związane z profilaktyką i leczeniem RSV w populacji docelowej

Kategoria	Wartość
Profilaktyka RSV	22,38 mln zł
Kwalifikacja do PL	0,00 mln zł
Paliwizumab	21,77 mln zł
Podanie leku	0,61 mln zł
Leczenie powikłań RSV	0,97 mln zł
Powikłanie leczone na oddziale pediatrycznym – hospitalizacja	0,86 mln zł
Powikłanie leczone na oddziale OAIIT – hospitalizacja	0,11 mln zł
Razem	23,35 mln zł

1.4. Interwencja oceniana

Paliwizumab jest humanizowanym przeciwciałem monoklonalnym klasy IgG1 κ , skierowanym przeciw epitopowi w antygenowym miejscu A białka fuzyjnego RSV [22]

Grupa farmakoterapeutyczna

Specyficzne immunoglobuliny, kod ATC: J06BB16. [22]

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. [22]

Przeciwwskazania

Do przeciwwskazań należą: nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą lub na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne. [22]

Dawkowanie i droga podania

Paliwizumab w postaci płynnej w dawce 15 mg/kg m.c., podawany we wstrzyknięciu domięśniowym raz w miesiącu w sezonie zakażeń RSV, maksymalnie 5 dawek. [22]

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 . [22]

Status rejestracyjny

Produkt leczniczy Synagis® został dopuszczony do obrotu na terenie Unii Europejskiej na podstawie pozwolenia wydanego firmie AbbVie Ltd w dniu 13 sierpnia 1999 r.

Ostatniego przedłużenia pozwolenia dokonano 13 sierpnia 2009 r. [22]

Status refundacyjny w Polsce

Aktualnie produkt leczniczy Synagis® jest finansowany ze środków publicznych w ramach PL: „Profilaktyka zakażeń wirusem RS (ICD-10 P07.2, P27.1)” u dzieci urodzonych przedwcześnie (28 tyg. 0 dni lub wcześniej) lub z dysplazją oskrzelowo-płucną. [21]

Wytwórca i preparaty dostępne w Polsce

Synagis® (AbbVie Ltd). [22]

1.5. Założenia analizy

- Liczebność populacji docelowej została oszacowana w oparciu o dane Głównego Urzędu Statystycznego za lata 1995–2015 [1] oraz dane z polskiego badania PREMATURITAS [2].
- Założono, że stan równowagi na rynku zostanie osiągnięty w drugim sezonie zakażeń RSV, w którym Synagis® będzie finansowany ze środków publicznych w rozważanej populacji (sezon 2018/2019), stąd analizę wpływu na budżet przeprowadzono w trzyletnim horyzoncie czasowym (trzy pełne sezony zakażeń RSV).
- Założono, że pierwsza dawka paliwizumabu w ramach PL podawana jest od października do lutego (jednocześnie zakładając, że sezon zakażeń RSV trwa od października do kwietnia).
- Założono, że wypis noworodka ze szpitala następuje, gdy osiągnie on masę ciała co najmniej 1,9 kg, a w ramach analizy wrażliwości testowano wartość 1,8 kg.
- Założono, że w przypadku braku refundacji preparatu Synagis® w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS w populacji dodatkowej, jego sprzedaż w tej populacji będzie utrzymywać się na poziomie zerowym.
- Rozpowszechnienie preparatu Synagis® (nazywane dalej współczynnikiem rekrutacji do PL) wśród wszystkich dzieci spełniających kryteria kwalifikacji do PL wyznaczono, porównując rzeczywistą liczbę osób leczonych w PL w sezonach 2013/2014, 2014/2015 oraz 2015/2016 do oszacowanej liczby osób, które mogły rozpocząć immunizację. Przyjęto, że dla populacji dodatkowej w kolejnych sezonach od rozpoczęcia finansowania ze środków publicznych współczynnik rekrutacji będzie taki sam, jak oszacowany współczynnik dla populacji w aktualnym PL B.40. w sezonach 2013/2014, 2014/2015 oraz 2015/2016. Dla populacji w aktualnym PL współczynnik rekrutacji w kolejnych sezonach wyznaczono za pomocą równania regresji logarytmicznej.
- Cenę zbytu netto preparatu Synagis® uzyskano od Podmiotu Odpowiedzialnego. Ceny urzędowe i hurtowe obliczono przy założeniu opodatkowania stawką 8% VAT i marży hurtowej 5% w latach 2017–2020.
- W analizie uwzględniono koszty związane z profilaktyką oraz leczeniem zakażenia RSV i powikłań.

- Analizę przeprowadzono jedynie z perspektywy płatnika publicznego (NFZ) ze względu na brak współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne.

W poniższej tabeli (Tabela 2) znajduje się zestawienie źródeł danych wykorzystanych w opracowanej analizie.

Tabela 2.
Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie

	Parametr	Źródło	Referencje
Dane populacyjne	Liczebność populacji docelowej	GUS, badanie PREMATURITAS	[1, 2]
	Rozpowszechnienie Synagis® w populacji docelowej	Sprawozdania z działalności NFZ za rok 2014, 2015 i 2016	[23]
Zużycie zasobów	Dawkowanie leków	ChPL, PL, analiza ekonomiczna ██████████	[22, 24, 25]
	Średnia masa ciała wcześniaka	Analiza ekonomiczna ██████████	[25]
Koszty	Leki, profilaktyka RSV	Podmiot Odpowiedzialny, zarządzenie nr 93/2016/DGL	[26]
	Leczenie RSV i powikłań	Zarządzenie nr 71/2016/DSOZ, badanie IMPact RSV	[27, 28]

2. METODYKA I DANE ŹRÓDŁOWE

2.1. Sposób przeprowadzenia analizy

Analizę wpływu na budżet przeprowadzono w następujący sposób:

1. Zdefiniowano populację docelową dla preparatu Synagis® w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV. Na podstawie odnalezionych źródeł danych oszacowano liczebność populacji docelowej w kolejnych 3 sezonach zakażeń, począwszy od sezonu 2017/2018. Ze względów obliczeniowych wyróżniono cztery subpopulacje pacjentów: dzieci poniżej 1. roku życia z BPD, wcześniaki bez BPD poniżej 1. roku życia urodzone przed 28 tyg. 0 dni, wcześniaki bez BPD poniżej 1. roku życia urodzone między 28 tyg. 1 dzień a 28 tyg. 6 dni oraz wcześniaki bez BPD poniżej 6. miesiąca życia urodzone między 29 tyg. a 32 tyg. ciąży.
2. Na podstawie śmiertelności niemowląt w kolejnych miesiącach życia oraz wieku, w którym nastąpi rozpoczęcie profilaktyki paliwizumabem, oszacowano średnie prawdopodobieństwo dożycia wcześniaków do momentu otrzymania pierwszej dawki paliwizumabu.
3. Porównano rzeczywistą liczbę dzieci leczonych w PL w sezonach 2013/2014, 2014/2015 oraz 2015/2016 (dane NFZ) do oszacowanej liczby dzieci, które mogą rozpocząć immunizację, następnie dopasowano model regresji logarytmicznej wyznaczając w ten sposób rozpowszechnienie paliwizumabu w kolejnych sezonach wśród populacji dzieci mogących rozpocząć immunizację.
4. Skorzystano z oszacowań w analizie ekonomicznej [25] dotyczących średniej masy ciała dzieci w trakcie podania dawki oraz średniej liczby dawek paliwizumabu w każdej subpopulacji.
5. Średnie zużycie leku oszacowano na podstawie średniej masy ciała wcześniaka w trakcie profilaktyki oraz średniej liczby dawek przypadających na każdego wcześniaka rozpoczynającego profilaktykę paliwizumabem.
6. Wyznaczono koszty leczenia powikłań zakażenia RSV, z podziałem na hospitalizacje ogólne oraz hospitalizacje na oddziale intensywnej terapii, uwzględniając przy tym liczbę dni pobytu na oddziale intensywnej terapii.
7. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w sezonach 2017/2018, 2018/2019 oraz 2019/2020 w przypadku utrzymania istniejącego statusu refundacyjnego, czyli w przypadku braku finansowania preparatu Synagis® ze środków publicznych w populacji dodatkowej.
8. Obliczono przewidywane wydatki płatnika w populacji docelowej w sezonach 2017/2018, 2018/2019 oraz 2019/2020 dla scenariusza nowego, czyli w przypadku podjęcia przez płatnika pozytywnej decyzji o finansowaniu preparatu Synagis® ze środków publicznych w populacji dodatkowej.
9. Wyznaczono wydatki inkrementalne, czyli różnicę w wydatkach pomiędzy scenariuszem nowym a scenariuszem istniejącym. W przypadku, gdy wydatki inkrementalne są ujemne, oznacza to oszczędności dla płatnika. W przypadku oszacowania dodatnich wydatków inkrementalnych, oznaczają one dodatkowe nakłady finansowe płatnika.
10. Przeprowadzono analizę wrażliwości dla zmiennych, które w największym stopniu wpływają na wyniki analizy wpływu na budżet oraz takich, których oszacowanie charakteryzują się największą

niepewnością. Dla każdej zmiennej zdefiniowano wariant oznaczony literą (od A do D). W obrębie danego wariantu badany parametr podlegał zmianie, przyjmując wartości: podstawową oznaczoną cyfrą 0 (np. wariant A0) oraz wartości uwzględnione w analizie wrażliwości oznaczone cyframi 1 i 2 (np. wariant A1 i A2).

2.2. Forma analizy

Analiza wpływu na budżet składa się z dwóch części – niniejszego dokumentu oraz arkusza kalkulacyjnego wykonanego w programie MS Excel® 2010, umożliwiającego obliczenie nowych wydatków płatnika w zależności od przyjętych założeń. Arkusz kalkulacyjny umożliwia również przeprowadzenie jednokierunkowych i wielokierunkowych analiz wrażliwości.

2.3. Perspektywa analizy

Analizę przeprowadzono z perspektywy płatnika publicznego (NFZ). Ze względu na zakładany sposób finansowania preparatu Synagis® oraz sposób finansowania leczenia RSV (lecznictwo szpitalne) i brak współpłacenia pacjentów za rozważane technologie medyczne, nie przeprowadzono analizy z łącznej perspektywy płatnika publicznego i pacjentów przy uwzględnieniu współpłacenia za leki. Wydatki z łącznej perspektywy NFZ i pacjentów będą takie same, jak z perspektywy NFZ.

2.4. Horyzont czasowy analizy

Analizę opracowano w 3-letnim horyzoncie czasowym (trzy sezony zakażeń RSV: 2017/2018, 2018/2019 i 2019/2020) przy założeniu, że Synagis® będzie finansowany ze środków publicznych w analizowanej populacji począwszy od października 2017 roku.

Zgodnie z wytycznymi AOTMiT horyzont czasowy analizy wpływu na budżet powinien obejmować okres wystarczający do ustalenia równowagi na rynku lub co najmniej 2 lata od wprowadzenia nowej technologii.

Ze względu na definicję populacji docelowej (dzieci poniżej 1. roku życia), liczba osób kwalifikujących się do programu jest ściśle związana z liczbą nowonarodzonych dzieci. Dane historyczne GUS dotyczące liczby urodzeń wskazują na nieznacznie malejący trend urodzeń, natomiast największa niepewność związana z odsetkiem zakwalifikowanych do programu noworodków występuje w pierwszym sezonie po objęciu refundacją (szczegóły rozdz. 2.7). Zatem stan równowagi osiągnięty zostanie najpóźniej od drugiego sezonu zakażeń.

Z powyższych względów, trzyletni horyzont czasowy wydaje się być odpowiedni, gdyż w pełni odzwierciedli poziom wydatków NFZ związanych z pozytywną decyzją dotyczącą finansowania analizowanej technologii.

2.5. Populacja, w której preparat Synagis® jest obecnie stosowany

Synagis® jest obecnie finansowany w ramach programu lekowego B.40. *Profilaktyka zakażeń wirusem RS*. Do programu mogą być włączone dzieci poniżej 1. roku życia w momencie rozpoczęcia immunizacji i spełniające następujące kryteria:

- wiek ciążowy ≤ 28 tygodni, 0 dni lub
- dysplazja oskrzelowo-płucna.

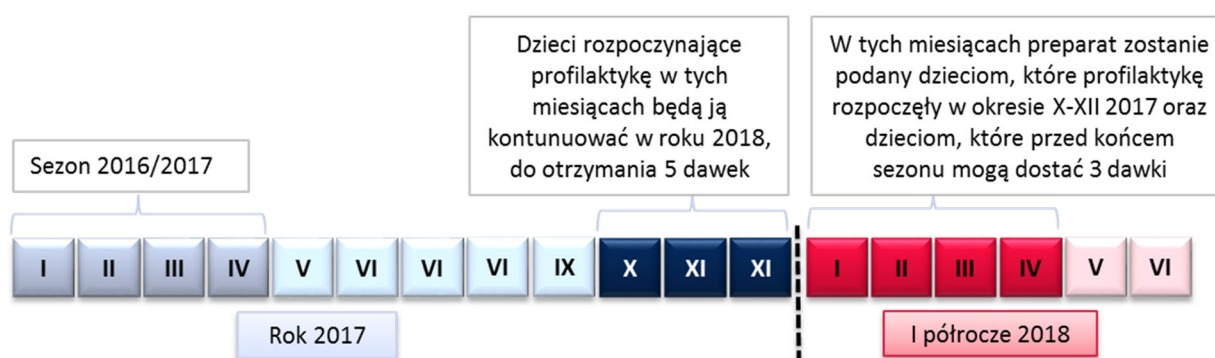
W celu wyznaczenia populacji, w której Synagis® jest obecnie stosowany, posłużono się danymi na temat liczby osób leczonych w programach lekowych raportowanych w sprawozdaniach z działalności NFZ za rok 2015 i 2016 [23] (Tabela 3).

Tabela 3.
Liczba osób w programie lekowym B.40. [23]

Kategoria	Liczba osób
Liczba osób od początku roku do końca 1. półrocza 2015 roku	1 164
Liczba osób pod koniec 2. półrocza 2015 roku	2 122
Liczba osób od początku roku do końca 1. półrocza 2016 roku	1 166

W pierwszym półroczu 2015 roku w programie leczonych było 1164 dzieci, a w drugim półroczu zostało włączonych 958 dzieci. Dzieci, które otrzymały immunizację w 2. półroczu 2015 otrzymały ją również w 1. półroczu 2016. Tak więc w pierwszym półroczu zostało zakwalifikowanych do programu ok. 208 nowych dzieci. Zatem łącznie w sezonie 2015/2016 w programie leczonych było około 1166 dzieci. (Rysunek 1)

Rysunek 1.
Kwalifikacja do programu lekowego B.40.



2.6. Populacja obejmująca wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana

Synagis®, zgodnie z zapisami ChPL [22], wskazany jest w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych, wymagającej hospitalizacji i wywołanej przez syncyjalny wirus oddechowy 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 (BPD) w okresie poprzednich 6 miesięcy,
- u dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.

Oszacowania wielkości poszczególnych grup wysokiego ryzyka zakażenia wirusem RSV przedstawiono w aneksie (szczegóły w rozdziale 12.1). Wynika z nich, iż do profilaktyki preparatem Synagis® w danym sezonie zakażeń, na podstawie powyższych wskazań (zgodnych z zapisem ChPL), może być zakwalifikowanych nawet 20 tys. osób (Tabela 54).

W rzeczywistości liczba ta będzie znacznie mniejsza. Nie odnaleziono danych dotyczących odsetka dzieci z przeciwwskazaniami do leczenia paliwizumabem. Ponadto, według ChPL, w przypadku populacji dzieci z BPD pacjenci winni być leczeni w okresie poprzednich 6. miesięcy z powodu BPD, natomiast oszacowana populacja obejmuje wszystkie dzieci poniżej drugiego roku życia z BPD. Z tego powodu wyznaczona wielkość populacji ogólnej może być przeszacowana.

2.7. Populacja docelowa

Populację docelową niniejszej analizy stanowią dzieci:

- poniżej 1. w momencie rozpoczęcia immunizacji roku życia i spełniające następujące kryteria:
 - wiek ciążowy \leq 28 tygodni lub
 - dysplazja oskrzelowo-płucna;
- poniżej 6. miesiąca życia na początku sezonu występowania zakażeń RSV i spełniające następujące kryteria:
 - wiek ciążowy 29–32 tygodni.

W celu oszacowania liczby dzieci poniżej 1. roku życia skorzystano z danych GUS [1] dotyczących liczby ludności Polski z podziałem na wiek w latach 1995–2015 (Tabela 55). Do szeregu czasowego liczby ludności Polski w wieku od 0 do 12 miesięcy dopasowano regresję liniową i oszacowano liczbę ludności w tym przedziale wiekowym w latach 2016–2020. (Tabela 4)

Tabela 4.
Prognozowana liczba ludności Polski w wieku 0–12 miesięcy w latach 2016–2020

Rok	0–12 miesięcy
2016	369 861
2017	368 638
2018	367 414
2019	366 190
2020	364 967

Populację docelową niniejszej analizy podzielono na cztery subpopulacje:

- dzieci poniżej 1. roku życia z BPD,
- wcześniaki bez BPD poniżej 1. roku życia urodzone przed 28 tyg. 0 dni,
- wcześniaki bez BPD poniżej 1. roku życia urodzone między 28 tyg. 1 dzień a 28 tyg. 6 dni
- wcześniaki bez BPD poniżej 6. miesiąca życia urodzone między 29 tyg. a 32 tyg. ciąży.

W celu oszacowania liczebności wyróżnionych subpopulacji skorzystano z danych GUS [1], dotyczących struktury urodzeń ze względu na wiek ciążowy w 2014 roku (Tabela 56) oraz danych z publikacji Rutkowska 2003 [2], będącej raportem badania PREMATURITAS dotyczących częstości występowania BPD wśród niemowląt (szczegóły w rozdz. 12.2.3).

Zgodnie z PL profilaktyka paliwizumabem polega na podaniu maksymalnie 5 dawek w sezonie zakażeń, który trwa od 1 października do 30 kwietnia. W przypadku noworodków wypisanych ze szpitala w trakcie trwania sezonu zakażeń profilaktyka polega na podaniu od 3 do 5 dawek, jednak nie mniej niż 3 dawek. W związku z tym niemowlę może rozpocząć immunizację najpóźniej w lutym (wówczas otrzyma 3 dawki), bo gdyby rozpoczęcie nastąpiło w marcu lub kwietniu, nie byłoby możliwości podania 3 dawek w trwającym sezonie zakażeń. Istnieje wtedy opcja, aby profilaktykę w ramach programu lekowego przeprowadzić w następnym sezonie zakażeń (od października).

W oparciu o *Protokół postępowania klinicznego nr V - Wypis noworodka do domu* [29] wypis noworodka ze szpitala może nastąpić, gdy dziecko osiągnie masę ciała $\geq 1,9$ kg, a w określonych warunkach oraz pełnej współpracy i akceptacji przez opiekunów może nastąpić już po osiągnięciu ponad 1,8 kg. W związku z tym przyjęto, że wcześniak zostaje wypisany ze szpitala, gdy osiągnie masę ciała co najmniej 1,9 kg. Dodatkowo przetestowano ten parametr w ramach analizy wrażliwości (wariant A), przyjmując wartość 1,8 kg. Na podstawie analizy danych z siatek centylowych dzieci przedwcześnie urodzonych (na podstawie badania Bocca-Tjeertes 2012 [30] dotyczącego masy ciała 2324 niemowląt urodzonych w Holandii między 25. a 41. tygodniem ciąży) przyjęto, że niemowlęta osiągną wagę 1,9 kg najpóźniej w 2. miesiącu życia, a następnie oszacowano prawdopodobieństwo osiągnięcia danej masy ciała przez noworodki w danym miesiącu życia (0, 1 lub 2) w poszczególnych subpopulacjach dzieci. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 5).

Tabela 5.
Prawdopodobieństwo osiągnięcia danej masy ciała przez noworodki w danym miesiącu życia

Wariant analizy	Miesiąc życia	Populacja			
		BPD	wGA ≤ 28 (0 dni)	28 (1 dzień) ≤ wGA ≤ 28 (6 dni)	29 ≤ wGA ≤ 32
Podstawowy ≥1,9 kg	0	37,68%	0,00%	0,00%	86,27%
	1	31,85%	85,52%	100,00%	13,73%
	2	30,47%	14,48%	0,00%	0,00%
Dodatkowy ≥1,8 kg	0	39,13%	0,00%	0,00%	93,32%
	1	30,40%	85,52%	100,00%	6,68%
	2	30,47%	14,48%	0,00%	0,00%

Na podstawie publikacji naukowców z Uniwersytetu w Pittsburghu [31] można przypuszczać, że czynnikiem warunkującym wcześniactwo może być pora roku. Naukowcy po przeanalizowaniu danych na temat 75 399 porodów, które odbyły się w ciągu 10 lat w szpitalu uniwersyteckim, doszli do wniosku, że kobiety, które zachodzą w ciążę wiosną, częściej rodzą wcześniaki niż pacjentki, u których początek ciąży przypada na inne pory roku. Stąd należy przypuszczać, że rozkład urodzeń wcześniaków w trakcie roku kalendarzowego będzie odbiegał od rozkładu urodzeń ogólnej populacji. Niemniej jednak, ponieważ nie odnaleziono informacji na temat struktury urodzeń wcześniaków ze względu na miesiące, w analizie przyjęto jednostajny rozkład urodzeń w ciągu roku. W poniższej tabeli przedstawiono liczebność dzieci kwalifikujących się do profilaktyki paliwizumabem w kolejnych sezonach analizy - bez uwzględnienia prawdopodobieństwa przeżycia noworodków do momentu otrzymania pierwszej dawki. (Tabela 6).

Tabela 6.
Liczebność dzieci w kolejnych sezonach analizy z uwzględnieniem miesiąca urodzenia i kryterium wagowego

Sezon	Populacja				Razem
	BPD	wGA ≤ 28 (0 dni)	28 (1 dzień) ≤ wGA ≤ 28 (6 dni)	29 ≤ wGA ≤ 32	
2017/2018	1871	358	250	3082	5561
2018/2019	1865	357	249	3072	5543
2019/2020	1859	356	248	3062	5524

Część tych dzieci jest obecnie kwalifikowana do leczenia paliwizumabem na podstawie istniejącego programu lekowego B.40. Są to dzieci z BPD oraz wcześniaki urodzone przed 28 tyg. 0 dni.

Do oszacowania prawdopodobieństwa dożycia dzieci poniżej 1. roku z BPD i wcześniaków poniżej 1. roku bez BPD urodzonych przed 28. tyg. 0 dni, między 28. tyg. 1 dzień a 28. tyg. 6 dni oraz wcześniaków poniżej 6. miesiąca bez BPD urodzonych między 29. a 32. tyg. do momentu otrzymania pierwszej dawki wykorzystano dane GUS [1] z 2014 roku dotyczące struktury urodzeń (Tabela 56) i zgonów (Tabela 57)

niemowląt według wieku ciążowego i według wieku (Tabela 58) oraz publikacji Rutkowska 2003 [2], będącej raportem badania PREMATURITAS.

Na podstawie urodzeń według wieku ciążowego oraz częstości występowania BPD wyznaczono rozkład czterech subpopulacji według okresu trwania ciąży: dzieci poniżej 1. roku z BPD i wcześniaków poniżej 1. roku bez BPD urodzonych przed 28. tyg. 0 dni, między 28tyg. 1 dzień a 28. tyg. 6 dni oraz wcześniaków poniżej 6. miesiąca bez BPD urodzonych między 29. a 32. tyg. (Tabela 7)

Tabela 7.
Rozkład trzech subpopulacji według wieku ciążowego

wGA	BPD	wGA ≤ 28 (0 dni)	28 (1 dzień) ≤ wGA ≤ 28 (6 dni)	29 ≤ wGA ≤ 32
>= 44	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
43	0,00%	0,00%	0,00%	0,00%
42	0,08%	0,00%	0,00%	0,00%
41	1,06%	0,00%	0,00%	0,00%
40	4,02%	0,00%	0,00%	0,00%
39	5,97%	0,00%	0,00%	0,00%
38	5,72%	0,00%	0,00%	0,00%
37	3,50%	0,00%	0,00%	0,00%
36	2,71%	0,00%	0,00%	0,00%
35	2,22%	0,00%	0,00%	0,00%
34	2,13%	0,00%	0,00%	0,00%
33	2,09%	0,00%	0,00%	0,00%
32	2,59%	0,00%	0,00%	40,72%
31	1,69%	0,00%	0,00%	26,59%
30	3,91%	0,00%	0,00%	18,96%
29	2,83%	0,00%	0,00%	13,73%
28	8,51%	11,64%	100,00%	0,00%
27	7,04%	67,48%	0,00%	0,00%
26	13,48%	6,40%	0,00%	0,00%
25	11,02%	5,24%	0,00%	0,00%
24	9,48%	4,51%	0,00%	0,00%
23	6,26%	2,97%	0,00%	0,00%
≤ 22	3,71%	1,76%	0,00%	0,00%

Następnie na podstawie danych GUS o liczbie urodzeń i zgonów według wieku ciążowego w momencie narodzin oszacowano odsetek zgonów noworodków. W związku z tym, że dane GUS na temat zgonów niemowląt według okresu ciąży raportowane są w przedziałach 28–31, 32–36, aby oszacować zgony wcześniaków urodzonych w tygodniu ciąży, przyjęto, że rozkład liczby zgonów dla dzieci o danym wieku

ciążowym jest taki sam, jak rozkład liczby urodzeń w danym tygodniu ciąży. W ten sposób oszacowano liczbę zgonów wcześniaków urodzonych w danym tygodniu ciąży z przedziału 28–31 oraz 32–36, a iloczyn tych wartości i liczby urodzeń to odsetek zgonów dzieci. (Tabela 8).

Tabela 8.
Odsetek zgonów dzieci według wieku i wieku ciążowego w 2014 roku (na podstawie danych GUS [1])

Wiek	≥ 44	43–42	41–37	36–32	31–28	≤ 27
Wszyscy	0,00%	0,07%	0,16%	1,26%	6,73%	44,01%
0–29 dni	0,00%	0,04%	0,07%	0,83%	5,50%	38,67%
1 miesiąc i więcej	0,00%	0,04%	0,08%	0,43%	1,23%	5,34%

Uwzględniając rozkład subpopulacji według okresu trwania ciąży wyznaczono odsetek zgonów w grupie dzieci poniżej 1. roku z BPD i wcześniaków poniżej 1. roku bez BPD urodzonych przed 28. tyg. 0 dni, między 28tyg. 1 dzień a 28. tyg. 6 dni oraz wcześniaków poniżej 6. miesiąca bez BPD urodzonych między 29. a 32. tyg. w kolejnych miesiącach życia. Rozbicia na poszczególne miesiące życia dokonano na podstawie danych GUS o zgonach niemowląt według miesięcy (Tabela 58).

Tabela 9.
Śmiertelność niemowląt według wieku

Wiek	BPD	wGA ≤ 28 (0 dni)	28 (1 dzień) ≤ wGA ≤ 28 (6 dni)	29 ≤ wGA ≤ 32
0–29 dni	20,76%	34,81%	5,50%	3,60%
1	0,91%	1,48%	0,38%	0,28%
2	0,53%	0,87%	0,22%	0,16%
3	0,31%	0,51%	0,13%	0,09%
4	0,32%	0,53%	0,13%	0,10%
5	0,23%	0,38%	0,10%	0,07%
6	0,15%	0,24%	0,06%	0,05%
7	0,12%	0,19%	0,05%	0,04%
8	0,13%	0,20%	0,05%	0,04%
9	0,10%	0,17%	0,04%	0,03%
10	0,08%	0,13%	0,03%	0,02%
11	0,10%	0,17%	0,04%	0,03%

Na podstawie śmiertelności niemowląt w kolejnych miesiącach życia oszacowano prawdopodobieństwo dożycia do danego miesiąca życia, od 0 do 11 miesiąca (natomiast, ze względu na brak danych dla kolejnych miesięcy, dla miesięcy 12–16 wyestymowano wartości za pomocą metody regresji logarytmicznej). (Tabela 10)

Tabela 10.
Prawdopodobieństwo przeżycia niemowląt

Wiek	BPD	wGA ≤ 28 (0 dni)	28 (1 dzień) ≤ wGA ≤ 28 (6 dni)	29 ≤ wGA ≤ 32
0	79,24%	65,19%	94,50%	96,40%
1	78,33%	63,71%	94,13%	96,13%
2	77,79%	62,85%	93,91%	95,96%
3	77,48%	62,34%	93,78%	95,87%
4	77,16%	61,81%	93,65%	95,77%
5	76,92%	61,43%	93,55%	95,70%
6	76,77%	61,19%	93,49%	95,66%
7	76,65%	61,00%	93,44%	95,62%
8	76,53%	60,79%	93,39%	95,58%
9	76,42%	60,63%	93,35%	95,55%
10	76,35%	60,50%	93,31%	95,53%
11	76,24%	60,33%	93,27%	95,50%
12	76,08%	60,06%	93,20%	95,45%
13	75,99%	59,92%	93,17%	95,42%
14	75,91%	59,78%	93,13%	95,39%
15	75,83%	59,66%	93,10%	95,37%
16	75,75%	59,54%	93,07%	95,35%

Do każdego miesiąca urodzenia przypisano wiek, w którym dziecko może rozpocząć profilaktykę paliwizumabem (zgodnie z kryterium kwalifikacji do programu oraz z uwzględnieniem miesiąca życia, w którym zostanie wypisany ze szpitala po osiągnięciu danej masy ciała w każdej subpopulacji niniejszej analizy), a następnie prawdopodobieństwo przeżycia do danego wieku. Na tej podstawie oszacowano średnie prawdopodobieństwo przeżycia (obliczone jako średnia ważona odsetkiem urodzeń w danym miesiącu) w każdej subpopulacji: dzieci poniżej 1. roku z BPD i wcześniaków poniżej 1. roku bez BPD urodzonych przed 28. tyg. 0 dni, między 28tyg. 1 dzień a 28. tyg. 6 dni oraz wcześniaków poniżej 6. miesiąca bez BPD urodzonych między 29. a 32. tyg. Wyniki przeprowadzonych obliczeń przedstawiono poniżej. (Tabela 11, Tabela 12)

Tabela 11.
Prawdopodobieństwo dożycia do otrzymania 1. dawki – dzieci poniżej 1. roku z BPD i bez BPD urodzone przed 29. tyg.

Miesiąc urodzenia	Miesiąc życia, w którym dziecko otrzyma 1. dawkę, z uwzględnieniem miesiąca wypisu dziecka ze szpitala			Prawdopodobieństwo dożycia do otrzymania 1. dawki		
	Wypis w 2. miesiącu	Wypis w 1. miesiącu	Wypis w 0. Miesiącu	BPD	wGA ≤ 28 (0 dni)	28 (1 dzień) ≤ wGA ≤ 28 (6 dni)
Styczeń	9	1	0	78,09%	63,27%	94,13%
Luty	8	8	0	77,55%	60,79%	93,39%

Miesiąc urodzenia	Miesiąc życia, w którym dziecko otrzyma 1. dawkę, z uwzględnieniem miesiąca wypisu dziecka ze szpitala			Prawdopodobieństwo dożycia do otrzymania 1. dawki		
	Wypis w 2. miesiącu	Wypis w 1. miesiącu	Wypis w 0. Miesiącu	BPD	wGA ≤ 28 (0 dni)	28 (1 dzień) ≤ wGA ≤ 28 (6 dni)
Marzec	7	7	7	76,65%	61,00%	93,44%
Kwiecień	6	6	6	76,77%	61,19%	93,49%
Maj	5	5	5	76,92%	61,43%	93,55%
Czerwiec	4	4	4	77,16%	61,81%	93,65%
Lipiec	3	3	3	77,48%	62,34%	93,78%
Sierpień	2	2	2	77,79%	62,85%	93,91%
Wrzesień	2	1	1	78,17%	63,59%	94,13%
Październik	2	1	0	78,51%	63,59%	94,13%
Listopad	2	1	0	78,51%	63,59%	94,13%
Grudzień	2	1	0	78,51%	63,59%	94,13%
Średnia w kolejnych sezonach				77,68%	62,42%	93,82%

Tabela 12.
Prawdopodobieństwo dożycia do otrzymania 1. dawki – dzieci bez BPD poniżej 6. miesiąca życia urodzone pomiędzy 29. tyg. a 32. tyg.

Miesiąc urodzenia	Miesiąc życia, w którym dziecko otrzyma 1. dawkę, z uwzględnieniem miesiąca wypisu dziecka ze szpitala			Prawdopodobieństwo dożycia do otrzymania 1. dawki
	Wypis w 2. miesiącu	Wypis w 1. Miesiącu	Wypis w 0. miesiącu	29 ≤ wGA ≤ 32
Styczeń	-	1	0	96,36%
Luty	-	-	0	96,40%
Marzec	-	-	-	-
Kwiecień	6	6	6	95,66%
Maj	5	5	5	95,70%
Czerwiec	4	4	4	95,77%
Lipiec	3	3	3	95,87%
Sierpień	2	2	2	95,96%
Wrzesień	2	1	1	96,13%
Październik	2	1	0	96,36%
Listopad	2	1	0	96,36%
Grudzień	2	1	0	96,36%
Średnia w kolejnych sezonach				95,94%

Uwzględniając prawdopodobieństwo przeżycia niemowląt do rozpoczęcia profilaktyki oszacowano liczebność populacji docelowej. Wyniki przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 13).

Tabela 13.
Liczebność populacji docelowej

Sezon	Populacja				Razem
	BPD	wGA ≤ 28 (0 dni)	28 (1 dzień) ≤ wGA ≤ 28 (6 dni)	29 ≤ wGA ≤ 32	
2017/2018	1453	223	235	2962	4873
2018/2019	1448	223	234	2952	4857
2019/2020	1444	222	233	2942	4841

2.8. Rozpowszechnienie Synagis® w populacji docelowej

Obecnie w Polsce paliwizumab w postaci proszku do sporządzania roztworu do wstrzykiwań jest finansowany ze środków publicznych w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez RSV u dzieci poniżej 1. roku życia urodzonych poniżej 28 tyg. 0 dni lub z dysplazją oskrzelowo-płucną (BPD), natomiast nie jest w populacji dodatkowej. Rozpowszechnienie Synagis® w populacji docelowej (ang. *recruitment rate*) ze względu na brak danych dotyczących odsetka dzieci, które otrzymują immunizację spośród wszystkich kwalifikujących się do profilaktyki, wyznaczono jako iloraz liczebności populacji objętej programem zareportowanej przez NFZ [23] oraz oszacowane w niniejszej analizie liczebności populacji niemowląt, które mogłyby zostać objęte programem lekowym począwszy od sezonu 2013/2014 (począwszy od tego sezonu kwalifikacja do programu przyjęła kształt taki jak w obecnie obowiązującym programie). (Tabela 14)

Tabela 14.
Porównanie liczebności dzieci: dane NFZ [23] a oszacowania BIA

Sezon	Liczba dzieci, które mogłyby zostać objęte programem (oszacowania BIA)	Liczba dzieci objętych programem (dane NFZ)	Rozpowszechnienie paliwizumabu w populacji docelowej
2013/2014	1 641	1 013	62%
2014/2015	1 666	1 164	70%
2015/2016	1 651	1 166	71%

Na podstawie wartości współczynnika rekrutacji z 3 sezonów dopasowano model regresji logarytmicznej wyznaczając w ten sposób rozpowszechnienie paliwizumabu w populacji docelowej w obowiązującym programie w kolejnych sezonach. (Tabela 15)

Tabela 15.
Prognozowane rozpowszechnienie paliwizumabu w kolejnych sezonach

Sezon	Rozpowszechnienie w populacji docelowej
2016/2017	74%
2017/2018	76%

Sezon	Rozpowszechnienie w populacji docelowej
2018/2019	78%
2019/2020	79%

Zatem dla populacji dzieci kwalifikujących się do profilaktyki paliwizumabem na podstawie aktualnego programu (dzieci poniżej 1. roku życia z BPD, wcześniaki bez BPD poniżej 1. roku życia urodzone przed 28 tyg. 0 dni) przyjęto rozpowszechnienie oszacowane dla sezonu 2017/2018, 2018/2019 oraz 2019/2020, odpowiednio dla kolejnych sezonów horyzontu czasowego niniejszej analizy. Natomiast dla populacji nowej, o którą zostanie poszerzony program (wcześniaki bez BPD poniżej 1. roku życia urodzone między 28 tyg. 1 dzień a 28 tyg. 6 dni oraz wcześniaki bez BPD poniżej 6. miesiąca życia urodzone między 29 tyg. a 32 tyg. ciąży) założono, że rozpowszechnienie paliwizumabu w pierwszych 3 sezonach obowiązywania programu w nowym kształcie będzie takie samo, jak dla populacji aktualnie obowiązującego programu w sezonach 2013/2014, 2014/2015 oraz 2015/2016. (Tabela 16)

Tabela 16.
Rozpowszechnienie paliwizumabu w populacji obecnej i nowej.

Sezon	Rozpowszechnienie paliwizumabu	
	Populacja obecna	Populacja nowa
2017/2018	75%	62%
2018/2019	77%	70%
2019/2020	79%	71%

W ten sposób na podstawie oszacowanej liczebności populacji docelowej, która mogłaby rozpocząć immunizację, oszacowano liczebność dzieci, która rzeczywiście ją rozpocznie. (Tabela 17)

Tabela 17.
Liczba dzieci kwalifikująca się do nowego programu, która rozpocznie profilaktykę paliwizumabem.

Sezon	Możliwość rozpoczęcia immunizacji		Rozpoczęcie immunizacji		
	Populacja obecna	Populacja nowa	Populacja obecna	Populacja nowa	Razem
2017/2018	1 677	3 196	1 275	1 973	3 247
2018/2019	1 671	3 186	1 296	2 225	3 521
2019/2020	1 666	3 175	1 314	2 243	3 557

Aktualnie preparat Synagis® dostępny jest w postaci proszku do sporządzenia roztworu do infuzji i zgodnie z ChPL sposób przygotowania preparatu do padania wygląda następująco:

W celu przygotowania roztworu, usunąć ruchomą część kapsła z fiolki i oczyścić korek gumowy 70% etanolem lub podobnym środkiem. Powoli dodawać 0,6 ml wody do wstrzykiwań, wstrzykując ją po wewnętrznej ścianie fiolki, aby zmniejszyć możliwość spienienia. Po dodaniu wody, lekko przechylić

fiolkę i delikatnie obracać ruchem wirowym przez 30 sekund. Nie wstrząsać. Roztwór paliwizumabu pozostawić w temperaturze pokojowej na co najmniej 20 minut, aż do jego sklarowania. Produkt leczniczy nie zawiera środka konserwującego i należy go podać w ciągu 3 godzin od przygotowania.
[22]

W przypadku opakowań preparatu Synagis® w postaci roztworu do wstrzykiwań, aby podać lek, wystarczy wprowadzić igłę do fiolki i nabrać do strzykawki odpowiednią objętość roztworu.

Ze względu na fakt, iż podanie leku w postaci proszku do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań wiąże się z dodatkową pracą personelu i wydłuża czas na to poświęcony należy przypuszczać, iż w przypadku możliwości wyboru pomiędzy roztworem do wstrzykiwań a proszkiem do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań wszystkie opakowania zawierające proszek do sporządzenia roztworu do wstrzykiwań zostaną zastąpione przez opakowania zawierające roztwór do wstrzykiwań.

2.9. Kryteria kwalifikacji i wykluczenia z proponowanego programu lekowego

Kryteria kwalifikacji do PL:

1. Do programu kwalifikowani są świadczeniobiorcy którzy:
 - a. w momencie rozpoczęcia immunizacji nie ukończyli pierwszego roku życia i spełniają następujące kryteria:
 - i. wiek ciążowy \leq 28 tygodni (ICD-10 P07.2) lub
 - ii. dysplazja oskrzelowo-płucna (ICD-10 P27.1).
 - b. w momencie rozpoczęcia sezonu zakażeń wirusem RS nie ukończyli szóstego miesiąca życia i spełniają kryterium:
 - i. wiek ciążowy 29–32 tygodni (ICD-10 P07.2)
2. Jeżeli świadczeniobiorca, który spełnia opisane powyżej kryteria kwalifikacji do programu, zostanie wypisany ze szpitala w trakcie trwania sezonu zakażeń wirusem RS, wówczas otrzymuje od 3 do 5 dawek paliwizumabu, jednak nie mniej niż 3 dawki. Liczba podanych dawek jest uzależniona od okresu pozostałego od dnia wypisu ze szpitala do zakończenia sezonu zakażeń.

Kryteria wyłączenia z programu obejmują:

1. objawy nadwrażliwości na paliwizumab lub jakiegokolwiek ze składników występujących w preparacie;
2. objawy nadwrażliwości na inne humanizowane przeciwciała monoklonalne;
3. brak zgody pacjenta.

2.10. Zużycie zasobów

2.10.1. Średnia liczba dawek oraz masa ciała

Dane na temat średniej liczby dawek i średniej masy ciała dzieci poniżej 1. roku życia z BPD, wcześniaki bez BPD poniżej 1. roku życia urodzone przed 28 tyg. 0 dni, wcześniaki bez BPD poniżej 1. roku życia urodzone między 28 tyg. 1 dzień a 28 tyg. 6 dni oraz wcześniaki bez BPD poniżej 6. miesiąca życia urodzone między 29 tyg. a 32 tyg. ciąży, zostały zaczerpnięte z analizy ekonomicznej [25], gdzie przedstawiono metodykę oraz dokładny sposób ich oszacowania (wariant podstawowy oraz scenariusze analizy wrażliwości A i B).

W analizie przyjęto, iż dzieci hospitalizowane otrzymują mniej dawek paliwizumabu, niż pacjenci niehospitalizowani. Na podstawie danych IMpact RSV [28] przedstawionych w poniższej tabeli (Tabela 18) wynika, że odsetek dzieci, które przyjęły mniej niż 5 dawek jest o 16 punktów procentowych większy dla dzieci hospitalizowanych. W związku z tym, że hospitalizacja nie trwa dłużej niż miesiąc (szczegóły rozdz. 2.11.3), przyjęto, iż ci pacjenci mogą otrzymać 1 lub 2 dawki mniej z powodu hospitalizacji. Wśród dzieci, które otrzymały 1 lub 2 dawki paliwizumabu mniej, oszacowano, iż średnio otrzymują one 1,38 dawki mniej (średnia ważona liczbą osób) (Tabela 19). Podsumowując, liczba, o jaką pomniejszona jest suma dawek paliwizumabu dla dzieci hospitalizowanych, jest równa 0,22 (iloczyn odsetka 16% i liczby dawek 1,38).

Tabela 18.
Liczba osób w zależności od wystąpienia hospitalizacji i liczby podań [28]

Liczba podań paliwizumabu	Hospitalizacja	Brak hospitalizacji
Ogółem	48	954
Dokładnie 5	37	888
Mniej niż 5	11	66
Udział osób, które otrzymały mniej niż 5 podań	22,92%	6,92%

Tabela 19.
Liczba osób w zależności od liczby podań – badanie IMpact-RSV [28]

Liczba podań	Paliwizumab	Placebo
0	1	3
1	21	10
2	7	3
3	18	5
4	30	10
5	925	469

W ramach analizy wrażliwości (wariant C) przetestowano sytuację, gdy hospitalizacja nie wpływa na średnią liczbę dawek paliwizumabu otrzymywaną przez dziecko.

Poniżej przedstawiono zestawienie średniej liczby dawek oraz średniej masy ciała dziecka przy podaniu dawki, w zależności od wariantów analizy (Tabela 20).

Tabela 20.
Średnia liczba dawek i średnia masa ciała noworodków przy podaniu dawki w każdej subpopulacji analizy

Wariant analizy	Parametr	BPD	wGA ≤ 28 (0 dni)	28 (1 dzień) ≤ wGA ≤ 28 (6 dni)	29 ≤ wGA ≤ 32
Podstawowy	Liczba dawek	4,68	4,63	4,73	4,70
	Masa ciała [kg]	5,74	4,99	5,20	5,05
Dodatkowy (wariant A)	Liczba dawek	4,68	4,63	4,73	4,70
	Masa ciała [kg]	5,73	4,98	5,19	5,01
Dodatkowy (wariant B)	Liczba dawek	4,93	4,93	4,93	4,93
	Masa ciała [kg]	5,74	4,99	5,20	5,05
Dodatkowy (wariant C)	Liczba dawek	4,68	4,63	4,73	4,70
	Masa ciała [kg]	5,74	4,99	5,20	5,05

2.10.2. Stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarza

Podejście przyjęte w analizie pozwala na oszacowanie maksymalnej liczby dawek, jaką może otrzymać przeciętne dziecko z populacji docelowej analizy. W rzeczywistości dawki mogą być podane w innych, niż założono, odstępach czasu, a liczba dawek może być mniejsza ze względów innych niż śmiertelność. Wpływ na te parametry może mieć brak zgody rodzica na dalsze podawanie leku czy problemy zdrowotne dziecka. W celu sprawdzenia czy stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) wpływa na zużycie leku, porównano oszacowane w analizie zużycie leku przez populację obowiązującego programu lekowego (obliczonej przy uwzględnieniu średniej masy ciała dzieci z BPD i wcześniaków urodzonych przed 28. tygodniem (0 dni)) ze zużyciem substancji w okresie lipiec 2015 – czerwiec 2016. Oszacowania pokrywają się z rzeczywistym zużyciem, co potwierdza, że obliczenia w analizie dają trafne odzwierciedlenie zużycia paliwizumabu. W związku z tym w analizie zdecydowano się nie uwzględniać współczynnika pomniejszającego zużycie leku.

Tabela 21.
Porównanie zużycia leku oszacowanego w analizie oraz rzeczywistego w sezonie 2015/2016

Zużycie paliwizumabu – dane NFZ 07.2015-06.2016	Zużycie paliwizumabu oszacowane w analizie
464 143	460 909

2.10.3. Częstość ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji

Częstość ciężkich powikłań zakażenia RSV wymagających hospitalizacji zaczerpnięto z analizy ekonomicznej [25], gdzie przedstawiono metodykę oraz dokładny sposób ich oszacowania.

Tabela 22.
Parametry związane z częstością oraz typem hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV [25]

Opcja	Profilaktyka paliwizumabem	Brak profilaktyki paliwizumabem
Odsetek hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV		
Wariant główny	2,11%	7,39%
Wariant dodatkowy (wariant D2)	4,79%	10,60%
Wariant dodatkowy (wariant D3)	2,11%	4,83
Średnia liczba dni pobytu na oddziale OAiT (na pacjenta hospitalizowanego)		
Wariant główny	1,20	0,52
Wariant dodatkowy (wariant D1)	1,20	1,20
Wariant dodatkowy (wariant D2)	2,78	1,20

2.11. Koszty

[Redacted content]

2.11.2. Koszt profilaktyki RSV

2.11.2.1. Koszt kwalifikacji do programu lekowego

W analizie nie uwzględniono kosztu kwalifikacji do terapii paliwizumabem, gdyż dostępne dane nie wskazują na konieczność wykonywania jakichkolwiek dodatkowych procedur medycznych związanych z kwalifikacją pacjentów do stosowania leku względem braku prowadzenia profilaktyki RSV.

2.11.2.2. Koszt leku

W analizie uwzględniono finansowanie paliwizumabu w ramach programu lekowego. Cenę zbytu netto preparatu Synagis® uzyskano od Wnioskodawcy, cenę urzędową i cenę hurtową obliczono przy założeniu VAT w wysokości 8% i marży hurtowej w wysokości 5%. Wyznaczona cena hurtowa jest zgodna z aktualnie obowiązującą ceną hurtową preparatu Synagis®. Obecnie preparat Synagis® refundowany jest w ramach wykazu leków stosowanych w ramach programów lekowych w grupie 1073.0 - Paliwizumab. [REDACTED]

Tabela 23.
Parametry cenowe preparatu Synagis®

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

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

Świadczeniodawca ma prawo rozliczyć tylko taką ilość substancji czynnej, która została podana lub wydana świadczeniobiorcom. Niewykorzystane części postaci substancji czynnych nie podlegają rozliczeniu. W związku z powyższym koszt dawki leku zużytej w jednym podaniu określono przy uwzględnieniu faktycznej wielkości zużytej dawki. Zgodnie z minimalnymi wymaganiami analizy BIA i AE powinny uwzględniać wydatki z perspektywy NFZ i pacjentów. Koszt utylizacji niewykorzystanego produktu nie jest ani kosztem pacjenta, ani kosztem NFZ, dlatego też nie został uwzględniony w wariantcie podstawowym niniejszej analizy. Dodatkowo w ramach analizy wrażliwości uwzględniono scenariusz, w którym koszty paliwizumabu oszacowane są w oparciu o zużycie całkowitej liczby opakowań (w zaokrągleniu w górę), a więc uwzględniono koszty niezużytej części opakowania (tzw. *wastage*). Rozważono scenariusze E1 dla opakowania zawierającego 100 mg paliwizumabu oraz B2 dla opakowania zawierającego 50 mg paliwizumabu. Średnie zużycie przy uwzględnieniu pełnych opakowań leku oszacowano zgodnie z metodyką zastosowaną w przypadku średniej masy ciała podczas podania leku. Szczegóły kalkulacji zawarto w analizie ekonomicznej [REDACTED] [25].

2.11.2.3. Koszt podania leku

Paliwizumab podawany jest we wstrzyknięciu domięśniowym jeden raz w miesiącu w sezonie zakażeń wirusem RS, trwającym od 1 października do 30 kwietnia. W analizie założono, że każde podanie leku będzie realizowane w ramach świadczenia „przyjęcie pacjenta w trybie ambulatoryjnym związane z wykonaniem programu”.

Koszty związane z podaniem leku wyznaczono na podstawie zarządzenia nr 93/2016/DGL Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 26 sierpnia 2016 roku zmieniającego zarządzenie w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju leczenie szpitalne w zakresie programy zdrowotne (lekowe) [26]. Uwzględniony w analizie koszt podania paliwizumabu przedstawiono w poniższej tabeli (Tabela 26).

Tabela 26.
Koszt podania paliwizumabu [32]

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

2.11.3. Koszt leczenia powikłań wymagających hospitalizacji

W przypadku części pacjentów hospitalizowanych z powodu ciężkich powikłań zakażenia RSV konieczne jest ich przyjęcie na oddział intensywnej terapii, pozostali pacjenci hospitalizowani są na oddziale ogólnym.

2.11.3.1. Pacjenci niewymagający hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii

Założono, że pacjenci niewymagający pobytu na oddziale intensywnej terapii będą hospitalizowani w ramach grupy JGP P04 – Choroby dolnych dróg oddechowych. Koszt hospitalizacji wyznaczono na podstawie Zarządzenia Nr 71/2016/DSOZ Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia z dnia 30 czerwca 2016 roku w sprawie ogłoszenia jednolitego tekstu zarządzenia Prezesa Narodowego Funduszu Zdrowia w sprawie określenia warunków zawierania i realizacji umów w rodzaju: leczenie szpitalne [26]. Liczba dni finansowana wspomnianą grupą wynosi 17. Wyniki badania IMpact-RSV [28] wskazują, że średnia liczba dni hospitalizacji jest mniejsza niż 17. 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 27).

Tabela 27.
Koszt hospitalizacji pacjentów niewymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii [26]

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 zł	3 120 zł

2.11.3.2. Pacjenci wymagający hospitalizacji na oddziale intensywnej terapii

Wycena pobytu na oddziale OAiIT zależna jest od osiąganego przez pacjentów wyniku w skali TISS-28 (system punktacji interwencji terapeutycznych, ang. *Therapeutic Intervention Scoring System*). Na potrzeby analizy założono konserwatywnie, że pacjenci z infekcją wirusem RS osiągają 16 punktów skali TISS-28, tj. wartość, dla której wycena jednego dnia pobytu na oddziale OAiIT jest najniższa.

Całkowity koszt hospitalizacji pacjenta wymagającego pobytu na oddziale intensywnej terapii przedstawiono w tabeli poniżej (Tabela 28).

Tabela 28.
Koszt hospitalizacji pacjentów wymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii

Kod produktu	Nazwa grupy / świadczenia	Wartość punktowa - hospitalizacja	Wartość punktu	Wartość	Uwagi
5.51.01.0014004	P04 Choroby dolnych dróg oddechowych	60	52 zł	3 120 zł	Za pobyt*
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	Za dzień

*liczba dni finansowana grupą wynosi 17

2.12. Analiza wrażliwości

Parametry uwzględnione w analizie BIA mogą podlegać zmianom w zależności od rozrzutu i niepewności oszacowań danych wejściowych. W związku z tym, przeprowadzono jednokierunkowe analizy wrażliwości, zakładające zmienność następujących parametrów:

- wariant A: masa ciała przy wypisie ze szpitala,
- wariant B: średnia liczba dawek,
- wariant C: zmniejszenie liczby dawek wśród dzieci hospitalizowanych z powodu RSV,
- wariant D: prawdopodobieństwo hospitalizacji z powodu RSV i liczba dni pobytu na OAiIT,
- wariant E: uwzględnienie niezużytej części opakowania.

W jednokierunkowej analizie wrażliwości we wszystkich wariantach analizy obliczono prognozowane wydatki płatnika w sytuacji, gdy jeden parametr podlegał zmianie, przyjmując wartość uwzględnioną w analizie wrażliwości, natomiast pozostałe zmienne przyjmowały wartości uwzględnione w analizie podstawowej. W ten sposób oszacowano, jaki wpływ na zmianę wydatków płatnika może mieć niepewność w oszacowaniu poszczególnych zmiennych.

Szczegółowe wyniki analizy wrażliwości oraz dane dotyczące zakresu zmienności poszczególnych parametrów uwzględnionych w analizie wrażliwości wraz z uzasadnieniem przedstawiono w aneksie (rozd. 12.1). Ponadto, w załączonym arkuszu kalkulacyjnym istnieje możliwość wygenerowania wyników analizy przy uwzględnieniu dowolnych wartości uwzględnionych parametrów.

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

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

[Redacted]

[Redacted]

[Redacted]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

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

[REDACTED]
[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

[REDACTED]

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

4. ANALIZA WPŁYWU NA SYSTEM OCHRONY ZDROWIA

4.1. Wpływ na organizację udzielania świadczeń zdrowotnych

Wymogi dotyczące wyposażenia placówek medycznych (sprzętowe, osobowe i inne) w przypadku podawania leku Synagis® (paliwizumab) w formie wstrzyknięć domięśniowych, monitorowania terapii oraz leczenia działań niepożądanych nie zmieniają się w przypadku finansowania Synagis® ze środków publicznych w stosunku do wymogów stawianych obecnie ośrodkom prowadzącym profilaktykę RSV. W związku z tym ośrodki, w których obecnie prowadzeni są pacjenci leczeni w ramach aktualnego programu lekowego profilaktyki zakażeń RSV będą w stanie prowadzić również terapię produktem Synagis® w populacji dodatkowej.

Ze względu na fakt, iż nowa postać leku ułatwi jego podanie i skróci czas związany z jego przygotowaniem można się spodziewać, że zostaną osiągnięte oszczędności związane z pracą personelu medycznego zaangażowanego w realizację aktualnie obowiązującego programu lekowego.

Podjęcie decyzji o finansowaniu preparatu Synagis® ze środków publicznych nie powinno spowodować istotnych konsekwencji w wydatkach publicznych w innych sektorach niż ochrona zdrowia, dlatego nie przeprowadzano oddzielnej analizy w tym zakresie.

4.2. Aspekty etyczne i społeczne

Ze względów etycznych i społecznych (poprawa równości dostępu do świadczeń) należy rozważyć finansowanie preparatu Synagis® w populacji dodatkowej.

Ze względu na brak skutecznych metod leczenia zakażeń RSV, jedynym sposobem zapobiegania ciężkim zakażeniom RSV (i zapobiegania powikłaniom) jest profilaktyka, której najskuteczniejszą formą jest immunizacja bierna polegająca na dostarczeniu do organizmu przeciwciał skierowanych przeciw wirusowi RS. Obecnie w Polsce w profilaktyce RSV stosowany jest Synagis®. [8]

Dzieci urodzone przedwcześnie są bardziej narażone na wystąpienie powikłań infekcyjnych, niż dzieci urodzone w terminie. Jest to związane z brakiem odporności własnej noworodka, jak również z koniecznością wykonywania u niego dodatkowych procedur i zabiegów, koniecznych dla ratowania życia, ale wiążących się z naruszeniem naturalnych barier ochronnych dziecka [33, 34]. Dzieci urodzone przedwcześnie mają, ze względu na obniżoną odporność, 10-krotnie podwyższone ryzyko zakażenia RSV i stanowią 25–30% dzieci hospitalizowanych każdego roku z powodu RSV. [15]

Pozytywna decyzja dotycząca refundacji preparatu dotyczyć będzie nie tylko pacjentów stosujących rozważaną technologię, ale również ich opiekunów, którzy w związku z redukcją czasu pobytu dzieci w szpitalu odnotują mniej dni nieobecności w pracy. Profilaktyka RSV przekłada się także na zmniejszenie skutków ekonomicznych dla pracodawcy z tytułu absencji chorobowej (konieczności współfinansowania

zasiłku chorobowego, obniżenie wydajności pracy, konieczności znalezienia zastępstwa) — opiekunowie w związku z redukcją czasu pobytu dzieci w szpitalu odnotują mniej dni nieobecności w pracy. Skutkiem społecznym podjętej pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie redukcja stresu i traumatycznych przeżyć opiekunów związanych z ciężką zagrażającą życiu chorobą dziecka.

Tabela 39.

Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu paliwizumabu ze środków publicznych

Analiza aspektów etycznych i społecznych	
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle wyników analizy kosztów efektywności	
Czy koszty efektywności różnią się w poszczególnych podgrupach?	Brak grup
Grupy pacjentów, które mogą być faworyzowane na skutek założeń przyjętych w analizie ekonomicznej	Brak takich grup
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów społecznych	
Zapewnienie równości dostępu pacjentów o zbliżonych potrzebach do badanej technologii	
Zaspokajanie niezaspokojonych dotychczas potrzeb grup społecznie upośledzonych	Finansowanie leku ze środków publicznych pozwoli zapewnić równy dostęp do profilaktyki RSV dla grupy wysokiego ryzyka zagrożonej zakażeniami.
Odpowiedź na potrzeby osób o największych potrzebach zdrowotnych, dla których nie ma obecnie dostępnej żadnej metody leczenia	
Zgodność z aktualnie obowiązującymi regulacjami prawnymi	Finansowanie technologii jest zgodne z obowiązującym prawem.
Wpływ na prawa pacjenta lub prawa człowieka	Zbliżona do innych technologii stosowanych u dzieci.
Ocena wpływu pozytywnej decyzji refundacyjnej w świetle aspektów etycznych	
Wpływ na poziom satysfakcji pacjentów z otrzymywanej opieki medycznej	Wprowadzenie tej metody terapeutycznej może przyczynić się do poprawy jakości życia ze względu na zmniejszenie liczby zakażeń RSV i brak długoterminowych powikłań zakażenia tym wirusem.
Ryzyko niezaakceptowania terapii przez poszczególnych chorych	Ze względu na istniejący status refundacyjny paliwizumabu ryzyko niezaakceptowania profilaktyki praktycznie nie występuje.
Możliwość stygmatyzacji chorych	Brak
Możliwość wywoływania lęku	Brak
Możliwość powodowania dylematów moralnych	Brak
Możliwość stwarzania problemów dotyczących płci lub rodzinnych	Brak
Konieczność szczególnego informowania lub uzyskiwania zgody pacjenta na podanie leku	Tak (zgoda rodzica)
Potrzeba zapewnienia pacjentowi niekrępujących warunków lub poufności przy podaniu leku	Brak
Potrzeba czynnego udziału pacjenta w podejmowaniu decyzji o wyborze terapii	Brak
Potrzeba uwzględniania indywidualnych preferencji pacjenta przy wyborze terapii	Brak

5. PODSUMOWANIE

[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]

6. WNIOSKI

Ze względu na brak skutecznych metod leczenia zakażeń RSV, jedynym sposobem zapobiegania ciężkim zakażeniom RSV (i zapobiegania powikłaniom) jest profilaktyka, której najskuteczniejszą formą jest immunizacja bierna polegająca na dostarczeniu do organizmu przeciwciał skierowanych przeciw wirusowi RS. Obecnie w Polsce w profilaktyce RSV stosowany jest Synagis®.

Podjęcie pozytywnej decyzji dotyczącej finansowania paliwizumabu ze środków publicznych spowoduje wzrost wydatków płatnika publicznego na leczenie w populacji docelowej. Pozytywna decyzja dotycząca refundacji preparatu będzie wiązać się ze zredukowaniem liczby zakażeń RSV przekładającej się na obniżenie liczby przyjęć na oddziały intensywnej opieki medycznej i brakiem długoterminowych powikłań zakażeń wywołanych tym wirusem. Profilaktyka zakażeń RSV u populacji docelowej stanowi ważny element w wyrównywaniu szans rozwojowych noworodków urodzonych przedwcześnie. Zmniejszenie ryzyka zakażeń dolnych dróg oddechowych, daje perspektywę prawidłowego rozwoju osłabionego wcześniactwem układu oddechowego. Skutkiem społecznym podjętej pozytywnej decyzji refundacyjnej będzie redukcja stresu i traumatycznych przeżyć opiekunów związanych z ciężką zagrażającą życiu chorobą dziecka. Profilaktyka RSV przekłada się także na zmniejszenie skutków ekonomicznych dla pracodawcy z tytułu absencji chorobowej (konieczności współfinansowania zasiłku chorobowego, obniżenie wydajności pracy, konieczności znalezienia zastępstwa) — opiekunowie w związku z redukcją czasu pobytu dzieci w szpitalu odnotują mniej dni nieobecności w pracy.

7. OGRANICZENIA

- Przyjęto, że struktura zgonów w ciągu pierwszego roku życia wcześniaków i dzieci z BPD w zależności od ich wieku jest taka sama, jak dla populacji dzieci urodzonych w Polsce w 2014 roku. W rzeczywistości śmiertelność okołoporodowa jest większa w przypadku wcześniaków, więc przyjęcie śmiertelności na podstawie populacji wszystkich niemowląt urodzonych w 2014 roku wydaje się być założeniem konserwatywnym.
- W związku z brakiem informacji o urodzeniach wcześniaków oraz dzieci z BPD w kolejnych miesiącach roku, przyjęto jednostajny rozkład urodzeń w ciągu roku.
- Przyjęto, że wcześniak zostaje wypisany ze szpitala, gdy osiągnie masę ciała co najmniej 1,9 kg. Dodatkowo przetestowano ten parametr w ramach analizy wrażliwości, przyjmując wartość 1,8 kg.
- Dane dotyczące częstotliwości występowania BPD pochodzą z badania PREMATURITAS [2], które zostało przeprowadzone w latach 1998–1999. Postęp w neonatologii, m.in. stosowanie mniej inwazyjnych metod wentylacji, może przyczynić się do zmniejszenia częstotliwości występowania BPD wśród noworodków, więc można przypuszczać, iż w rzeczywistości populacja dzieci z BPD jest mniejsza niż oszacowana w analizie (a co za tym idzie, jest to założenie konserwatywne analizy). Ze względu na brak dokładnych danych zdecydowano się wykorzystać dane z badania PREMATURITAS pomimo jego ograniczeń. Uwzględnione w analizie parametry rozpowszechnienia paliwizumabu pozwalają na oszacowanie najbardziej prawdopodobnej wielkości populacji noworodków, które zostaną objęte programem.
- W niniejszej analizie skorzystano z założeń analizy CUA dotyczących średniej liczby dawek, średniej masy ciała dziecka w momencie podania leku, częstości hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV i liczby dni pobytu na oddziale OAiT. Zatem wszystkie ograniczenia analizy ekonomicznej przekładają się na analizę wpływu na budżet.

8. DYSKUSJA

Niniejsza analiza dotyczy wpływu na budżet płatnika decyzji o finansowaniu ze środków publicznych, w ramach wykazu leków refundowanych części B (leki dostępne w ramach programu lekowego) preparatu Synagis® (paliwizumab) w postaci płynnej stosowanego w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej przez wirus RS w populacji dzieci:

- poniżej 1. roku życia spełniające następujące kryteria:
 - wiek ciążowy ≤ 28 tygodni,
 - dysplazja oskrzelowo-płucna (BPD, ang. *bronchopulmonary dysplasia*).
- poniżej 6. miesiąca życia i spełniające następujące kryteria:
 - wiek ciążowy 29–32 tygodni, 6 dni.

RSV jest jedną z najczęstszych przyczyn zakażeń dolnych dróg oddechowych (zapalenia oskrzeli, oskrzelików i płuc) u niemowląt i małych dzieci na całym świecie. [3, 4] Dzieci urodzone przedwcześnie mają, ze względu na obniżoną odporność, 10-krotnie podwyższone ryzyko zakażenia RSV i stanowią 25–30% dzieci hospitalizowanych każdego roku z powodu RSV. W Polsce wirus RS atakuje każdego roku około 70% rodzących się wcześniaków. Jest to związane z brakiem odporności własnej noworodka, brakiem w pełni rozwiniętych i dojrzałych dolnych dróg oddechowych (w szczególności dzieci urodzone przed 32 tygodniem ciąży mają jeszcze niewykształcone płuca [35]), jak również z koniecznością wykonywania u niego dodatkowych procedur i zabiegów, koniecznych dla ratowania życia, ale wiążących się z naruszeniem naturalnych barier ochronnych dziecka. [15–17]

Ze względu na brak skutecznych metod leczenia zakażeń RSV, jedynym sposobem uzyskania kontroli nad zakażeniem RSV (w tym zapobieganie powikłaniom) jest profilaktyka, której najskuteczniejszą formą jest immunizacja bierna polegająca na dostarczeniu do organizmu przeciwciał skierowanych przeciw wirusowi RSV. Obecnie dostępnym preparatem stosowanym w profilaktyce zakażeń RSV jest paliwizumab – humanizowane przeciwciało monoklonalne anty-RSV. W Polsce, zgodnie z kryteriami obowiązującymi od lipca 2013 roku, do grupy niemowląt objętych profilaktyką w ramach programu lekowego zalicza się wszystkie dzieci poniżej 1. roku życia urodzone do 28 tygodnia ciąży lub dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną. Dla dzieci z populacji dodatkowej paliwizumab nie jest refundowany.

Jak wspomniano wyżej, populację docelową niniejszej analizy stanowią dzieci poniżej pierwszego roku życia urodzone przed 28. tyg. i dzieci z BPD oraz dzieci poniżej szóstego miesiąca życia urodzone między 29. tyg. a 32. tyg. Wielkość populacji docelowej oszacowano kompilując dane GUS z 2015 roku dotyczące liczby ludności Polski w wieku 0 i 1 rok [1], dane GUS z 2014 roku dotyczące struktury urodzeń ze względu na wiek ciążowy oraz urodzeń żywych według miesięcy (ponieważ dane GUS dotyczące urodzeń w 2015 roku nie przedstawiają struktury urodzeń ze względu na tydzień trwania ciąży) oraz dane z polskiego badania PREMATURITAS [2], przy uwzględnieniu założenia, że wypis noworodka następuje w chwili, gdy jego masa ciała przekroczy 1,9 kg. Niepewność parametru przetestowano w ramach analizy wrażliwości, przyjmując wartość 1,8 kg. Dane na temat masy ciała niemowląt w kolejnych miesiącach życia według wieku ciążowego zaczerpnięto z badania Bocca-

Tjeertes 2012 [30]. Ze względu na brak polskich danych zdecydowano się skorzystać z przedstawionych w nim informacji, pomimo, iż jest to badanie przeprowadzone na populacji holenderskiej. Na jego podstawie przyjęto, że niemowlęta osiągną wagę 1,9 kg najpóźniej w 2. miesiącu życia, a następnie oszacowano prawdopodobieństwo osiągnięcia danej masy ciała przez noworodki w danym miesiącu życia (0, 1, lub 2) w poszczególnych subpopulacjach dzieci. Wyznaczając liczebność populacji docelowej brano również pod uwagę warunek, że niemowlęta wypisane ze szpitala w sezonie zakażeń, (który trwa w Polsce od października do kwietnia) powinny mieć możliwość otrzymania co najmniej 3 dawek paliwizumabu. W związku z tym część dzieci urodzonych w miesiącach: styczeń, luty, marzec, kwiecień pierwszą dawkę paliwizumabu będą mogły otrzymać w październiku w kolejnym sezonie zakażeń (bo nie będzie możliwości podania 3 dawek w trwającym sezonie zakażeń).

Prawdopodobieństwo przeżycia dzieci w każdej z subpopulacji niniejszej analizy (dzieci poniżej 1. roku życia z BPD, wcześniaki bez BPD poniżej 1. roku życia urodzone przed 28 tyg. 0 dni, wcześniaki bez BPD poniżej 1. roku życia urodzone między 28 tyg. 1 dzień a 28 tyg. 6 dni oraz wcześniaki bez BPD poniżej 6. miesiąca życia urodzone między 29 tyg. a 32 tyg. ciąży) jest mniejsze niż prawdopodobieństwo przeżycia dzieci urodzonych w terminie. Na podstawie danych GUS dotyczących urodzeń i zgonów niemowląt oszacowano odsetki dzieci, które dożyją do wieku, w którym rozpoczną profilaktykę paliwizumabem. Rozpowszechnienie Synagis® w populacji docelowej ze względu na brak danych dotyczących odsetka dzieci, które otrzymują immunizację spośród wszystkich kwalifikujących się do profilaktyki, wyznaczono jako iloraz liczebności populacji objętej programem zaraportowanej przez NFZ oraz oszacowane w niniejszej analizie liczebności populacji niemowląt, które mogłyby zostać objęte programem lekowym od sezonu 2013/2014 (począwszy od tego sezonu kwalifikacja do programu przyjęła kształt taki jak w obecnie obowiązującym programie). Dla nowej populacji przyjęto, że rozpowszechnienie będzie takie jak dla populacji aktualnej w sezonach 2013/2014, 2014/2015 i 2015/2016, a dla populacji aktualnej oszacowano korzystając z regresji logarytmicznej, współczynniki rozpowszechnienia w sezonach 2017/2018, 2018/2019 i 2019/2020. W ramach analizy ekonomicznej przeprowadzono oszacowania średniej liczby dawek oraz średniej masy ciała w momencie podania, uwzględniając śmiertelność niemowląt pomiędzy kolejnymi dawkami paliwizumabu. Powyższe założenia pozwoliły w dokładny sposób oszacować średnią liczbę dawek oraz średnią masę ciała w momencie podania dawki dla dzieci przystępujących do profilaktyki paliwizumabem. Nie sposób oszacować wpływu innych parametrów na niepewność przeprowadzonych oszacowań, jednak podejście przyjęte w analizie pozwala na oszacowanie maksymalnej liczby dawek, jaką może otrzymać przeciętne dziecko z populacji docelowej analizy. W rzeczywistości dawki mogą być podane w innych, niż założono, odstępach czasu, a liczba dawek może być mniejsza ze względów innych niż śmiertelność. Wpływ na te parametry może mieć brak zgody rodzica na dalsze podawanie leku czy problemy zdrowotne dziecka.

W celu sprawdzenia czy stosowanie się pacjentów do zaleceń lekarskich (ang. *compliance*) wpływa na zużycie leku porównano oszacowane w analizie zużycie leku przez populację obowiązującego programu lekowego (obliczonej przy uwzględnieniu średniej masy ciała dzieci z BPD i wcześniaków urodzonych przed 28 tygodniem (0 dni)) ze zużyciem substancji w okresie lipiec 2015 – czerwiec 2016.

Oszacowania pokrywają się z rzeczywistym zużyciem, co potwierdza, że obliczenia w analizie dają trafne odzwierciedlenie zużycia paliwizumabu. W związku z tym w analizie zdecydowano się nie uwzględniać współczynnika pomniejszającego zużycie leku.

Wyniki analizy wskazują na wzrost wydatków płatnika publicznego. Rozszerzenie programu spowoduje wzrost liczby pacjentów włączanych do programu, a co za tym idzie, wzrost zużycia liczby podań leku, co wiąże się ze zwiększeniem wydatków ponoszonych przez płatnika na profilaktykę zakażeń wirusem RS. Należy jednak zauważyć, że zastosowanie paliwizumabu u dzieci poniżej pierwszego roku życia urodzone do 28. tyg. i dzieci z BPD oraz dzieci poniżej szóstego miesiąca życia urodzone między 29. tyg. a 32. tyg. pozwoli na zmniejszenie w sposób istotny częstości hospitalizacji, a także poprawy jakości życia dzieci ze względu na zmniejszenie liczby zakażeń RSV. Z drugiej strony pozytywna decyzja dotycząca refundacji preparatu wpłynie nie tylko na pacjentów stosujących rozważaną technologię, ale również ich opiekunów, którzy w związku z redukcją czasu pobytu dzieci w szpitalu odnotują mniej dni nieobecności w pracy, co wiąże się ze zmniejszeniem skutków ekonomicznych dla pracodawcy związanych z absencją chorobową (konieczność współfinansowania zasiłku chorobowego, obniżenie wydajności pracy, konieczność znalezienia zastępstwa). Dodatkowo, oprócz korzyści ekonomicznych, należy wspomnieć o korzyściach związanych z redukcją stresu oraz poprawą ogólnej jakości życia. Stąd też zasadnym wydaje się finansowanie wnioskowanej technologii w szerszej niż do tej pory populacji, tj. dzieci poniżej pierwszego roku życia urodzone do 28. tyg. i dzieci z BPD oraz dzieci poniżej szóstego miesiąca życia urodzone między 29. tyg. a 32. tyg.

9. BIBLIOGRAFIA

1. Wyniki badań bieżących - Baza Demografia - Główny Urząd Statystyczny. <http://demografia.stat.gov.pl/bazademografia/Tables.aspx> (2.3.2016).
2. Rutkowska M. Ocena rozwoju dzieci urodzonych przedwcześnie. Dwuletnie, prospektywne badanie kohortowe. *Seminaria z Medycyny Perinatalnej*. 2003; 8:27.
3. Belino-Studzińska P, Pancer K. Wirus RS jako czynnik etiologiczny w schorzeniach układu oddechowego u dzieci i dorosłych. *Przegląd Epidemiologiczny*. 2008; 62:767–775.
4. Centers for Disease Control and Prevention. Respiratory Syncytial Virus (RSV). <http://www.cdc.gov/rsv/index.html>.
5. WIRUS RS JAKO CZYNNIK ETIOLOGICZNY W SCHORZENIACH UKŁADU ODDECHOWEGO U DZIECI I DOROSŁYCH. http://www.pzh.gov.pl/przegląd_epimed/62-4/624_09.pdf (19.9.2014).
6. Swapnil Subhash Bawage PMT. Recent Advances in Diagnosis, Prevention, and Treatment of Human Respiratory Syncytial Virus. *Advances in virology*. 2013; 2013:595768.
7. Szczawińska-Popłonyk A. Immunopatologia zakażenia wirusem RS. *Borgis - Nowa Pediatria*. 2005; (1):6–11.
8. Januszewski P, Migdał M, Gadzinowski J, i in. Zalecenia Konsultanta Krajowego w dziedzinie Pediatrii oraz Konsultanta Krajowego w dziedzinie Neonatologii w zakresie zasa d zapobiegania zakażeniom wirusa RS w grupach wysokiego ryzyka. <http://www.korektorzdrowia.pl/wp-content/uploads/zalecenia-neonatologia-kl-11.09.12.pdf>.
9. Michael E. Speer ABG. The Prevention of Respiratory Syncytial Virus Infection in Children: Focus on Palivizumab. *Clinical Medicine : Therapeutics*. 2009.;
10. Chrobak E, Machura E, Wrzask M, i in. Przebieg zakażeń RSV u hospitalizowanych niemowląt i małych dzieci. *Przegląd Lekarski*. 2011; 68(1):63–67.
11. Sommer C, Resch B, Simões EAF. Risk factors for severe respiratory syncytial virus lower respiratory tract infection. *The Open Microbiology Journal*. 2011; 5:144–154.
12. Blencowe H, Cousens S, Chou D, i in. Born Too Soon: The global epidemiology of 15 million preterm births. *Reproductive Health*. 2013; 10(Suppl 1):S2.
13. Goldenberg RL, Culhane JF, Iams JD, i in. Epidemiology and causes of preterm birth. *Lancet (London, England)*. 2008; 371(9606):75–84.
14. Steer P. The epidemiology of preterm labour. *BJOG: an international journal of obstetrics and gynaecology*. 2005; 112 Suppl 1:1–3.
15. Abraha HY, Lanctôt KL, Paes B. Risk of respiratory syncytial virus infection in preterm infants: reviewing the need for prevention. *Expert Review of Respiratory Medicine*. 2015; 9(6):779–799.
16. Piedimonte G. RSV infections: State of the art. *Cleveland Clinic Journal of Medicine*. 2015; 82(11 Suppl 1):S13-18.
17. Resch B, Kurath-Koller S, Eibisberger M, i in. Prematurity and the burden of influenza and respiratory syncytial virus disease. *World journal of pediatrics: WJP*. 2016; 12(1):8–18.
18. Głowacka E, Lis G. Dysplazja oskrzelowo-płucna - wczesne i odległe następstwa w zakresie układu oddechowego. *Pneumonologia i Alergologia Polska*. 2008; 76(6):437–445.
19. Rudkowski Z. Zakażenie RSV (respiratory syncytial virus) u małych dzieci nadal bardzo częste i niebezpieczne. http://www.imed.pl/index.php?PAGE=telegram&TEL_CUR_ID=139&return=archives (8.10.2014).
20. European Medicines Agency - Human medicines - Motavizumab. 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).
21. IKAR pro. <http://www.ikarpro.pl/> (26.11.2015).
22. ChPL Synagis (paliwizumab). http://www.ema.europa.eu/docs/pl_PL/document_library/EPAR_-_Product_Information/human/000257/WC500056908.pdf (2.3.2016).
23. Uchwały Rady NFZ / Zarządzenia Prezesa / Narodowy Fundusz Zdrowia. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/uchwały-rady-nfz/> (8.4.2016).
24. Program lekowy - PROFILAKTYKA ZAKAŻEŃ WIRUSEM RS.
25. ██████████ Analiza ekonomiczna. Paliwizumab (Synagis®) w zapobieganiu ciężkiej chorobie dolnych dróg oddechowych wywołanej wirusem RS u dzieci urodzonych ≤32. tygodnia ciąży oraz u dzieci z dysplazją oskrzelowo-płucną. HTA Consulting.
26. Zarządzenia Prezesa NFZ NR 93/2016/DGL z dnia 26 sierpnia 2016 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-932016dgl,6528.html> (5.9.2016).
27. Zarządzenia Prezesa NFZ Nr 71/2016/DSOZ z dnia 30 czerwca 2016 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarządzenia-prezesa/zarządzenia-prezesa-nfz/zarządzenie-nr-712016dsoz,6514.html> (5.9.2016).

28. FDA IMpact-RSV Clinical Review.
<http://www.fda.gov/downloads/Drugs/DevelopmentApprovalProcess/HowDrugsareDevelopedandApproved/ApprovalApplications/TherapeuticBiologicApplications/ucm113384.pdf>.
29. Wypis noworodka z oddziału położniczego. <http://www.neonatologia.ump.edu.pl/pliki/Wypis-noworodka-z-oddz-po%C5%82.pdf> (12.4.2016).
30. Bocca-Tjeertes IFA, van Buuren S, Bos AF, i in. Growth of preterm and full-term children aged 0-4 years: integrating median growth and variability in growth charts. *The Journal of Pediatrics*. 2012; 161(3):460–465.e1.
31. Risk of Preterm Birth Appears to Vary by Season | Pitt Chronicle | University of Pittsburgh. <http://www.chronicle.pitt.edu/story/risk-preterm-birth-appears-vary-season> (9.5.2016).
32. Zarządzenia Prezesa NFZ NR 10/2016/DGL z dnia 18 lutego 2016 r. <http://www.nfz.gov.pl/zarzadzenia-prezesa/zarzadzenia-prezesa-nfz/zarzadzenie-nr-102016dgl,6466.html> (11.3.2016).
33. Medycyna Praktyczna - Wcześnieactwo. <http://pediatria.mp.pl/choroby/novorodek/show.html?id=79079> (10.5.2016).
34. Program wyrównywania szans rozwojowych dzieci urodzonych przedwcześnie. Dokument przeznaczony dla jednostek samorządu terytorialnego, jako materiał pomocniczy w opracowaniu samodzielnego programu ww. zakresie. http://www.dobreprogramyzdrowotne.pl/uploaded/file/MPZ_Neonatologiczny_og%C3%B3lny.pdf.
35. Od 13. do 40. tygodnia ciąży - Przebieg ciąży - Cięża - Medycyna Praktyczna: Lekarze pacjentom. <http://ciaza.mp.pl/przebiegciazy/63089,od-13-do-40-tygodnia-ciazy> (11.5.2016).
36. Polski Rejestr Wrodzonych Wad Rozwojowych. <http://www.rejestrwad.pl/index.php> (19.9.2014).
37. Feltes TF, Simoes E. Palivizumab prophylaxis in haemodynamically significant congenital heart disease. *Archives of Disease in Childhood*. 2005; 90(8):875-877-877.

10. SPIS ELEMENTÓW

10.1. Spis tabel

Tabela 1.	Aktualne roczne wydatki płatnika publicznego związane z profilaktyką i leczeniem RSV w populacji docelowej	13
Tabela 2.	Zestawienie źródeł danych wykorzystanych w niniejszej analizie	16
Tabela 3.	Liczba osób w programie lekowym B.40. [23]	19
Tabela 4.	Prognozowana liczba ludności Polski w wieku 0–12 miesięcy w latach 2016–2020	21
Tabela 5.	Prawdopodobieństwo osiągnięcia danej masy ciała przez noworodki w danym miesiącu życia	22
Tabela 6.	Liczebność dzieci w kolejnych sezonach analizy z uwzględnieniem miesiąca urodzenia i kryterium wagowego	22
Tabela 7.	Rozkład trzech subpopulacji według wieku ciążowego	23
Tabela 8.	Odsetek zgonów dzieci według wieku i wieku ciążowego w 2014 roku (na podstawie danych GUS [1])	24
Tabela 9.	Śmiertelność niemowląt według wieku	24
Tabela 10.	Prawdopodobieństwo przeżycia niemowląt	25
Tabela 11.	Prawdopodobieństwo dożycia do otrzymania 1. dawki – dzieci poniżej 1. roku z BPD i bez BPD urodzone przed 29. tyg.	25
Tabela 12.	Prawdopodobieństwo dożycia do otrzymania 1. dawki – dzieci bez BPD poniżej 6. miesiąca życia urodzone pomiędzy 29. tyg. a 32. tyg.	26
Tabela 13.	Liczebność populacji docelowej	27
Tabela 14.	Porównanie liczebności dzieci: dane NFZ [23] a oszacowania BIA	27
Tabela 15.	Prognozowane rozpowszechnienie paliwizumabu w kolejnych sezonach	27
Tabela 16.	Rozpowszechnienie paliwizumabu w populacji obecnej i nowej	28
Tabela 17.	Liczba dzieci kwalifikująca się do nowego programu, która rozpocznie profilaktykę paliwizumabem.	28
Tabela 18.	Liczba osób w zależności od wystąpienia hospitalizacji i liczby podań [28]	30
Tabela 19.	Liczba osób w zależności od liczby podań – badanie IMPact-RSV [28]	30
Tabela 20.	Średnia liczba dawek i średnia masa ciała noworodków przy podaniu dawki w każdej subpopulacji analizy	31
Tabela 21.	Porównanie zużycia leku oszacowanego w analizie oraz rzeczywistego w sezonie 2015/2016	31
Tabela 22.	Parametry związane z częstością oraz typem hospitalizacji związanych z zakażeniem RSV [25]	32
Tabela 23.	Parametry cenowe preparatu Synagis®	33
	33
	34
Tabela 26.	Koszt podania paliwizumabu [32]	34
Tabela 27.	Koszt hospitalizacji pacjentów niewymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii [26]	35
Tabela 28.	Koszt hospitalizacji pacjentów wymagających pobytu na oddziale intensywnej terapii	35
	37
	37
	38
	38
	39
	40

.....	40
.....	41
.....	41
.....	42
Tabela 39. Podsumowanie wyników analizy aspektów etycznych i społecznych decyzji o finansowaniu paliwizumabu ze środków publicznych.....	44
Tabela 40. Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet.....	56
Tabela 41. Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości.....	58
.....	59
.....	60
.....	60
.....	61
Tabela 46. Prognozowana liczba ludności Polski w wieku 0 i 1 rok w latach 2016–2020.....	63
Tabela 47. Liczba dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6. miesiący na początku sezonu występowania zakażeń RSV.....	64
Tabela 48. Występowanie dysplazji oskrzelowo-płucnej ze względu na wiek ciążowy na podstawie badania PREMATURITAS [2].....	64
Tabela 49. Oszacowana liczba niemowląt z BPD urodzonych powyżej 35. tygodnia ciąży.....	65
Tabela 50. Liczba dzieci z BPD między 1. a 2. rokiem życia.....	66
Tabela 51. Częstość występowania CHD w Polsce zareportowane dla dzieci w wieku do 24 miesięcy.....	66
Tabela 52. Prognozowana liczba dzieci poniżej 2. roku życia z wrodzonymi wadami serca.....	67
Tabela 53. Liczba dzieci w wieku do 2 lat z istotnymi hemodynamicznie CHD.....	67
Tabela 54. Liczebność populacji ze wskazaniami do stosowania preparatu Synagis®.....	68
Tabela 55. Liczba ludności Polski w wieku 0 i 1 rok w latach 1995–2015 [1].....	68
Tabela 56. Struktura urodzeń ze względu na wiek ciążowy w 2014 roku [1].....	69
Tabela 57. Zgony noworodków według okresu ciąży w 2014 roku [1].....	70
Tabela 58. Zgony niemowląt według wieku w 2014 roku [1].....	70

10.2. Spis wykresów





Wykres 1. Populacja ze wskazaniami do stosowania.....	63
Wykres 2. Częstość występowania BPD wśród dzieci ze względu na wiek ciążowy.....	65

11. ZESTAWIENIE WERYFIKACYJNE ANALIZY ZE WZGLĘDU NA MINIMALNE WYMAGANIA MINISTERSTWA ZDROWIA

Tabela 40.

Wskazanie spełnienia minimalnych wymagań Rozporządzenia Ministra Zdrowia z dn. 02.04.2012 r. dla analizy wpływu na budżet

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
§ 2.		
<i>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.</i>		
§ 6.1 Analiza wpływu na budżet zawiera:		
1. Oszacowanie rocznej liczebności populacji:		
a. Obejmującej wszystkich pacjentów, u których wnioskowana technologia może być zastosowana	Rozdz. 12.1	str.58
b. Docelowej, wskazanej we wniosku,	Rozdz. 2.7	str. 20
c. W której technologia wnioskowana jest obecnie stosowana,	Rozdz. 2.5	str. 19
2. oszacowanie rocznej liczebności populacji, w której wnioskowana technologia będzie stosowana przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz.3.1	str.37
3. oszacowanie istniejących rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...) ponoszonych na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii, o ile występuje;	Rozdz.1.3.3	str.13
4. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia nie wyda decyzji o objęciu refundacją (...)	Rozdz. 3.2	str.37
5. ilościową prognozę rocznych wydatków podmiotu zobowiązanego do finansowania świadczeń (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku z wyszczególnieniem składowej wydatków stanowiącej refundację ceny wnioskowanej technologii przy założeniu, że minister właściwy do spraw zdrowia wyda decyzję o objęciu refundacją (...)	Rozdz.3.3	str.39
6. oszacowanie dodatkowych wydatków (...), jakie będą ponoszone na leczenie pacjentów w stanie klinicznym wskazanym we wniosku, stanowiących różnicę pomiędzy prognozami (...)	Rozdz.3.4	str.40
7. minimalny i maksymalny wariant oszacowania (...)	Rozdz.12.1.3	str.62
8. zestawienie tabelaryczne wartości, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...)	Rozdz.2	str.17

Wymaganie	Rozdział	Strona/Tabela
9. wyszczególnienie założeń, na podstawie których dokonano oszacowań (...) oraz prognoz (...), w szczególności założeń dotyczących kwalifikacji wnioskowanej technologii do grupy limitowej i wyznaczenia podstawy limitu,	Rozdz.0	str.13
10. dokument elektroniczny, umożliwiający powtórzenie wszystkich kalkulacji, w wyniku których uzyskano oszacowania (...) oraz prognozy (...)	Rozdz.2.2	str.18
§ 6.2		
Oszacowania (...) oraz prognozy (...) dokonywane są w horyzoncie czasowym właściwym dla analizy wpływu na budżet.	Rozdz.2.4	str.18
§ 6.3		
Oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 3, 6 i 7 oraz prognozy, o których mowa w ust. 1 pkt 4 i 5, dokonuje się w szczególności na podstawie oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2. (...). Jeżeli nie jest możliwe przedstawienie wiarygodnych oszacowań, o których mowa w ust. 1 pkt 1 i 2, analiza wpływu na budżet może zawierać dodatkowy wariant, w którym oszacowania te uzyskano w oparciu o inne dane.	Rozdz.2.12	str.36
§ 6.4		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują instrumenty dzielenia ryzyka (...), oszacowania (...) oraz prognozy (...) powinny być przedstawione w następujących wariantach:		
		
§ 6.5		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują utworzenie nowej, odrębnej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia wymagań, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 1 i 3 ustawy.	Rozdz.2.11.2.2	str.33
§ 6.6		
Jeżeli wnioskowane warunki objęcia refundacją obejmują kwalifikację do wspólnej, istniejącej grupy limitowej, analiza wpływu na budżet zawiera wskazanie dowodów spełnienia kryteriów, o których mowa w art. 15 ust. 2 i wymagania, o których mowa w art. 15 ust. 3 pkt 2 ustawy	Rozdz.2.11.2.2	str.33
§ 8. Analizy, o których mowa w §1, muszą zawierać:		
1. dane bibliograficzne wszystkich wykorzystanych publikacji, z zachowaniem stopnia szczególności umożliwiającego jednoznaczną identyfikację każdej z wykorzystanych publikacji;	Rozdz.8	str.49
2. wskazanie innych źródeł informacji zawartych w analizach, w szczególności aktów prawnych oraz danych osobowych autorów niepublikowanych badań, analiz, ekspertyz i opinii.	Nie dotyczy	

12. ANEKS

12.1. Analiza wrażliwości

W analizie wrażliwości przedstawiono, w jakim zakresie mogą się zmieniać wydatki płatnika i pacjentów, jeśli zmianie będą podlegały parametry, których nie udało się oszacować z wystarczającą precyzją lub pewnością.

Poniżej w formie tabelarycznej przedstawiono parametry podlegające zmianie w poszczególnych wariantach analizy wrażliwości, wraz z zakresem zmian oraz ich uzasadnieniem.

Tabela 41.
Parametry jednokierunkowej analizy wrażliwości

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach			Uzasadnienie
		2017/2018	2018/2019	2019/2020	
Masa ciała przy wypisie	Wariant A0	≥ 1,9 kg			Rozdz.2.10.1
	Wariant A1	≥ 1,8 kg			
Średnia liczba dawek	Wariant B0	BPD 4,68 wGA ≤ 28 bez BPD 4,63 28 (1 dzień) ≤ wGA ≤ 28 (6 dni) bez BPD 4,73 29 ≤ wGA ≤ 32 bez BPD 4,70			Rozdz.2.10.1
	Wariant B1	4,93			
Zmniejszenie liczby dawek wśród dzieci hospitalizowanych	Wariant C0	Tak			Rozdz.2.10.1
	Wariant C1	Nie			
Prawdopodobieństwo hospitalizacji	Wariant D0	Odsetek hospitalizacji paliwizumab 2,11% brak profilaktyki 7,39% średnia liczba dni na OAiIT paliwizumab 1,20 brak profilaktyki 0,52			Rozdz.2.10.3
	Wariant D1	Odsetek hospitalizacji paliwizumab 2,11% brak profilaktyki 7,39% średnia liczba dni na OAiIT paliwizumab 1,20 brak profilaktyki 1,20			
	Wariant D2	Odsetek hospitalizacji paliwizumab 4,79% brak profilaktyki 10,60% średnia liczba dni na OAiIT paliwizumab 2,78% brak profilaktyki 1,20%			
	Wariant D3	Odsetek hospitalizacji paliwizumab 2,11% brak profilaktyki 4,83% średnia liczba dni na OAiIT paliwizumab 1,20 brak profilaktyki 0,52			
	Wariant E0	Brak			

Parametr	Wariant	Wartość parametru w kolejnych latach			Uzasadnienie
		2017/2018	2018/2019	2019/2020	
Niezużyta część opakowania	Wariant E1	Zaokrąglenie w górę względem opakowania 100 mg (wastage 37%)			
	Wariant E2	Zaokrąglenie w górę względem opakowania 50 mg (wastage 25%)			

Poniżej przedstawiono wyniki jednokierunkowych analiz wrażliwości.

[Redacted content]

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

[REDACTED]

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

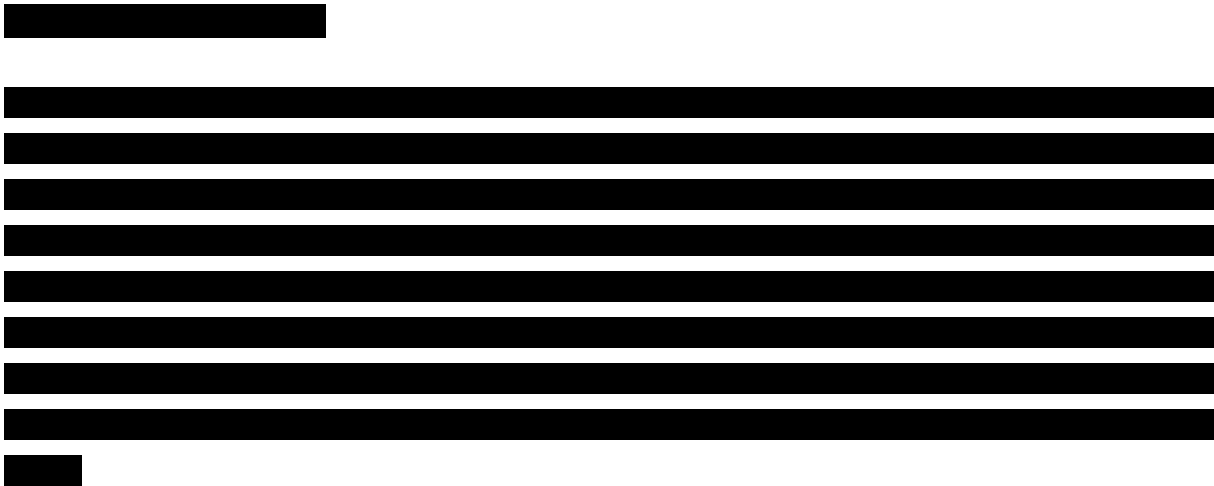
[REDACTED]

[REDACTED]

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

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

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



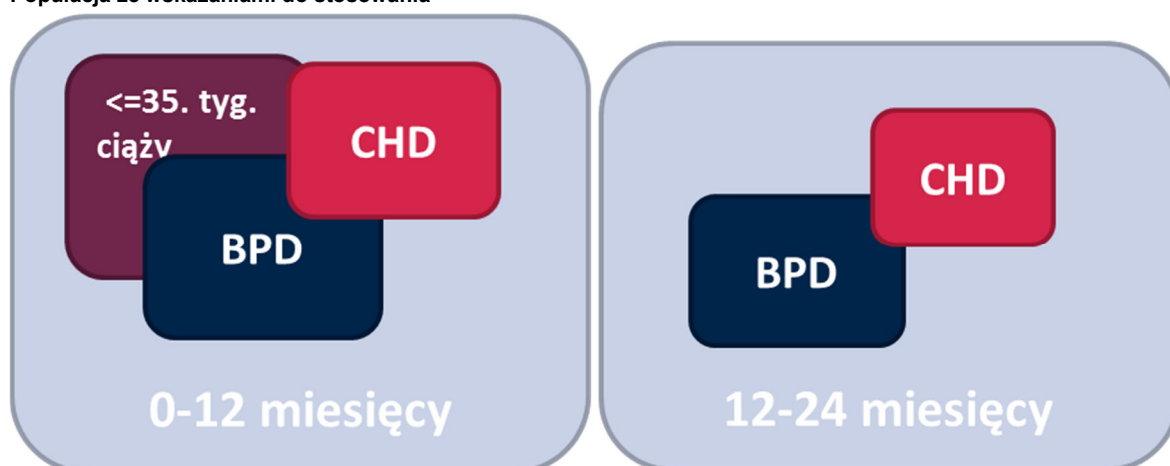
12.2. Populacja ogólna

Synagis® 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 (BPD) w okresie poprzednich 6 miesięcy,
- u dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca.

Poszczególne wskazania nakładają się, co uwzględniono w obliczeniach liczebności populacji ogólnej. W pierwszej kolejności oszacowano populację dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej będących w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu zakażeń. Następnie, na podstawie danych dotyczących chorobowości BPD oszacowano, ile z pozostałych dzieci może zakwalifikować się do przyjęcia immunizacji biernej ze względu na BPD. Na końcu spośród dzieci, które nie kwalifikowały się na podstawie dwóch pierwszych punktów oszacowano liczbę pacjentów z hemodynamicznie istotnymi CHD. (Wykres 1)

Wykres 1.
Populacja ze wskazaniami do stosowania



12.2.1. Oszacowanie liczby dzieci do 2. roku życia w Polsce

W celu oszacowania liczby dzieci poniżej 2. roku życia skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczących liczby ludności Polski z podziałem na wiek w latach 1995–2015 (Tabela 55). Do szeregu czasowego liczby ludności Polski w wieku 0 oraz 1 rok dopasowano regresję liniową i oszacowano liczbę ludności w tych przedziałach wiekowych w latach 2016–2020 (Tabela 46).

Tabela 46.
Prognozowana liczba ludności Polski w wieku 0 i 1 rok w latach 2016–2020

Rok	0	1
2016	369 861	373 905
2017	368 638	372 344
2018	367 414	370 782
2019	366 190	369 220
2020	364 967	367 658

12.2.2. Dzieci urodzone w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6 miesięcy na początku sezonu występowania zakażeń RSV

W celu wyznaczenia populacji dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej skorzystano z danych GUS dotyczących struktury urodzeń ze względu na wiek ciążowy w 2014 roku (Tabela 56).

W ChPL paliwizumabu [22] nie określono informacji dotyczących momentu rozpoczęcia immunizacji ani minimalnej liczby dawek dla dzieci urodzonych w trakcie sezonu zakażeń RSV. W warunkach polskich sezon RSV trwa od 1 października do 30 kwietnia, a minimalna liczba dawek paliwizumabu, zgodnie z zapisami programu lekowego, wynosi 3. W związku z tym, szacując populację dla danego sezonu

zakażeń, uwzględniono wszystkie dzieci urodzone od 1 maja danego roku kalendarzowego do 30 kwietnia następnego roku.

Zakładając jednostajny rozkład urodzeń w ciągu roku oszacowano liczbę dzieci kwalifikujących się ze względu na wiek urodzeniowy do profilaktyki paliwizumabem w sezonach 2017/2018, 2018/2019 oraz 2019/2020 (Tabela 47).

Tabela 47.
Liczba dzieci urodzonych w 35. tygodniu ciąży lub wcześniej i w wieku poniżej 6. miesiący na początku sezonu występowania zakażeń RSV

Rok	Liczba urodzeń
V.2017-IV.2018	15 972
V.2018-IV.2019	15 919
V.2019-IV.2020	15 865

bez uwzględnienia śmiertelności

12.2.3. Dzieci poniżej 2. roku życia z dysplazją oskrzelowo-płucną

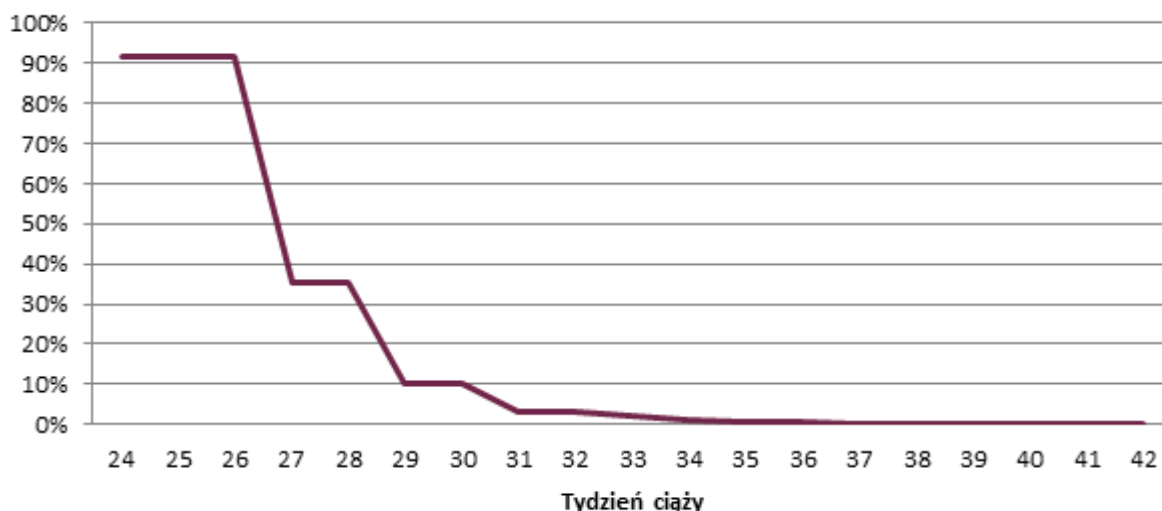
W celu oszacowania występowania dysplazji oskrzelowo-płucnej ze względu na wiek ciążowy dziecka skorzystano z danych z publikacji Rutkowska 2003 [2], będącej raportem badania PREMATURITAS (Tabela 48). Badanie to miało miejsce w latach 1998–1999 w rejonie Warszawy: objęło 310 płodów i noworodków urodzonych między 24., a 32. tygodniem ciąży, co stanowi około 1,7% całej monitorowanej populacji. Jedynie trzy rodziny odmówiły udziału w badaniach. W badaniu oceniano rozwój dzieci do wieku 2 lat.

Tabela 48.
Występowanie dysplazji oskrzelowo-płucnej ze względu na wiek ciążowy na podstawie badania PREMATURITAS [2]

Tydzień ciąży	Udział BPD	Występowanie wśród badanych
31–32	3%	(3/89)
29–30	10%	(6/59)
27–28	35%	(12/34)
24–26	92%	(11/12)

Dane z badania obejmują wyłącznie dzieci urodzone od 24. do 33. tygodnia ciąży, a populacja ogólna to wszystkie dzieci z BPD. Z tego względu do danych dopasowano model regresji wykładniczej i oszacowano częstość występowania BPD dla dzieci urodzonych od 33. do 42. tygodnia ciąży (Wykres 2). W obliczeniach nie wzięto pod uwagę dzieci urodzonych po 42. tygodniu ciąży, ale ze względu na bardzo niski odsetek i trend malejący częstości występowania BPD wraz z wiekiem urodzeniowym, nie powinno to powodować istotnego błędu.

Wykres 2
Częstość występowania BPD wśród dzieci ze względu na wiek ciąży



Aby oszacować populację dzieci poniżej 2. roku życia z dysplazją oskrzelowo-płucną, które nie zostały zakwalifikowane do leczenia ze względu na wiek urodzeniowy (subpopulacja populacji ogólnej, której wielkość oszacowano w rozdz. 12.2.1), populację dzieci poniżej 2. roku życia podzielono na 2 podgrupy:

1. dzieci urodzone powyżej 35. tygodnia ciąży i w wieku poniżej 1. roku życia,
2. dzieci w wieku powyżej 1. i poniżej 2. roku życia.

Dzieci urodzone powyżej 35 tygodnia ciąży i w wieku poniżej 1. roku życia

Na podstawie częstości występowania BPD oraz rozkładu urodzeń ze względu na wiek ciąży oszacowano liczbę niemowląt urodzonych powyżej 35. tygodnia ciąży z BPD. Zakładając jednostajny rozkład urodzeń w ciągu roku oszacowano liczbę niemowląt urodzonych powyżej 35. tygodnia ciąży i w wieku poniżej 1. roku z BPD w sezonach 2017/2018, 2018/2019 oraz 2019/2020. (Tabela 49)

Tabela 49.
Oszacowana liczba niemowląt z BPD urodzonych powyżej 35. tygodnia ciąży

Rok	Liczba niemowląt
V.2017-IV.2018	431
V.2018-IV.2019	430
V.2019-IV.2020	428

bez uwzględnienia śmiertelności

Dzieci w wieku powyżej 1. i poniżej 2. roku życia

Wykorzystując dane dotyczące występowania BPD oraz rozkładu urodzeń ze względu na wiek ciąży oszacowano, ile jest dzieci między 1. a 2. rokiem życia z BPD (Tabela 50). Jest to iloczyn liczby dzieci między 1. a 2. rokiem życia oraz sumy iloczynów udziałów dzieci i udziałów występowania BPD w danym

wieku ciążowym. Zakładając jednostajny rozkład urodzeń w ciągu roku oszacowano liczbę dzieci z BPD między 1. a 2. rokiem życia w sezonach 2017/2018, 2018/2019 oraz 2019/2020. Ze względu na brak ograniczeń, dzieci z BPD mogą otrzymać immunizacje w pierwszym, a później ponownie w drugim roku życia w związku, z tym poniższa liczba dzieci uwzględnia też te, które otrzymałyby paliwizumab w pierwszym roku życia. (Tabela 50)

Tabela 50.
Liczba dzieci z BPD między 1. a 2. rokiem życia

Rok	Liczba dzieci
V.2017-IV.2018	1 888
V.2018-IV.2019	1 880
V.2019-IV.2020	1 872

bez uwzględnienia śmiertelności

12.2.4. Dzieci poniżej 2. roku życia z istotną hemodynamicznie, wrodzoną wadą serca

W celu wyznaczenia występowania wrodzonych wad serca skorzystano z danych Polskiego Rejestru Wrodzonych Wad Rozwojowych [25], które są przekazywane do EUROCAT. Rejestr gromadzi dane dotyczące częstości i rodzajów wad wrodzonych na terenie Polski, w tym zespołów należących do rzadkich chorób. Dane dotyczą wad u dzieci wykrytych w wieku od urodzenia do ukończenia 24. miesiąca życia, a także wad u dzieci martwo urodzonych i wad wykrytych prenatalnie.

Rejestr przed rokiem 2007 nie obejmował wszystkich województw, a od 2007 roku obejmuje cały kraj, monitorując obecnie wszystkie urodzenia w Polsce. Ma to odzwierciedlenie w danych: chorobowość przed 2007 rokiem różni się znacząco od tej raportowanej od roku 2007. Z tego powodu częstość wrodzonych wad serca przyjęto średnią arytmetyczną z danych za lata 2007–2010 wynoszącą około 0,55% żywych urodzeń (Tabela 51).

Tabela 51.
Częstość występowania CHD w Polsce zaraportowane dla dzieci w wieku do 24 miesięcy

Rok	Liczba wystąpień CHD wśród żywych urodzeń	Liczba wystąpień CHD na 10 000 żywych urodzeń	Chorobowość
2000	1 432	78,83	0,79%
2001	1 677	76,80	0,77%
2002	1 961	77,89	0,78%
2003	1 937	77,33	0,77%
2004	2 290	75,87	0,76%
2005	2 233	72,15	0,72%
2006	2 353	73,43	0,73%
2007	2 278	58,63	0,59%
2008	2 294	55,47	0,55%

Rok	Liczba wystąpień CHD wśród żywych urodzeń	Liczba wystąpień CHD na 10 000 żywych urodzeń	Chorobowość
2009	2 207	52,73	0,53%
2010	2 135	51,63	0,52%
Średnia 2007-2010	2 229	54,62	0,55%

W kolejnym kroku analizy mnożąc prognozowaną na podstawie danych GUS liczbę dzieci poniżej 2. roku życia (Tabela 46) przez oszacowany odsetek 0,55% (Tabela 51) otrzymano liczbę dzieci poniżej 2. roku życia z wrodzonymi wadami serca w kolejnych latach prognozy. Zakładając jednostajny rozkład urodzeń w ciągu roku oszacowano liczbę dzieci poniżej 2. roku życia z wrodzonymi wadami serca w sezonach 2017/2018, 2018/2019 oraz 2019/2020 (Tabela 52).

Tabela 52.
Prognozowana liczba dzieci poniżej 2. roku życia z wrodzonymi wadami serca

Rok	Liczebność populacji
V.2017-IV.2018	4 042
V.2018-IV.2019	4 027
V.2019-IV.2020	4 011

bez uwzględnienia śmiertelności

Na podstawie publikacji Feltes 2005 [37] przyjęto, że około 37,5% wrodzonych wad serca stanowią wady istotne hemodynamicznie. Jest to założenie konserwatywne, gdyż definicja istotnej hemodynamiczności przyjęta w badaniu różni się od definicji przyjętej w analizie. Według kryteriów opisanych w publikacji Feltes 2005 [37] pacjenci z hsCHD to pacjenci z sinicznymi CHD, pojedynczą fizjologią komory lub wymagającymi leczenia niesinicznymi CHD. Stąd też obliczona w ten sposób populacja jest przeszacowana.

Należy zauważyć, iż dziecko może mieć więcej niż jedno wskazanie do leczenia (np. może urodzić się przed 35. tygodniem ciąży z hemodynamicznie istotną wrodzoną wadą serca – Wykres 1). Przy założeniu, że wskazania występują one niezależnie od siebie, oszacowania liczby dzieci z wrodzonymi wadami serca dokonano, mnożąc liczbę dzieci w wieku poniżej dwóch lat pomniejszoną o liczbę dzieci, które kwalifikują się do leczenia paliwizumabem na podstawie wskazań innych niż CHD, przez odsetek występowania CHD, a następnie przez odsetek hemodynamicznie istotnych wad serca (Tabela 53).

Tabela 53.
Liczba dzieci w wieku do 2 lat z istotnymi hemodynamicznie CHD

Sezon	Liczba dzieci
V.2017-IV.2018	1 478
V.2018-IV.2019	1 473
V.2019-IV.2020	1 467

bez uwzględnienia śmiertelności

12.2.5. Podsumowanie liczebności populacji ogólnej

Na podstawie powyższych oszacowań populacja ogólna, u której preparat Synagis® może być stosowany, wynosi około 20 tys. osób rocznie. (Tabela 54)

Tabela 54.
Liczebność populacji ze wskazaniami do stosowania preparatu Synagis®

Sezon	Liczba dzieci
V.2017-IV.2018	19 769
V.2018-IV.2019	19 701
V.2019-IV.2020	19 633

bez uwzględnienia śmiertelności

12.3. Dane źródłowe

W celu oszacowania populacji ogólnej i docelowej analizy skorzystano z danych Głównego Urzędu Statystycznego (GUS) dotyczących liczby ludności Polski z podziałem na roczniki w latach 1995–2015 (Tabela 55), struktury urodzeń ze względu na wiek ciążowy w 2014 roku (Tabela 56) oraz urodzeń żywych według miesięcy w 2014 roku [1]. Dane GUS dotyczące urodzeń w 2015 roku nie przedstawiają struktury urodzeń ze względu na tydzień trwania ciąży, dlatego skorzystano z danych za rok 2014.

Tabela 55.
Liczba ludności Polski w wieku 0 i 1 rok w latach 1995–2015 [1]

Rok	0	1
1995	427 921	473 838
1996	423 597	427 192
1997	408 967	423 036
1998	392 304	408 548
1999	381 183	392 110
2000	376 936	380 918
2001	362 721	376 590
2002	352 554	362 528
2003	349 081	352 415
2004	354 174	349 018
2005	362 651	354 223
2006	372 595	362 442
2007	386 191	372 649
2008	413 259	386 581

Rok	0	1
2009	416 830	414 269
2010	412 685	433 284
2011	388 220	414 157
2012	378 882	396 482
2013	360 195	388 703
2014	366 672	369 254
2015	362 130	374 549

Tabela 56.
Struktura urodzeń ze względu na wiek ciąży w 2014 roku [1]

Wiek urodzeniowy	Liczba	Udział
44 tyg. i więcej	0	0,00%
43	18	0,00%
42	5 646	1,50%
41	47 089	12,55%
40	110 514	29,46%
39	101 585	27,08%
38	60 242	16,06%
37	22 846	6,09%
36	10 943	2,92%
35	5 540	1,48%
34	3 304	0,88%
33	1 999	0,53%
32	1 461	0,39%
31	954	0,25%
30	732	0,20%
29	530	0,14%
28	459	0,12%
27	380	0,10%
26	280	0,07%
25	229	0,06%
24	197	0,05%
23	130	0,03%
22 tyg. i mniej	77	0,02%
nieokreślony	5	0,00%

Tabela 57.
Zgony noworodków według okresu ciąży w 2014 roku [1]

Kategoria	Razem	Okres ciąży [tygodnie]								
		≥ 44	43-42	41-37	36-32	31-28	27-24	23-22	<22	nieokreślony
Wszyscy	1583	-	4	535	294	180	385	174	10	1
0 miesiąc	1096	-	2	253	194	147	327	163	10	
W tym 0 - 27 dni	1084	-	2	250	194	145	321	162	10	
W tym 28 - 29 dni	12	-	-	3	-	2	6	1	-	
1 miesiąc i więcej	487	-	2	282	100	33	58	11	-	1

Tabela 58.
Zgony niemowląt według wieku w 2014 roku [1]

Wiek [miesiąc]	0	1	2	3	4	5	6	7	8	9	10	11
Liczba	1084	152	89	52	54	39	25	20	21	17	13	17